

Advanced Therapy Medicinal Products - Arzneimittel einer neuen Generation

Möglichkeiten und Barrieren der Erstattung im Vergleich zu klassischen
Arzneimitteln in Deutschland - Überblick und Analyse

Bachelorarbeit

Zur Erlangung des akademischen Grades des Bachelor of Science (B.Sc.)

Vorgelegt am Lehrstuhl für Gesundheitswissenschaften der Hochschule für Angewandte
Wissenschaften Hamburg

Vorgelegt von:	Hauke Schneiderheinze
Matrikelnummer:	2087560
█	█
Gutachter:	Prof. Dr. Dr. Michael Haufs
Zweitgutachter:	Dr. Klaus-Jürgen Preuß
Bearbeitungszeit:	zwei Monate
Abgabetermin:	31.08.2015

Zusammenfassung

Gen-therapie, Zelltherapie und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (Advanced Therapy Medicinal Products - ATMPs) erzielen zunehmend große medizinische Erfolge und halten vermehrt Einzug in die Gesundheitsversorgung. Gleichzeitig sind sie ein Paradebeispiel für die Individualisierung der Arzneimitteltherapie. Für das erste zugelassene Gentherapeutikum in Europa wurde die Entscheidung zur Erstattungsfähigkeit vom Gemeinsamen Bundesausschuss vertagt. Die vorliegende Arbeit stellt diese innovativen Arzneimitteltherapien vor und untersucht ihre Erstattungsfähigkeit durch die Gesetzliche Krankenversicherung in Deutschland. ATMPs und klassische Arzneimittel werden untersucht und systematisch verglichen, um Unterschiede in der Erstattungsfähigkeit feststellen zu können. Die Analyse zeigt, dass eine zunehmende Individualisierung der Arzneimitteltherapie neben medizinischen Vorteilen auch große Herausforderungen mit sich bringt. Neuartige Wirkmechanismen, autologe Komponenten und geringe Fallzahlen erschweren eine valide Bewertung von Gen- und Zelltherapeutika durch herkömmliche Methoden. Zusätzlich fehlt es den Entwicklern – meist kleine und mittlere Biotechnologie-Unternehmen – an Erfahrungs- und Finanzstärke um vielversprechende Produkte erfolgreich durch den Zulassungs- und Erstattungsprozess zu begleiten. Die rechtlichen Rahmenbedingungen der Erstattung durch die Gesetzliche Krankenversicherung sind für ATMPs nicht spezifiziert und stellen dieselben Anforderungen wie für klassische Arzneimittel. Gesetzgeber, Industrie und Kostenträger sollten gemeinsam nach Lösungen suchen, um eine erfolgreiche Translation innovativer Technologien von der Forschung bis zum Patienten zu ermöglichen.

Inhalt

1.	Einleitung.....	5
1.1	Problemstellung und Zielsetzung	6
1.2	Aufbau der Arbeit.....	7
1.3	Methodik.....	7
2.	Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMPs).....	8
2.1	Somatische Zelltherapeutika.....	9
2.2	Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte	11
2.3	Gentherapeutika	12
2.4	Kombinierte ATMPs.....	13
3.	ATMPs und klassische Arzneimittel	14
3.1	Individualisierung der Medizin.....	14
3.2	Wandel der Arzneimitteltherapie	17
4.	Erstattung.....	21
4.1	AMNOG-Prozess.....	22
4.2	Erprobungsregelung nach §137e SGB V.....	23
4.3	Vorschlagsverfahren des InEK	24
4.4	NUB-Verfahren nach § 6 Abs. 2 KHEntgG.....	25
5.	Vergleich der Erstattungssituation von ATMPs und klassischen Arzneimitteln	27
6.	Ergebnisse.....	33
7.	Fazit und Handlungsempfehlungen	38

Darstellungsverzeichnis

Darstellung 1 -	Zugelassene somatische Zelltherapeutika	Seite 10
Darstellung 2 -	Zugelassene biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte	Seite 12
Darstellung 3 -	Zugelassene Gentherapeutika	Seite 13
Darstellung 4 -	Individualisierung der Medizin	Seite 16
Darstellung 5 -	Charakteristika von ATMPs und klassischen Arzneimitteln	Seite 20
Darstellung 6 -	Übersicht der vorgestellten Prozesse zur Erstattung durch die GKV	Seite 27
Darstellung 7 -	Einfluss der Charakteristika von ATMPs und klassischen Arzneimitteln auf die Erstattung	Seite 37

Abkürzungsverzeichnis

AMG	Arzneimittelgesetz
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Product
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	German Diagnosis Related Groups
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HPV	Humane Papillomaviren
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
KMU	kleine und mittlere Unternehmen
MPG	Medizinproduktegesetz
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch

1. Einleitung

Ein manipulierter Virus repariert einen Gendefekt und ein maßgeschneidertes Impfstoff-Unikat wird zur Behandlung eines einzelnen Hirntumors hergestellt. Es klingt wie die Medizin der Zukunft, doch tatsächlich ist es die Medizin von heute. Die Zell- und Gentherapie entwickelt sich rasant und bekommt einen zunehmend höheren Stellenwert in der Arzneimitteltherapie. Erfolge und Misserfolge, Hoffnungen und Befürchtungen begleiten diese Entwicklung seit vielen Jahren. *Glybera* ist die erste zugelassene Gentherapie in Europa. Sie soll zur Behandlung einer sehr seltenen, genetisch bedingten Stoffwechselstörung eingesetzt werden. Die Erstattungsfähigkeit dieser sehr teuren Therapie durch die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) ist jedoch noch nicht erteilt worden. Ein weiteres Arzneimittel namens *DCvax* wurde 2014 als erste maßgeschneiderte Immuntherapie zur Behandlung von Gliomhirntumoren zugelassen. Es handelt sich um ein individualisiertes Tumorstoff, das mithilfe der Immunzellen der Patientin¹ hergestellt wird. Auch das erste Stammzellpräparat zur Behandlung eines limbischen Stammzelldefizits wurde mit *Holoclax* im Februar 2015 in Europa zugelassen.

Der Fortschritt in der Zell- und Gentherapie und die Entwicklung individualisierter Therapieansätze führen zu neuartigen Herausforderungen für Regulierungsbehörden und Entwickler. Der Zulassung und Erstattung neuer Arzneimittel kommt eine große Verantwortung zu, denn medizinischer Fortschritt, Patientensicherheit und Wirtschaftlichkeit hängen maßgeblich davon ab. Die Zulassung dieser neuen Arzneimittel, den sogenannten Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs), unterliegt seit 2008 einem eigenen Rechtsrahmen auf EU-Ebene. Dieser wird u.a. in den Arbeiten von Abdo Konur und dem Centrum für europäische Politik ausführlich behandelt und evaluiert (Konur 2012, Centrum für europäische Politik 2014). Im Gegensatz dazu unterliegt die Erstattung in Deutschland nationalen Regeln und zur Erstattung von Zell- und Gentherapeutika existieren bisher wenig wissenschaftliche Arbeiten. Die vorliegende Arbeit untersucht daher die Erstattungssituation dieser innovativen Arzneimittel in Deutschland.

¹ Zur Vereinfachung der Darstellung und für eine bessere Lesbarkeit wird im Weiteren die weibliche Form unterschlagen; in jedem Fall ist dabei jedoch auch implizit die weibliche Person gemeint.

1.1 Problemstellung und Zielsetzung

Erstattungsfähigkeit und Höhe der Erstattung entscheiden über den Zugang des Großteils der Patienten zu neuen Arzneimitteln und Therapien. Zusätzlich beeinflussen die Erstattungsbedingungen die Ausrichtung von Forschung und Industrie. Auf der einen Seite sollten wirkliche Innovationen fair belohnt werden, auf der anderen Seite müssen die begrenzten Ressourcen von den Kostenträgern effizient eingesetzt werden.

Das Gentherapeutikum *Glybera* ist das erste Arzneimittel seit Einführung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) zu dessen Erstattungsfähigkeit der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) keine Entscheidung innerhalb der gesetzlichen Frist getroffen hat. Die Nutzenbewertung wurde mangels Eindeutigkeit der vorliegenden Daten vertagt, heißt es in einer Pressemitteilung des G-BA im Mai 2015 (vgl. G-BA 2015b).

Im Geschäftsbericht eines ATMP-Herstellers wird von weiteren Problemen bei der Erstattung berichtet:

- i) Die Kostenerstattung über die G-DRG (German-Diagnosis Related Groups) ist ungenügend.
- ii) Uneinigkeiten bei der Klassifizierung des ATMP seitens der Kostenträger.
- iii) Unsicherheit darüber, ob das gewährte Zusatzentgelt bestehen bleibt, sollte das ATMP neu klassifiziert werden.
- iv) Unsicherheit darüber, ob die Datenlage den Anforderungen der Kostenträger genügt, da Erfahrungswerte zu vergleichbaren Produkten fehlen (vgl. *co.doⁿ* AG 2013, s. 29-35)

Es ist zu erwarten, dass sich die Meinungen von Industrie und Kostenträgern diesbezüglich interessenbedingt unterscheiden. Eine objektive Untersuchung der Erstattungssituation von ATMPs durch die GKV erscheint daher sinnvoll. Folgenden Fragen wird in dieser Arbeit nachgegangen:

Unterscheiden sich ATMPs in der Erstattungsfähigkeit durch die GKV von klassischen Arzneimitteln?

Wodurch unterscheiden sie sich?

Wie wirken sich diese Unterschiede aus?

1.2 Aufbau der Arbeit

Im Anschluss an die Einleitung wird im zweiten Abschnitt die Arzneimittelgruppe der ATMPs vorgestellt. Die Vorstellung umfasst Produktbeispiele, Definitionen, grundlegende Charakteristika, den groben Rechtsrahmen und eine Übersicht der bereits zugelassenen ATMPs. Der dritte Abschnitt thematisiert die Individualisierung der Medizin im Allgemeinen und stellt Entwicklungen in der Arzneimitteltherapie dar, mit dem Ziel Charakteristika von klassischen Arzneimitteln und ATMPs herauszuarbeiten. Nachfolgend werden die herausgearbeiteten Charakteristika in einer Tabelle zusammengefasst. Im vierten Abschnitt geht es um die Erstattung von neuen Arzneimitteln durch die Gesetzliche Krankenversicherung. Zuerst wird die Bedeutung der Erstattungsfähigkeit eines neuen Arzneimittels thematisiert und ein kurzer Einblick in die Erstattungssystematik der GKV gegeben. Anschließend werden einige Prozesse, Regelungen und Verfahren vorgestellt, die besonders für die Erstattung von innovativen Arzneimitteln eine Rolle spielen und daher auch für eine Analyse der Erstattungssituation wichtig sind. Im fünften Abschnitt werden die zuvor erarbeiteten Charakteristika von klassischen Arzneimitteln und ATMPs verglichen und daraufhin untersucht, ob und inwiefern sie einen Einfluss auf die Erstattungssituation haben. Im sechsten Abschnitt werden die Ergebnisse zusammengefasst und bewertet. Abschließend werden im siebten Abschnitt ein Gesamtfazit gezogen und Handlungsempfehlungen ausgesprochen.

1.3 Methodik

Der vorliegenden Arbeit geht eine ausführliche Internet- und Literaturrecherche voraus. Aufgrund der Aktualität des Themas, existiert noch sehr wenig Druckwerk und der Großteil der Recherche basiert auf digitalen Publikationen und Artikeln. Ein grundlegendes Wissen über das deutsche Gesundheitssystem und die Medizin wird dieser Arbeit vorausgesetzt. Um die gewählte Problemstellung zu bearbeiten wird folgendermaßen vorgegangen. Im ersten Teil der Arbeit werden Eigenschaften der ATMPs, das Entwicklungsumfeld und Besonderheiten dieser Arzneimittelgruppe vorgestellt. Es folgen eine Übersicht über Entwicklungen der Arzneimitteltherapie und ein Einblick in die Individualisierung der Medizin, mit dem Ziel, mögliche Unterschiede zwischen klassischen Arzneimitteln und ATMPs zu erarbeiten. Hierzu wurde eine Tabelle entworfen, die beide Arzneimittelgruppen anhand verschiedener Kategorien vergleicht. Die Auswahl der Kategorien basiert auf der Literaturrecherche und der Verfügbarkeit von Informationen zu den jeweiligen Kategorien. Zusätzlich sind Kategorien gewählt worden, bei denen eine Auswirkung auf den Erstattungsprozess

möglich erscheint. Die Kategorien der Tabelle werden anschließend im Rahmen der Analyse einzeln hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Erstattung untersucht und beurteilt. Abschließend wird die Tabelle erneut dargestellt, erweitert um die Feststellungen der Analyse in Stichworten. Vor dem Gesamtfazit werden Limitationen und Aussagekraft der Arbeit kritisch diskutiert.

2. Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMPs)

Der wissenschaftliche Fortschritt in der Biomedizin und unterschiedlichen Grundlagenwissenschaften hat die Entwicklung einer neuen Gruppe von Arzneimitteln der Regenerativen Medizin ermöglicht. Die sogenannten Arzneimittel für neuartige Therapien (Englisch: Advanced Therapy Medicinal Products) sind ein komplexes und hoch innovatives Gebiet der modernen Arzneimitteltherapie. Zu dieser Gruppe gehören

- i) somatische Zelltherapeutika (Somatic Cell Therapy Products),
- ii) biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (Tissue Engineered Products),
- iii) Gentherapeutika (Gene-Therapy Medicinal Products) und
- iv) kombinierte Arzneimittel für Neuartige Therapien (combined ATMP).

Grundsätzlich gibt das deutsche Arzneimittelgesetz (AMG) sowie das Medizinproduktegesetz (MPG) den Rechtsrahmen für ATMPs und alle anderen Arzneimittel und Medizinprodukte in Deutschland vor. Bedingt durch die Neuartigkeit, die Komplexität und die hohe intrinsische Variabilität der ATMPs, gestaltet sich die Bewertung von Sicherheit, Nutzen, Qualität und weiterer etablierter Kriterien in dieser Form jedoch als schwierig oder sogar nicht möglich. Die Zulassung und regulatorische Betreuung sollte der Komplexität und Individualität der ATMPs Rechnung tragen. Die Verordnung (EC) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates für Arzneimittel für neuartige Therapien (im Folgenden ATMP-Verordnung genannt) ist Ende 2008 zu diesem Zweck in Kraft getreten. Überwachung und Zulassung sind somit im Gegensatz zu klassischen Arzneimitteln, Aufgabe der EMA (European Medicines Agency) und nicht des BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) oder des PEI (Paul-Ehrlich-Institut) bzw. der jeweiligen nationalen Behörden der europäischen Mitgliedsländer. Lediglich durch die sogenannte Krankenhausaussnahme (§4b Abs. 3 AMG) der ATMP-Verordnung ist es unter speziellen Voraussetzungen möglich ein ATMP auf nationaler Ebene zuzulassen und anzuwenden. In diesen Fällen ist das PEI die zuständige Behörde in Deutschland. Der Grund für die Zusammenfassung dieser Produktgruppen zu den ATMPs sind

weniger ihre Gemeinsamkeiten, als vielmehr ihre Andersartigkeit und Komplexität im Vergleich zu klassischen Arzneimitteln (vgl. Konur 2012, s. 22).

Viele dieser Therapien werden zur Behandlung von Erkrankungen entwickelt, für die keine oder nur ungenügende Therapieoptionen vorhanden sind, wie zum Beispiel AIDS, Immundefizienzen oder Tumorerkrankungen. Bereits zugelassene ATMPs zeigen großes Potential und belegen den medizinischen Nutzen für die Patienten. Beispiele hierfür sind u.a. die Behandlung des Wiskott-Aldrich-Syndroms oder der angeborenen Immunschwäche durch den Mangel an Adenosindeaminase mit Gentherapeutika (vgl. Reiss et al. 2011, s. 822). Die großen Erwartungen von Patienten und Medizinern sind aufgrund der bisherigen Erfolge nicht unbegründet, ob diese Erwartungen in Zukunft erfüllt werden lässt sich jedoch nicht vorhersagen. Misserfolge bei Gentherapeutika und anderen ATMPs, wie Todesfälle und das Auftreten von Leukämien (vgl. Reiss et al. 2011, s. 822), stehen den Erfolgen gegenüber. Zusätzlich spielen der regulatorische Rahmen auf europäischer Ebene sowie die nationalen Erstattungsmöglichkeiten neuartiger Therapien ebenfalls eine wichtige Rolle für die zukünftige Entwicklung und Translation (vgl. Konur 2013, s. 4ff, 22f). Nachfolgend werden die Definitionen der vier Untergruppen der ATMPs vorgestellt, Produktbeispiele angeführt und eine Übersicht der bereits zugelassenen Produkte dargestellt. Für den Fall, dass einzelne Produkte nicht zweifelsfrei einer Gruppe zugeordnet werden können, da mehrere Definitionen zutreffen, wurde in der ATMP-Verordnung eine Rangordnung festgelegt um eine exakte Zuordnung zu ermöglichen:

1. Gentherapeutikum
2. Biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt
3. Somatisches Zelltherapeutikum

Diese Rangordnung bestimmt, dass ein Produkt welches mehrere Definitionen erfüllt, immer in die höhargestellte Produktgruppe eingeordnet wird und als solche behandelt wird. (vgl. §4 Art. 9 AMG, EU-Verordnung (EG) Nr. 1394/2007).

2.1 Somatische Zelltherapeutika

Werden lebende Körperzellen, die entweder vom Patienten stammen (autolog), von einem anderen Menschen stammen (allogen) oder tierischen Ursprungs sind (xenogen), so bearbeitet, dass ihre biologischen Eigenschaften metabolisch, pharmakologisch oder immunologisch einen therapeutischen, diagnostischen oder präventiven Effekt am oder im Menschen haben, handelt es

sich um ein somatisches Zelltherapeutikum. (vgl. EU Richtlinie 2001/83/EG, s. 117)

Beispiele für die somatische Zelltherapie sind u.a.:

- i) Die Leberzelltherapie bei der allogene, postmortal gespendete Leberzellen zum temporären Funktionsersatz bei akutem Leberversagen eingesetzt werden
- ii) autologe, ex vivo gepulste dendritische Zellen zur Therapie von Ovarialkarzinomen
- iii) eine Mixtur aus porzinen Betazellen und ihren begleitenden endokrinen Zellpopulationen, die eingebettet in eine Alginmatrix zur Behandlung von Diabetes eingesetzt werden. (vgl. PEI 2012, s. 8)

Die Darstellung 1 zeigt die zugelassenen somatischen Zelltherapeutika, deren Bezeichnung, die Krankheit bzw. die Stoff- und Indikationsgruppe, den Zulassungsinhaber, die Impfstoffart, die Zulassungsnummer und das Zulassungsdatum. Anhand der Zulassungsnummer ist ersichtlich, ob das Produkt die zentrale EU-Zulassung (Nummer beginnt mit EU/...) oder die nationale Genehmigung (Nummer beginnt mit PEI.A...) nach §4b AMG erhalten hat. Selbiges gilt für Darstellung 2 (biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte) und Darstellung 3 (Gentherapeutika).

Somatische Zelltherapeutika						
Tumorimpfstoffe						
Bezeichnung	Krankheit / Stoff-Indikationsgruppe	Zulassungsinhaber	Impfstoffart	Zulassungsnummer	Zulassungsdatum	
DCVax-L 1,25 x 10 ⁶ lebende dendritische Zellen/Kryoröhrchen	Autologe dendritische Zellen, die mit Tumorlysantigen des Patienten inkubiert wurden (sog. Antigen-präsentierende Zellen)	Northwest Biotherapeutics GmbH	Tumorimpfstoffe	PEI.A.11674.01.1	21.02.2014	
Provenge	Autologe, mononukleäre Zellen des peripheren Bluts, aktiviert mit PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T)	Dendreon UK Limited	Tumorimpfstoffe	EU/1/13/867	06.09.2013	
Zytokin-aktivierte Killerzellen (CIK-Zellen), allogene, ≤ 1x10 ⁸ CD3+CD56-T-Zellen/kg Körpergewicht in ≤ 100 ml Infusionsdispersion	Humane, allogene CIK-Zellen in einer vom Spender abhängigen Anzahl an aktivierten CD3+CD25+CD56+ NK-like T-Zellen, CD3+CD56+ NK-like T-Zellen, CD3-CD56+ NK-Zellen, CD19+ B-Zellen, CD14+ Monozyten und anderen Zellen	Deutsches Rotes Kreuz Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen gGmbH	Tumorimpfstoffe	PEI.A.11630.01.1	13.06.2014	

Dar. 1: Zugelassene somatische Zelltherapeutika (Quelle: PEI 2015)

2.2 Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte

Ein biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt wird in der ATMP-Verordnung wie folgt definiert: „Ein „biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt“ [Tissue Engineered Product] ist ein Produkt, das biotechnologisch bearbeitete Zellen oder Gewebe enthält oder aus ihnen besteht und dem Eigenschaften zur Regeneration, Wiederherstellung oder zum Ersatz menschlichen Gewebes zugeschrieben werden oder das zu diesem Zweck verwendet oder Menschen verabreicht wird. Ein bio-technologisch bearbeitetes Gewebeprodukt kann Zellen oder Gewebe menschlichen oder tierischen Ursprungs enthalten. Die Zellen oder Gewebe können lebensfähig oder nicht lebensfähig sein. Es kann außerdem weitere Stoffe enthalten wie Zellprodukte, Biomoleküle, Biomaterial, chemische Stoffe und Zellträger wie Gerüst- oder Bindsesubstanzen.“ (EU Verordnung (EC) 1394/2007, s. 4)

Beispiele für biotechnologisch bearbeitet Gewebeprodukte sind u.a.:

- i) Kultivierte und expandierte autologe Chondrozyten-Transplantate zur Behandlung von Knorpeldefekten,
- ii) Hautersatz aus gefrorenen und kultivierten allogenen Keratinozyten zur Behandlung von Hautdefekten nach schweren Verbrennungen und
- iii) autologe Progenitorzellen aus dem Knochenmark zum Einsatz bei Patienten nach erfolgloser Behandlung linksventrikulärer Myokardinfarkte. (vgl. PEI 2012, s. 8)

Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte				
Bezeichnung	Zulassungs-/ Genehmigungsinhaber	Zulassungs-/ Genehmigungs- nummer	Zulassungs-/ Genehmigungs- datum	Weitere Informationen
BioSeed-C Autologes 3D-Chondrozytentransplantat, 28,8 Mio. Zellen pro Einheit	BioTissue Technologic s GmbH	PEI.A.11485.01.1	04.06.2014	PharmNet
ChondroCelect (Charakterisierte vitale ex vivo expandierte autologe Knorpelzellen)	TiGenix NV, Belgien	EU/1/09/563/001	05.10.2009	EPAR: ChondroCelect
co.don chondrosphere, 10-70 Sphäroide/cm ² , matrixassoziierte Zellen zur Implantation	co.don AG, Teltow	PEI.A.11507.01.1	12.12.2013	PharmNet
Holoclar	Chiesi Farmaceutici S.P.A., 43122 Parma, Italia	EU/1/14/987	17.02.2015	EPAR: Holoclar
MACI	Genzyme Europe B.V., NL	EU/1/13/847	27.06.2013	PEI-Sicherheits- information: Ruhe der Zulassung (siehe Bekanntmachung Nr. 404 vom 08.12.2014) EPAR: MACI
MukoCell	UroTiss Europe GmbH	PEI.A.11491.01.1	23.12.2013	PharmNet
NOVOCART 3D	TETEC AG	PEI.A.11511.01.1	29.08.2014	PharmNet
t2c001, autologous bone marrow- derived progenitor cells	t2cure GmbH, Frankfurt	PEI.A.11517.01.1	31.03.2014	

Dar. 2: Zugelassene biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (Quelle: PEI 2015)

2.3 Gentherapie

„Ein Gentherapeutikum [...] ist ein Arzneimittel, bei dem durch eine Reihe von Verarbeitungsgängen der (in vivo oder ex vivo erfolgenden) Transfer eines prophylaktischen, diagnostischen oder therapeutischen Gens (d. h. eines Stücks Nukleinsäure) in menschliche oder tierische Zellen und dessen anschließende Expression in vivo bewirkt werden sollen. Der Gentransfer erfordert ein Expressionssystem, das in einem Darreichungssystem, einem sogenannten Vektor, enthalten ist, der viralen aber auch nicht-viralen Ursprungs sein kann. Der Vektor kann auch in einer menschlichen oder tierischen Zelle enthalten sein.“ (EU Richtlinie 2001/83/EG, s. 115). Zusätzlich sei an dieser Stelle erwähnt, dass Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten keine Gentherapeutika darstellen. (vgl. PEI 2012, s. 6)

Beispiele für Gentherapeutika sind u.a.:

- i) DNA-Plasmide, die den Fibroblasten-Wachstumsfaktor FGF-1 kodieren, zur Behandlung von kritischen Ischämien der unteren Extremitäten,
- ii) der genetisch modifizierte Salmonella-typhi-Bakterienstamm zur Ausscheidung eines Fusionsproteins des prostataspezifischen Antigens (PSA) und eines Proteins, welches zu einer erhöhten Antigenität führt, zur Therapie bei Morbus Parkinson und
- iii) der Adenovirus, der den Wachstumsfaktor VEGF-C (Vascular Endothelial Growth Factor) kodiert, bei sekundären Lymphödemen nach einer Behandlung von Brustkrebs. (vgl. PEI 2012, s. 8)

Gentherapeutika			
Bezeichnung	Zulassungs-/ Genehmigungsinhaber	Zulassungs-/ Genehmigungs- nummer	Zulassungs-/ Genehmigungsdatum
Glybera	uniQure biopharma B.V., Niederlande	EU/1/12/791/001	25.10.2012

Dar. 3: zugelassene Gentherapeutika (Quelle: PEI 2015)

2.4 Kombinierte ATMPs

Ein kombiniertes ATMP enthält als „festen Bestandteil eines oder mehrere Medizinprodukte [...] oder eines oder mehrere aktive implantierbare medizinische Geräte [...]. Und sein Zell- oder Gewebeanteil muss lebensfähige Zellen oder Gewebe enthalten. Oder sein Zell- oder Gewebeanteil, der nicht lebensfähige Zellen oder Gewebe enthält, muss auf eine Weise auf den menschlichen Körper einwirken können, die im Vergleich zu den genannten Produkten und Geräten als Hauptwirkungsweise betrachtet werden kann.“ (EU Verordnung (EC) 1394/2007, s. 5)

Beispiele für kombinierte ATMPs sind u.a.:

- i) Mit C3A-Zellen besiedelte Hohlfaserpatronen zur Behandlung bei akuter chronischer Hepatitis und

- ii) autologe kultivierte Chondrozyten, integriert in einem Gerüst zur Reparatur symptomatischer Knorpeldefekte in Gelenken wie Knie und Knöchel(vgl. PEI 2012, s. 8).

3. ATMPs und klassische Arzneimittel

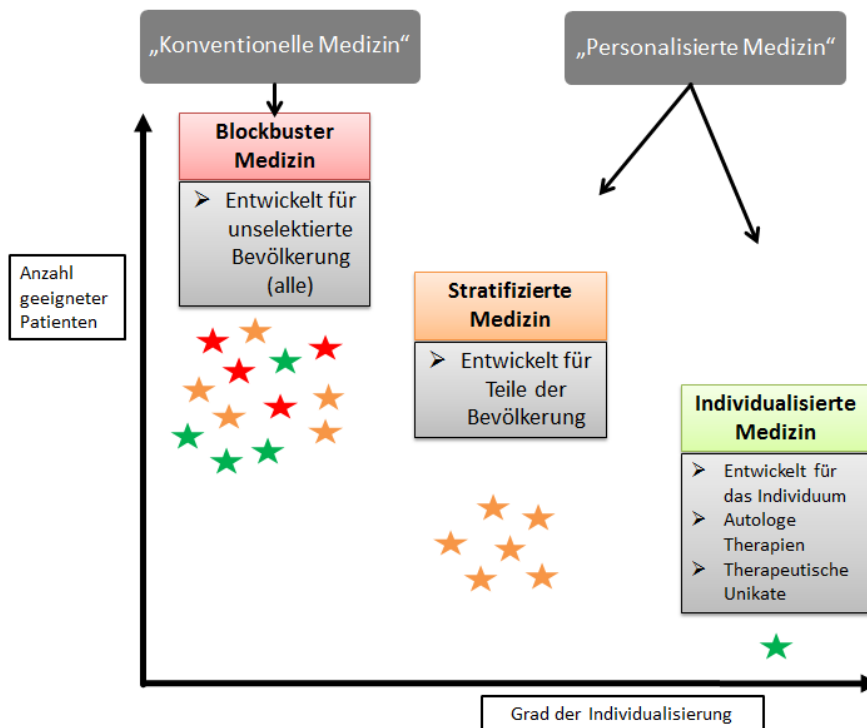
Im folgenden Abschnitt wird erläutert, was unter der Individualisierung der Medizin bzw. der Arzneimitteltherapie zu verstehen ist. Im Kontrast dazu wird auch die sogenannte Blockbuster-Medizin vorgestellt und erörtert. Anschließend wird der Wandel der Arzneimitteltherapie, von den synthetischen Stoffen der pharmazeutischen Chemie über Rekombinante Proteine bis zu den Arzneimitteln für Neuartige Therapien, vorgestellt.

3.1 Individualisierung der Medizin

Die ATMPs zählen zu den Ansätzen der individualisierten oder personalisierten Medizin. Im Folgenden wird daher kurz vorgestellt, was unter der Individualisierung der Medizin zu verstehen ist und welche Veränderungen mit dieser Entwicklung einhergehen. Die Begriffsvielfalt dieser Ansätze ist groß; personalisierte Medizin, Präzisionsmedizin, genomische Medizin, informationsbasierte Medizin stratifizierte Medizin, biomarker-basierte Medizin, molekulare Medizin und P4-Medizin (prädictiv, präventiv, personalisiert, partizipatorisch) (vgl. Deutscher Ethikrat 2013, s. 40). Teilweise werden diese Begriffe auch unterschiedlich definiert und verwendet oder bezeichnen nur einen Teilbereich dieser Ansätze. Bei einer ausführlichen Befassung mit diesem Thema, wäre eine Aufarbeitung der Begriffsvielfalt und aller Teilbereiche notwendig, bei dieser kurzen Vorstellung wird darauf jedoch verzichtet. In dieser Arbeit wird "Individualisierte Medizin" als Oberbegriff dieser Ansätze verwendet. Der Grundgedanke einer Individualisierten Medizin basiert auf der Beobachtung, dass Menschen mit identischem Krankheitsbild und identischer Therapie sehr unterschiedlich reagieren können. Ursache dafür sind individuelle Merkmale oder Gegebenheiten eines Menschen, die einen Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf einer Erkrankung oder auf die Wirkung oder Nebenwirkung einer Therapie haben. Häufig sind diese individuellen Merkmale genetischer Natur, weshalb die Gendiagnostik in der Individualisierten Medizin auch eine zentrale Rolle spielt. Ziel dieser neuen Ansätze ist es nun, die individuellen Merkmale zu erfassen, zu analysieren und zu verstehen um das Wissen für eine wirksamere und sicherere Therapie zu nutzen. Dafür werden auf

der einen Seite valide Diagnostika benötigt, um diese individuellen Unterschiede messbar zu machen und auf der anderen Seite sind Therapieansätze und Medikamente nötig, die je nach individueller Ausstattung bestmöglich wirken und so wenig wie möglich schaden (vgl. BMBF 2013). Dieser Grundgedanke ist zwar keines Falls eine neue Idee der Medizin, denn Beispiele wie die Gendermedizin oder die generelle Berücksichtigung von Gewicht und Alter bei Therapie- und Dosisfindung zeigen, dass individuelle Merkmale von Patienten schon seit jeher berücksichtigt wurden. Allerdings haben sich die technischen Möglichkeiten und das Wissen, besonders in der Biotechnologie und der Genetik, in den letzten Jahrzehnten rasant weiterentwickelt. Das wachsende Verständnis von Erkrankungen und relevanten Prozessen auf molekularer Ebene ermöglicht eine neuartige Individualisierung der Medizin, wie sie vor 15 Jahren nicht möglich gewesen wäre. Die ATMPs sind als Teil dieser Entwicklung anzusehen (vgl. Müller-Berghaus et al. 2013). Eines der größten Probleme, das mit der Individualisierung der Medizin angegangen wird, ist die hohe Rate an unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen und fehlendem Ansprechen auf die jeweiligen Medikamente. „Schwerwiegende Nebenwirkungen mit Todesfolge aufgrund von Arzneimittelunverträglichkeiten stellen von der Dimension her eine der vordringlichsten Herausforderungen in der Gesundheitsversorgung dar.“ (Deutscher Ethikrat 2013, s. 46). Besonders in der Onkologie wird der Anteil der sogenannten Non-Responder, also Patienten bei denen die Therapie nicht die erwünschte Wirkung zeigt, auf 75% geschätzt. Den größten Anteil der ATMPs stellen Zelltherapieprodukte zur immunologischen Krebsbekämpfung dar (vgl. Konur 2013, s. 6). Von diesen ATMPs erhoffen sich Ärzte, Forscher und Entwickler eine grundlegende Verbesserung der Tumorthherapie. Diese Ansätze basieren teilweise auf der individuellen Beschaffenheit und Genetik eines einzelnen Tumors und der Analyse des Immunsystems des Patienten, um ein sogenanntes therapeutisches Unikat herzustellen. Dieses Beispiel zeigt, wie konträr diese Entwicklung zur noch teilweise vorherrschenden klassischen „Blockbuster-Medizin“ und dem „one size fits all“ Gedanken der Arzneimitteltherapie ist (vgl. Deutscher Ethikrat 2013). Blockbuster-Medikamente sind Medikamente, die durch eine sehr breite Indikation und die daraus resultierenden Absatzzahlen, Milliardengewinne einbringen. Eine Berücksichtigung individueller Merkmale der Patienten, wie zuvor beschrieben, ist bei der Medikamentenentwicklung nach dem „Blockbuster-System“ durch die breite Indikationsstellung („one size fits all“) nicht möglich. Es ist auf der anderen Seite aus Kosten- und Aufwandsgründen ebenso unmöglich für jeden Patienten in jeder Situation ein individuelles Medikament zur Verfügung zu stellen, was auch keinesfalls das Ziel der Individualisierung ist. Die Herstellungskosten für Individualisierte Arzneimittel wie den ATMPs sind aufgrund fehlender Standardisierung meist höher als die der klassischen Arzneimittel (vgl. Weber 2012 s. 05). Die

sogenannte stratifizierte Arzneimitteltherapie ist Teil der Individualisierten Medizin und identifiziert anhand von gemeinsamen Merkmalen (oft Biomarker) Gruppen von Menschen die besondere Vor- oder Nachteile von bestimmten Therapien haben, um die Behandlung sicherer und wirksamer zu machen (vgl. Deutscher Ethikrat 2013, s. 71f). Die folgende Darstellung veranschaulicht diese unterschiedlichen Ansätze in Bezug auf den Grad der Individualisierung und die Anzahl geeigneter Patienten.



Dar. 4: Individualisierung der Medizin (Quelle: Müller-Berghaus 2013a – eigene Darstellung)

Neben den möglichen medizinischen Erfolgen, führt eine zunehmende Individualisierung der Arzneimitteltherapie jedoch auch zu neuartigen Herausforderungen und Problemen. Die Variabilität autologer Arzneistoffe beispielsweise erschwert die Kontrolle und Prüfung von Wirksamkeit und Qualität mit herkömmlichen Verfahren. Ebenso treten diese Probleme in der klinischen Entwicklung individualisierter Arzneimittel auf. Nicht nur das Produkt selbst, sondern auch die Herstellung und Anwendung unterscheidet sich stark von klassischen Arzneimitteln. Der Standard von randomisierten und verblindeten Studien ermöglicht eine gute Vergleichbarkeit und eine hohe interne Validität. Die Herstellung und Anwendung von ATMPs wie der autologen Zelltherapie umfassen allerdings in der Regel auch operative oder andere invasive Eingriffe, die ebenfalls einen großen Einfluss auf den Therapieerfolg haben. Für eine Verblindung einer Studie, müsste ein Vergleichsarm ebenfalls alle

invasiven Eingriffe durchlaufen nur ohne die Gabe des eigentlichen Arzneimittels. Dies wirft weitere ethische und wissenschaftliche Probleme auf und erschwert die eindeutige und valide Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit. Die Sicherheit des Arzneimittels könnte zwar unter Einbezug eines Kontrollarms mit invasiven Eingriffen aber ohne Gabe des Arzneimittels ermittelt werden, die Sicherheit der Gesamtmaßnahme allerdings nicht. Dafür müsste es einen Kontrollarm ohne jegliche therapeutische Maßnahme geben, was aus ethischen Gründen in den meisten Fällen nicht vertretbar ist (vgl. Müller-Berghaus 2013). Folglich ist die Bewertung von Risiko und Nutzen erheblich schwieriger als bei klassischen Arzneimitteln.

Der Fokus auf den Herstellungsprozess individualisierter Arzneimittel könnte ein Ansatzpunkt für Qualitäts- und Sicherheitskontrollen sein, da der Herstellungsprozess die wesentlichen Charakteristika des Produktes definiert. Es ist zu vermuten, dass die individualisierten biologischen Arzneistoffe in Zukunft eine wichtige Rolle spielen werden und Behörden, Entwickler und Hersteller daher gemeinsam neue und angepasste regulatorische Konzepte entwickeln sollten. Die ATMP-Verordnung wurde aus diesen Gründen verabschiedet und ist ein erster Versuch diesen neuartigen Herausforderungen zu begegnen (vgl. Müller-Berghaus 2013).

3.2 Wandel der Arzneimitteltherapie

Die Art und Weise wie Arzneimittel entwickelt werden, woraus sie bestehen und wie sie wirken, hat sich im Laufe der Zeit verändert. Das Wissen über Krankheiten, der Fortschritt in vielen naturwissenschaftlichen Disziplinen und die zunehmenden technischen Möglichkeiten tragen maßgeblich zu dieser Entwicklung bei. Im folgenden Abschnitt wird diese Entwicklung anhand von drei Arzneimittelgruppen dargestellt, die im Laufe der Zeit Teil der Arzneimitteltherapie geworden sind. Von synthetischen Substanzen der pharmazeutischen Chemie über Rekombinante Proteine bis zu den Arzneimitteln für neuartige Therapien.

Pharmazeutische Chemie

Die pharmazeutische Chemie basiert auf den Methoden und dem Wissen der organischen und anorganischen Chemie. Dadurch wurde es möglich, wissenschaftlich und zielgerichtet nach Substanzen zu suchen die einen gewünschten Effekt im oder am menschlichen Körper auslösen. Dafür

muss zuerst ein Ansatzpunkt im Rahmen der Erkrankung gefunden werden, an dem die gesuchte Substanz intervenieren kann. Dieser Ansatzpunkt wird auch Target genannt. Wird ein potentielles Target identifiziert, beginnt die Suche nach einem Wirkstoff der die Eigenschaft besitzt genau an diesem Target anzusetzen und es so zu beeinflussen, dass der gewünschte therapeutische Effekt eintritt (Heilung, Linderung). Dabei handelt es sich in der pharmazeutischen Chemie um chemisch-synthetische Substanzen, die bis heute den größten Teil der Arzneimittel ausmachen (vgl. VFA 2014, Konur 2013, s. 9f). Der Prozess von der Entdeckung eines potentiellen Wirkstoffs bis hin zur Markteinführung dauert in der Regel zehn bis fünfzehn Jahre und nur ein sehr geringer Teil der Entdeckungen im Labor genügen den Anforderungen und Erwartungen und können letztendlich als Arzneimittel vermarktet werden (vgl. Konur 2013, s. 6)

Rekombinante Proteine

In den siebziger Jahren wurden große Fortschritte in der Gentechnik erzielt die vollkommen neue Möglichkeiten der Arzneimittelentwicklung eröffneten. Durch die Gentechnik gelang es Gene systematisch zu rekombinieren, also neu zusammensetzen. „Jetzt war es möglich, maßgeschneiderte Proteine mit therapeutischem Potential von Bakterien oder auch von eukaryotischen Zellen herstellen zu lassen und in hochreiner Form aufzureinigen.“ (Konur 2013, s. 11). Im Gegensatz zu den chemisch-synthetischen Substanzen sind rekombinante Proteine Biomoleküle die nun als Arzneimittel eingesetzt werden konnten. Es sind also primär keine chemischen Substanzen mehr, sondern biologische. Rekombinante Proteine unterscheiden sich außerdem nicht nur durch ihre Beschaffenheit und Herstellung stark von den klassischen chemisch-synthetischen Substanzen, sondern ebenfalls durch neuartige Wirkmechanismen. Das Hormon Insulin, welches u. a. als Arzneimittel zur Senkung des Blutzuckerspiegels eingesetzt wird, gilt als erstes gentechnisch hergestelltes Arzneimittel. 1981 begann damit das Zeitalter der biotechnologisch hergestellten Proteine wodurch die Arzneimitteltherapie fundamental weiterentwickelt wurde (vgl. Konur 2013, s. 11). Gentechnisch hergestellte Proteine werden auch mit großem Erfolg als Impfstoffe eingesetzt. Ein Beispiel hierfür sind die Impfstoffe gegen humane Papillomaviren (HPV). Dem Nobelpreisträger und Mediziner Professor Harald zur Hausen gelang es, den Zusammenhang zwischen einer HPV-Infektion und dem Auftreten von Gebärmutterhalskrebs nachzuweisen. Auf dieser Grundlage und durch die Möglichkeiten der Gen- und Biotechnologie konnten so Impfstoffe gegen die Papillomaviren und somit indirekt auch gegen den Gebärmutterhalskrebs entwickelt werden (vgl. Little 2015, s. 10).

Arzneimittel für neuartige Therapien

Die Arzneimittel für neuartige Therapien sind ebenfalls biologische Arzneimittel, allerdings wie zuvor beschrieben, im Vergleich zu herkömmlichen biologischen Arzneimitteln wesentlich komplexer, experimenteller und riskanter. Erkrankungen für die bisher keine oder nur wenig erfolgreiche Therapien zur Verfügung stehen, sind häufig weniger wissenschaftlich erforscht und verstanden. Neuartige Therapien wie die ATMPs werden im Gegensatz zu klassischen Arzneimitteln vermehrt dafür entwickelt solche Erkrankungen zu therapieren. Viele ATMPs basieren auf autologen Zellen die entnommen, im Labor bearbeitet und anschließend wieder im oder am Patienten angewendet werden. Die Verwendung von körpereigenen Zellen ist die Ursache für die inhärente Variabilität dieser Arzneimittel, da das Ausgangsmaterial von Patient zu Patient Unterschiede aufweisen kann. Klassische Arzneimittel sind dagegen meist konsistente Produkte aus identischen Ausgangsmaterialien, was sowohl die Herstellung als auch die Bewertung der Qualität und der Risiken deutlich vereinfacht (vgl. Müller-Berghaus 2013). ATMPs beinhalten neben der biologischen Komponente teilweise auch Medizinprodukte, die vor allem bei den biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten großen Anteil am Wirkmechanismus haben können. Dadurch wurden diese Produkte innerhalb der EU teilweise als Arzneimittel und teilweise als Medizinprodukt klassifiziert (vgl. Konur 2013, s. 23). Die frühzeitige und eindeutige Zuordnung eines Produktes ist für Entwickler und Hersteller sehr wichtig, da für die jeweiligen Produktkategorien sowohl für die Zulassung als auch für die Erstattung unterschiedliche Anforderungen und Abläufe gelten.

Die großen Pharmazeutischen Unternehmen sind stark auf die Herstellung und Entwicklung von synthetischen Arzneimitteln spezialisiert. Die Entwicklung und Herstellung von ATMPs findet größtenteils im universitären Umfeld und in kleinen und mittleren Unternehmen (KMU) statt und nimmt von Beginn bis Fertigstellung etwa zehn bis fünfzehn Jahre in Anspruch (vgl. Konur 2013, s. 6). Es ist daher auch Aufgabe der KMUs, oftmals kleinere Biotechnologie-Unternehmen, den Prozess und die Hürden von Zulassung und Erstattung der eigenen Produkte erfolgreich zu durchlaufen (vgl. Konur 2013, s. 8, s.28).

In der nachfolgenden Darstellung 5 werden zuvor herausgearbeitete Charakteristika von ATMPs und klassischen Arzneimitteln einander tabellarisch gegenübergestellt. Die Tabelle dient zum einen der Zusammenfassung und zum anderen werden die einzelnen Kategorien im Analyse-Teil in Bezug auf ihre Erstattungsrelevanz untersucht. Die festgestellten Eigenschaften der beiden Arzneimittelgruppen

treffen auf den Großteil der zugehörigen Arzneimittel zu, es lassen sich in vielen Kategorien jedoch auch Ausnahmen finden. Die Tabelle enthält die Kategorien *Zulassung*, *Rechtsrahmen*, *Hersteller*, *Herstellungskosten*, *Wirkmechanismus*, *Einsatzgebiet*, *Anwendung*, *Anzahl geeigneter Patienten* und *Entwicklungsdauer*.

<u>Kategorie</u>	<u>ATMPs</u>	<u>Klassische Arzneimittel</u>
Zulassung	EMA (Europa)	BfArM/PEI (national)
Rechtsrahmen	AMG / MPG / ATMP-VO	AMG
Hersteller	Überwiegend KMUs und universitäre Einrichtungen	Überwiegend größere Pharmaunternehmen
Herstellungskosten	Hoch	unterschiedlich
Wirkmechanismus	Eingriff in defekte Gene, fehlgeleitete zelluläre Interaktion, Ersatz nicht-funktioneller Zellen	Interagieren mit spezifischen Proteinen, die maßgeblich an physiologischen / pathologischen Prozessen beteiligt sind
Einsatzgebiet	Erkrankungen mit wenigen oder keinen Therapiealternativen	Nahezu alle Erkrankungen
Anwendung	Häufig kombiniert mit anderen Interventionen	Häufig ohne weitere Interventionen
Anzahl geeigneter Patienten	Sehr wenige („Nichebuster“)	Viele („Blockbuster“)
Entwicklungsdauer	10-15 Jahre	10-15 Jahre

Dar. 5: Charakteristika von ATMPs und klassischen Arzneimitteln (Quelle: eigene Darstellung)

4. Erstattung

Nach der Zulassung eines neuen Arzneimittels, entscheidet die Erstattungsfähigkeit maßgeblich über den weiteren Werdegang der Einführung in die Regelversorgung. Für Arzneimittelhersteller und Entwickler ist eine adäquate Erstattung die wichtigste Refinanzierungsmöglichkeit der Entwicklungs- und Produktionskosten. Die größte Rolle spielt dabei die Erstattung durch die GKV, da dort fast 90 Prozent der Menschen in Deutschland versichert sind (vgl. Weber 2012, s. 4). Aus diesem Grund befassen sich die folgenden Abschnitte ausschließlich mit den Erstattungsmöglichkeiten durch die GKV. Die Grundproblematik der Erstattung neuer Arzneimittel ist die Folgende; auf der einen Seite steht das gemeinsame Ziel einer bestmöglichen Gesundheitsversorgung, Innovationsförderung und schnellstmöglichem Zugang von Patienten zu besseren Arzneimitteln und Therapien. Auf der anderen Seite sind die Ressourcen des deutschen Gesundheitssystems begrenzt und es ist nicht möglich jegliche Arzneimittelinnovationen nach Wünschen der Industrie zu vergüten (vgl. Müller-Lissner 2014, s. 2). Um die Ressourcen des Gesundheitssystems effizient zu nutzen und eine angemessene, faire Balance zwischen Innovationsfreundlichkeit und Wirtschaftlichkeit zu erzielen, unterliegt das Erstattungsprozedere in Deutschland einem komplexen Rechtsrahmen. Dieser wurde in den letzten Jahren mehrmals überarbeitet und eine ausführliche Vorstellung würde den Umfang der vorliegenden Arbeit überschreiten. Den primären Rechtsrahmen der Erstattung in Deutschland gibt das SGB V (Fünftes Buch Sozialgesetzbuch) vor.

Nachfolgend werden deshalb nur die Grundlagen der GKV-Erstattung sowie Prozesse, Regelungen und Verfahren, die besonders für die Erstattung von Arzneimittelinnovationen wie ATMPs relevant sind, vorgestellt. Dies sind der AMNOG-Prozess gemäß §35a SGB V, die Erprobungsregelung nach §137e SGB V, das Vorschlagsverfahren des InEK (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus) und das NUB-Verfahren nach § 6 Abs. 2 KHEntgG (Krankenhausentgeltgesetz).

Die entscheidende Rolle bei der Erstattung einer Leistung durch die GKV spielt der G-BA. Er hat die Aufgabe zu prüfen, ob für die jeweilige Leistung belegt ist, dass sie medizinisch notwendig ist, einen therapeutischen oder diagnostischen Nutzen hat und wirtschaftlich ist (vgl. Weber 2012, s.5). Erfüllt die Leistung diese Kriterien nicht, wird sie auch nicht in den gemeinsamen Leistungskatalog der GKV aufgenommen. Neben diesen Grundvoraussetzungen ist für das weitere Erstattungsprozedere ausschlaggebend, in welchem Bereich die Leistung erbracht werden soll (ambulant oder stationär) und um was für eine Leistung es sich handelt (Arzneimittel, Behandlungsmethode und/oder

Medizinprodukt). Im ambulanten Sektor gilt der Erlaubnisvorbehalt des G-BA, im stationären Sektor hingegen der Verbotsvorbehalt. Das bedeutet, dass der G-BA im ambulanten Sektor jede einzelne Behandlungsmethode für Erstattungsfähig befinden und erklären muss (Positivliste), wohingegen im stationären Bereich grundsätzlich alle Behandlungsmethoden abgerechnet werden dürfen sofern sie nicht im Einzelnen von der Erstattung ausgeschlossen wurden (Negativliste) (vgl. Weber 2012, s. 5f). Abhängig davon, ob es sich bei der Leistung um ein Arzneimittel, eine Behandlungsmethode oder ein Medizinprodukt handelt, ergeben sich die jeweiligen Zuständigkeiten innerhalb des G-BA, sowie die geltenden Bewertungskriterien und –abläufe. Durch den Verbotsvorbehalt im stationären Sektor ist eine Erstattung neuer Produkte wesentlich schneller zu erreichen als im ambulanten Sektor, weshalb Entwickler von ATMPs bis heute primär die Erstattung im stationären Bereich anstreben (vgl. Weber 2012, s. 4)

4.1 AMNOG-Prozess

Um die Preisfindung neu zugelassener Arzneimittel stärker zu reglementieren und die Kosten für Arzneimittel zu reduzieren, ist das AMNOG zum 01.01. 2011 in Kraft getreten. Dieses Gesetz verpflichtet pharmazeutische Unternehmen dazu, zeitgleich zum Markteintritt ein Dossier zum Zusatznutzen des neuen Arzneimittels beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) einzureichen. Der G-BA hat nun den gesetzlichen Auftrag, für dieses Arzneimittel eine Zusatznutzenbewertung durchzuführen. Dies geschieht auf Grundlage des eingereichten Dossiers (Zulassungsunterlagen und alle weiteren Studien zu diesem Arzneimittel) und der zuvor festgelegten „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ (vgl. G-BA 2015). Diese sogenannte frühe Nutzenbewertung soll nun ermitteln, ob das neue Arzneimittel tatsächlich Vorteile gegenüber der gewählten Vergleichstherapie hat. Der Nutzen eines Arzneimittels ist definiert als „der patientenrelevante therapeutische Effekt, insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ (§ 35 Abs. 1b SGB V). Abschließend fällt der G-BA ein Urteil, ob das neue Arzneimittel einen Zusatznutzen aufweist oder nicht. Diese Entscheidung bestimmt den weiteren Ablauf der Preisfindung. Arzneimittel ohne festgestellten Zusatznutzen werden innerhalb eines halben Jahres in das Festbetragssystem integriert. Passt das neue Arzneimittel nicht in eine existierende Festbetragsgruppe, wird der Preis (Jahrestherapiekosten) unterhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesetzt. Attestiert der G-BA einem neuen Arzneimittel allerdings einen Zusatznutzen, tritt der pharmazeutische Unternehmer mit dem GKV-Spitzenverband in Verhandlung,

um festzulegen wie viel höher der Preis im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sein wird. Scheitern die Verhandlungen, bestimmt eine Schiedskommission den Erstattungsbetrag (vgl. AMNOG § 130b). Das AMNOG ist folglich ein Instrument der Preisregulierung neuer Arzneimittel, welches besonders die Preise von neuen Arzneimitteln ohne besonderen Zusatznutzen deckelt. Tatsächliche Innovationen werden laut GKV-Spitzenverband auch seit Inkrafttreten des AMNOG ausreichend vergütet, da in der Zeit von Juli 2012 bis Juli 2014 „Bei lediglich fünf Wirkstoffen [...] die Unternehmen die Verhandlungen abgebrochen und das Medikament vom deutschen Markt genommen [haben]“ (GKV-Spitzenverband 2015). In diesen Fällen scheint das Ausbleiben einer Verbesserung der Behandlungsqualität durch die Rücknahme eines Produktes mit Zusatznutzen jedoch die logische Konsequenz zu sein. Laut GKV-Spitzenverband „stehen den Versicherten etablierte Therapiealternativen zur Verfügung, sodass eine gute Versorgung weiterhin gegeben ist.“ (GKV-Spitzenverband 2015). Hier stellt sich die ethische Grundsatzfrage, wie viel die Verbesserung der Behandlungsqualität wert ist und kosten darf. Meines Erachtens sollte so einer Frage auf gesellschaftlicher Ebene begegnet werden, es erscheint jedoch offensichtlich, dass die Meinungen an dieser Stelle zwischen Industrie und Kostenträgern interessenbedingt auseinander gehen.

4.2 Erprobungsregelung nach §137e SGB V

Durch die Einführung des GKV-Versorgungsstrukturgesetz am 01.01.2012 trat der § 137e SGB V in Kraft. Durch diese sogenannte Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden ist es dem G-BA erstmals möglich, direkten Einfluss auf eine Verbesserung der Evidenzlage einer NUB (Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode) für eine Erstattungsentscheidung zu haben. In einzelnen Fällen ist es vorgekommen, dass der G-BA die Entscheidung zum möglichen Ausschluss einer Leistung aufgrund einer ungenügenden Datenlage über fünf Jahre ausgesetzt hat. Beispiele dafür sind die Matrix Assoziierte Chondrozyten Implantation (MACI) und das PET-CT zur Diagnostik maligner Lymphome (vgl. Weber 2012, s. 17). Um dieser Problematik zu begegnen und dem G-BA eine schnellere fundierte Erstattungsentscheidung zu ermöglichen, kann seit 2012 eine Richtlinie zur Erprobung einer vielversprechenden NUB erlassen werden. Dafür muss entweder der Hersteller oder das Unternehmen einen Antrag beim G-BA stellen, oder der G-BA beschließt die Erprobung eigenständig um ein bereits zugelassenes Produkt besser bewerten zu können. Ob einem Antrag auf Erprobung zugestimmt wird, entscheidet der G-BA auf Grundlage der Empfehlung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Das IQWiG ist vom G-BA damit beauftragt, das Potential einer NUB für die ein solcher Antrag gestellt wurde, zu bewerten (vgl. G-BA

2015a). Die Kriterien dafür sind im 2. Kapitel § 14 Abs. 3 und 4 der Verfahrensordnung des G-BA festgehalten. Ein Potential kann dann vorliegen, wenn die betroffene NUB "aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patienten nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann." (G-BA 2015a). Zusätzlich müssen die bereits vorliegenden Daten als Grundlage dienen können, um eine klinische Studie zu planen und durchzuführen, welche die erforderlichen Resultate auf ausreichend hohem Evidenzniveau liefert (vgl. Weber 2012 s. 17). Gibt das IQWiG eine positive Empfehlung ab, beginnt der G-BA die Planung der klinischen Studie anhand von Eckpunkten die in der Verfahrensordnung festgelegt sind. Eine Besonderheit der Erprobungsregelung ist die Aufteilung aller anfallenden Kosten. Die GKV beteiligt sich Prozentual am Gesamtvolumen der Kosten. Die Höhe der Beteiligung ergibt sich aus zwei Faktoren.

- i) Je weniger Mitarbeiter und Jahresumsatz das antragstellende Unternehmen hat, desto größer ist die prozentuale Beteiligung der GKV. Als KMU klassifizierte Unternehmen erhalten eine Minderung ihres Kostenanteils von mindestens 25 Prozent (mittleres Unternehmen) und maximal 50 Prozent (sehr kleines Unternehmen).
- ii) Wird die betroffene Methode ausschließlich zur Behandlung von seltenen Erkrankungen (bundesweite Prävalenz, maximal 5 auf 10.000 Personen) angewendet, erhöht sich die Minderung des Kostenanteils um weitere 20 Prozent (§ 137e Absatz 6 SGB V - Kostenordnung).

Daraus resultiert eine größtmögliche Kostenminderung von 70 Prozent für sehr kleine Unternehmen deren Methode nur zur Behandlung seltener Erkrankungen eingesetzt werden soll.

4.3 Vorschlagsverfahren des InEK

Das G-DRG-System ist darauf ausgelegt regelmäßig angepasst, gepflegt und optimiert zu werden. Das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus ist von den Selbstverwaltungspartnern mit dieser Aufgabe beauftragt. Zu den Selbstverwaltungspartnern zählen die Deutsche Krankenhausgesellschaft,

die Spitzenverbände der Krankenkassen und der Verband der privaten Krankenversicherung. Im Rahmen des Vorschlagsverfahrens prüft und bewertet das InEK Anträge zur Anpassung oder Neuschaffung von DRGs (vgl. InEK 2014a). Um einen Antrag stellen zu können, muss ein Softwaretool verwendet werden, das auf der Internetseite des InEK heruntergeladen werden kann. Antragsberechtigt sind laut Verfahrensbeschreibung des InEK u.a.:

- i) "Die Träger der Selbstverwaltung im Bereich der stationären Versorgung
- ii) Die medizinischen Fachgesellschaften
- iii) Die Bundesärztekammer
- iv) Der Deutsche Pflegerat
- v) Der Bundesverband der Medizinproduktehersteller
- vi) Die Spitzenorganisation der pharmazeutischen Industrie
- vii) Weitere Organisationen und Institutionen" (InEK 2014a, s. 2)

Mit "Weitere Organisationen und Institutionen" sind beispielsweise Krankenhäuser oder der Medizinische Dienst der Krankenversicherung gemeint (vgl. Weber 2012, s. 15). Ist das InEK nach der Prüfung eines Antrags zu einem Ergebnis gekommen, entscheiden die Selbstverwaltungspartner auf Grundlage dieser Empfehlung. Wie die genaue Bearbeitung der eingereichten Vorschläge zur Anpassung des DRG-Systems abläuft, ist in der Verfahrensbeschreibung (InEK 2014a) ausführlich beschrieben. Im Rahmen dieses Verfahrens ist es also möglich für eine neuartige Therapie eine neue DRG oder eine Anpassung einer alten DRG zu erwirken um eine angemessene, bundesweite Erstattung im stationären Sektor zu ermöglichen.

4.4 NUB-Verfahren nach § 6 Abs. 2 KHEntgG

Das Antragsverfahren für neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden wurde 2005 gemäß § 6 Abs. 2 KHEntgG eingeführt. Eine Untersuchungs- und Behandlungsmethode ist definiert als ein "medizinisches Vorgehen, dem ein eigenes theoretisch-wissenschaftliches Konzept zugrunde liegt, das es von anderen Therapien unterscheidet und seine systematische Anwendung in der Behandlung bestimmter Krankheiten rechtfertigen soll." (Ehlers 2011, s. 850). Es zählen sowohl Arzneimittel als auch Medizinprodukte zu den Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, weshalb auch die ATMPs als solche gelten. Diese Methoden gelten so lange als "neu", bis "ihre medizinische Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit anhand von Studien nachgewiesen wurde und sich etabliert haben." (Ehlers 2011,

s. 850). An dieser Stelle ist anzumerken, dass die Definition der neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode im Rahmen des NUB-Verfahrens und der stationären Vergütung eine eigene ist, außerhalb dieses Rahmens wird der Begriff anders verwendet und definiert (vgl. MDS 2008). Ziel des Verfahrens ist die Verbesserung des G-DRG-Systems in Bezug auf die Einführung von hochpreisigen Innovationen in den stationären Sektor. Denn obwohl das G-DRG-System neue Innovationen berücksichtigt und sie mithilfe von neuen Kodierungen und Operationsschlüsseln nach und nach integriert, dauert dieser Prozess etwa drei Jahre (vgl. GKV-Spitzenverband 2014). In dieser Zeit steht den Patienten die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode nicht zur Verfügung und für die Hersteller und Entwickler besteht keine Refinanzierungsmöglichkeit. Um diese Zeit zu überbrücken, wurde das NUB-Verfahren eingeführt. Das Antragsverfahren für neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden ermöglicht eine temporäre Vergütung stationärer Leistungen in Form von Krankenhaus-individuellen Zusatzentgelten. Die Krankenhäuser haben durch den Antrag die Möglichkeit, eine NUB vom InEK daraufhin untersuchen zu lassen, ob sie sachgerecht mit Fallpauschalen vergütet werden kann oder nicht. Entscheidet das InEK, dass eine sachgerechte Vergütung nach den bestehenden Fallpauschalen nicht gegeben ist, tritt das Krankenhaus mit den lokalen Krankenkassen in Verhandlungen um ein Krankenhaus-individuelles Zusatzentgelt zu vereinbaren. Ist der Prozess erfolgreich, kann die betroffene Leistung von dem Krankenhaus das den Antrag gestellt hat, zu den verhandelten Konditionen zu Lasten der Krankenversicherung erbracht werden. Die Zusatzentgelte sind jedoch nur für ein Jahr gültig und müssen, sofern erwünscht, im nächsten Jahr erneut gestellt und verhandelt werden.

Die nachfolgende Darstellung ist eine Übersicht der zuvor vorgestellten Prozesse und Verfahren zur Erlangung der Erstattung durch die Gesetzliche Krankenversicherung aufgeteilt nach Sektor und Produktgruppe.

	Ambulanter Sektor (Einheitlicher Bewertungsmaßstab, EBM)	Stationärer Sektor (Diagnosis Related Groups, DRG)
Grundsatz:	Erlaubnisvorbehalt	Verbotsvorbehalt
Arzneimittel	- AMNOG-Prozess (siehe 4.1)	- NUB-Verfahren (siehe 4.4) - Vorschlagsverfahren (siehe 4.3)
Behandlungsmethoden	- Erprobungsregelung (siehe 4.2)	- NUB-Verfahren (siehe 4.4) - Vorschlagsverfahren (siehe 4.3) - Erprobungsregelung (siehe 4.2)
Medizinprodukte	- Erprobungsregelung (siehe 4.2)	- NUB-Verfahren (siehe 4.4) - Vorschlagsverfahren (siehe 4.3) - Erprobungsregelung (siehe 4.2)

Dar. 6: Übersicht der vorgestellten Prozesse zur Erstattung durch die GKV (Quelle: Weber 2012 – modifiziert)

5. Vergleich der Erstattungssituation von ATMPs und klassischen Arzneimitteln

In diesem Abschnitt werden die herausgearbeiteten Charakteristika von ATMPs und klassischen Arzneimitteln in Bezug auf ihre Bedeutung für die Erstattung untersucht. Dazu wird die Tabelle „Charakteristika von ATMPs und klassischen Arzneimitteln“ (siehe 3.) verwendet und jede einzelne Kategorie separat analysiert. Auf eine Beschriftung der einzelnen Tabellenausschnitte wird verzichtet, da die gesamte Tabelle zuvor bereits abgebildet ist.

Kategorie	ATMPs	Klassische Arzneimittel
Zulassung	EMA (europäisch)	BfArM (national)

Die erfolgreiche Zulassung eines neuen Arzneimittels ist bis auf wenige Ausnahmen eine Grundvoraussetzung für die Erstattungsfähigkeit. Folglich haben die Zulassungswege zumindest einen indirekten Einfluss auf die Erstattungssituation. Das zentrale Zulassungsverfahren der EMA gilt im Vergleich zum nationalen Verfahren des BfArM als sehr kompliziert und teils undurchsichtig. Auch das Centrum für Europäische Politik beurteilte das Zulassungsverfahren der EMA als zu komplex und rät zu einer rationelleren Gestaltung (vgl. Centrum für Europäische Politik 2014). Die Zulassungsprozedur ist für ATMPs anspruchsvoller und langwieriger und geht daher auch mit höheren Risiken für die Entwickler einher. Dieser Umstand wäre für eine generelle Analyse der Rahmenbedingungen für ATMPs sehr wichtig, ist bei der Analyse der Erstattungssituation jedoch nur sehr begrenzt miteinzubeziehen.

Kategorie	ATMPs	Klassische Arzneimittel
Rechtsrahmen	AMG, MPG, ATMP-VO, SGB V	AMG, SGB V

Eine frühzeitige und zweifelsfreie Einordnung eines Produkts ist für Hersteller und Entwickler sehr wichtig. Je eher bestimmt werden kann, wie das eigene Produkt klassifiziert wird, desto früher ist es möglich sich mit dem geltenden Rechtsrahmen auseinanderzusetzen. Bei den ATMPs gibt es teilweise Unklarheiten, da ATMPs auch Medizinprodukte enthalten und durch ihre Neuartigkeit grundsätzlich nicht immer eindeutig klassifiziert werden können. Es ist anzunehmen, dass sich dieser Umstand negativ auf die Erstattungsstrategie und somit auch auf den Erstattungserfolg auswirkt.

Kategorie	ATMPs	Klassische Arzneimittel
Hersteller	KMU und universitäre Einrichtungen	Größere Pharmaunternehmen

KMUs und universitäre Einrichtungen verfügen sowohl über weniger Finanzstärke als auch über weniger Erfahrung in Bezug auf die Entwicklung und Erstattung von Arzneimitteln. Die Erstattungsprozeduren sind komplex und anspruchsvoll und erfordern eine kompetente und frühzeitige Begleitung von Experten, um eine Erstattung zeitnah und erfolgreich zu erzielen. Wie

zuvor vorgestellt, kann der Erstattungsprozess je nach Erstattungsart (NUB-Entgelt, neue oder angepasste DRG), Datenlage (Erprobungsregelung) und Anwendungsbereich (stationär, ambulant) mehrere Jahre dauern. Um diese Zeit zu überbrücken ist eine Finanzstärke notwendig, die KMU und universitäre Einrichtungen im Vergleich zu größeren Pharmaunternehmen in der Regel nicht vorweisen können.

Kategorie	ATMPs	Klassische Arzneimittel
Herstellungskosten	Hoch	Verschieden

In beiden Arzneimittelgruppen sind die Herstellungskosten je nach Produkt sehr verschieden. Trotzdem wirkt sich eine standardisierte Herstellung in großer Stückzahl kostensenkend aus, weshalb klassische Arzneimittel in der Regel günstiger produziert werden können (vgl. Weber 2013, s. 5). Dieser Unterschied spielt besonders für die Zeit eine Rolle, in der noch keine Erstattung für das jeweilige Arzneimittel erlangt ist. Denn grundsätzlich muss der Hersteller die Kosten für das Arzneimittel innerhalb von Studien zur Verbesserung der Evidenzlage selber tragen. Je teurer das Arzneimittel, desto höher sind folglich auch die anfallenden Kosten. Die unter 4.2 vorgestellte Erprobungsregelung wirkt diesem Unterschied jedoch entgegen. Die mögliche Kostenbeteiligung durch die GKV an Studien zur Erprobung ist für ATMPs größer als für klassische Arzneimittel. Denn wie beschrieben, fällt die Beteiligung der GKV höher aus wenn es um sehr kleine Unternehmen und Arzneimittel für seltene Erkrankungen geht, wie es bei ATMPs häufiger der Fall ist. Generell kann für klassische Arzneimittel ebenfalls ein Antrag auf Erprobung nach § 137e SGB V gestellt werden. Die Aussichten auf einen erfolgreichen Antrag unterscheiden sich zwischen ATMPs und klassischen Arzneimitteln nicht, denn die unter 4.2 erläuterten Kriterien gelten für beide Gruppen gleichermaßen. Ausschlaggebend sind hierbei ebenfalls die bereits vorliegenden Erkenntnisse und deren Evidenzniveau.

Kategorie	ATMPs	Klassische Arzneimittel
Wirkmechanismus	Eingriff in defekte Gene, fehlgeleitete zelluläre Interaktion, Ersatz nicht-funktioneller Zellen	Interagieren mit spezifischen Proteinen, die maßgeblich an physiologischen / pathologischen Prozessen beteiligt sind

Die Wirkmechanismen von ATMPs sind komplexer, neuartiger und weniger erforscht als die der klassischen Arzneimittel. In der Gentherapie werden beispielsweise virale und nicht virale Vektoren verwendet um Gensequenzen oder Ausschnitte davon in Zellen der Patienten zu schleusen und im Rahmen der Zelltherapie werden Zellen im Labor substantiell bearbeitet um nach der Wiederverabreichung andere Funktionen im Körper zu übernehmen (vgl. Konur 2013, s. 29). Neuartige Wirkmechanismen wie diese stellen sowohl die Regulierungsbehörden als auch die Entwickler vor neue Herausforderungen. Ein adäquater Nachweis des Wirkmechanismus („proof of concept“) erfordert angepasste Modelle und Studien um dieser Entwicklung gerecht werden zu können. Primär ist diese Problematik jedoch mehr für die Zulassung und weniger für die Erstattung von Bedeutung.

Kategorie	ATMPs	Klassische Arzneimittel
Einsatzgebiet	Erkrankungen mit wenigen oder keinen Therapiealternativen	Nahezu alle Erkrankungen

Die erfolgreiche Entwicklung von ATMPs ermöglicht in vielen Bereichen gänzlich neue Therapieoptionen. Ein Vergleich mit Behandlungsalternativen ist also nicht immer möglich. Bei den klassischen Arzneimitteln dagegen stehen für den Großteil der Arzneimittel einige Alternativen zur Verfügung, die einen Vergleich erlauben. In Bezug auf den AMNOG-Prozess (siehe 4.1) ist das bedeutsam, da die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Grundlage der Zusatznutzenbewertung und somit auch der Erstattungsentscheidung ist. Es ist schwer zu beurteilen inwiefern sich dieser Umstand genau auswirkt. Es ist denkbar, dass ein Zusatznutzen vom G-BA schneller anerkannt wird, wenn keine zufriedenstellende Therapiealternative besteht. Diese Annahme lässt sich jedoch nicht belegen. „Sollte es keine Zweckmäßige Vergleichstherapie mit Arzneimitteln geben, können auch nichtmedikamentöse Therapien in Betracht gezogen werden [...]. Möglich ist aber auch der Vergleich mit der Nichtbehandlung.“ (GKV-Spitzenverband 2015). Es wäre also interessant, wie und nach welchen Maßstäben der G-BA einen Vergleich zwischen einer teuren neuartigen Therapie mit Erfolgspotential und beispielsweise einer Palliativtherapie oder einer Nichtbehandlung anstellt. Im Gesetzestext heißt es, dass „[...] bei der wirtschaftlichen Bewertung auch die Angemessenheit und Zumutbarkeit einer Kostenübernahme durch die Versicherungsgemeinschaft, angemessen berücksichtigt werden“ (§ 35b SGB V). Diese Formulierung ist meines Erachtens unpräzise formuliert und bietet großen Interpretationsspielraum.

Wie viel ist eine Verbesserung der Behandlungsqualität wert und lassen sich neuartige Therapien

überhaupt mit einer Nichtbehandlung nach denselben Maßstäben vergleichen?

Kategorie	ATMPs	Klassische Arzneimittel
Anwendung	Häufig kombiniert mit anderen Interventionen	Häufig ohne weitere Interventionen

Die Art der Anwendung von Arzneimitteln ist grundsätzlich sehr unterschiedlich, auch innerhalb der beiden Arzneimittelgruppen. Dennoch gibt es viele klassische Arzneimittel die ohne größere Begleitmaßnahmen angewendet werden können und deren erwünschte Wirkung lediglich durch die Einnahme des Arzneimittels erzielt wird. Beispiele dafür wären ein klassisches Antibiotikum, Schmerzmedikamente oder Blutdrucksenker. ATMPs gehen dagegen häufig mit Operationen und anderen invasiven Maßnahmen einher. Diese Maßnahmen sind notwendig und haben ebenfalls einen großen Einfluss auf das Behandlungsergebnis. Dieser Umstand kann zu Schwierigkeiten bei der Bewertung und Erhebung klinischer und erstattungsrelevanter Faktoren führen. In Studien ist dadurch schwer zu belegen, welche Effekte und Auswirkungen auf das ATMP, die Begleitmaßnahmen oder das Zusammenspiel von beidem zurückzuführen sind. Eine isolierte Erprobung eines ATMP ohne weitere Interventionen ist aus ethischen oder wissenschaftlichen Gründen nicht durchführbar (vgl. Müller-Berghaus 2013). Folglich ist eine Erstattung durch die GKV in diesen Fällen durch eine schlechtere Datenlage schwieriger zu erreichen. Dennoch trifft dies nicht auf alle ATMPs zu und auch unter den klassischen Arzneimitteln kann diese Problematik auftreten.

Kategorie	ATMPs	Klassische Arzneimittel
Anzahl geeigneter Patienten	Sehr wenig „Nichebuster“	Viele „Blockbuster“

Der Großteil der ATMPs besitzt eine enge Indikation und kann daher nur bei sehr wenigen Patienten mit speziellen Voraussetzungen zum Einsatz kommen. Viele klassische Arzneimittel hingegen werden mit einer breiten Indikation für größere Teile der Bevölkerung entwickelt und eingesetzt. In allen zuvor vorgestellten Verfahren und Regelungen zur Erstattung medizinischer Innovationen spielt die vorherrschende Datenlage die größte Rolle. Auf dieser Basis werden Erstattungsentscheidungen getroffen oder eine Verbesserung der Datenlage beschlossen wenn die schon vorliegenden Daten vielversprechend sind (Erprobungsregelung). Die bereits vorliegenden Erkenntnisse entstammen meist den langjährigen Zulassungsstudien und werden je nach Bedarf hinsichtlich der Erstattung um weitere Studien (z. B. Wirtschaftlichkeitsstudien) ergänzt. Je weniger Patienten in eine Studie

eingeschlossen werden, desto weniger aussagekräftig sind die Ergebnisse im Allgemeinen. Besonders die genaue Beurteilung der Wirtschaftlichkeit eines Arzneimittels oder einer Behandlungsmethode ist bei geringen Fallzahlen schwierig. Hierbei spielt eine große Anzahl an Faktoren (häufig aufgeteilt in direkte und indirekte Kosten) eine Rolle, dessen Beurteilung bei ATMPs problematisch sein kann. An dieser Stelle lässt sich ein Nachteil hinsichtlich der Erstattung von ATMPs aufgrund der geringen Anzahl geeigneter Patienten und der daraus resultierenden schlechteren Datenlage feststellen (vgl. Müller-Berghaus 2013). Dieser Grundproblematik von Arzneimitteln zur Behandlung von seltenen Erkrankungen wird jedoch bereits auf verschiedenen Ebenen mit strukturellen Vergünstigungen entgegengewirkt. So bekommen Arzneimittel die in diese Kategorie fallen, finanzielle Unterstützung und Vermarktungsvorteile (zehn Jahre Marktexklusivität) gegenüber anderen Arzneimitteln. Im AMNOG-Prozess gilt der Zusatznutzen für Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen mit der Zulassung bereits als nachgewiesen (vgl. VFA 2014a). Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Höhe der Erstattung werden jedoch wie bei anderen Arzneimitteln nach Regeln des AMNOG ermittelt. In Bezug auf die Erstattung ist an dieser Stelle wieder die Erprobungsregelung zu nennen, da sich die finanzielle Beteiligung der GKV um 20 Prozent erhöht wenn es sich um Arzneimittel für seltene Erkrankungen handelt. ATMPs fallen jedoch sowohl aktuell als auch in Zukunft nicht alle in die Kategorie der Arzneimittel für seltene Erkrankungen (Prävalenz maximal 5 von 10.000) und trotzdem kann der Aufwand für eine ausreichende Datenlage für Erstattungsentscheidungen ungleich höher sein, wenn der Grenzwert der Prävalenz nur geringfügig überschritten wird. Die genannten Nachteile einer sehr schmalen Indikation stehen den Vorteilen der staatlichen Subvention und den Privilegien im Arzneimittelmarkt gegenüber.

Kategorie	ATMPs	Klassische Arzneimittel
Entwicklungsdauer	10-15 Jahre	10-15 Jahre

In der Entwicklungsdauer vom Labor bis zum Markteintritt unterscheiden sich ATMPs und klassische Arzneimittel grundsätzlich nicht, daher ist in dieser Kategorie auch hinsichtlich der Erstattung keine Ungleichheit festzustellen.

6. Ergebnisse

Die untersuchten und vorgestellten Faktoren lassen sich in zwei Teilgebiete untergliedern. Auf der einen Seite der Rechtsrahmen der Erstattung beider Arzneimittelgruppen und die bestehenden Möglichkeiten und Anforderungen einer erfolgreichen Erstattung. Auf der anderen Seite die Umstände und Eigenschaften die diese beiden Arzneimittelgruppen ausmachen und unterscheiden. Zur ersten Kategorie zählen *Zulassung* und *Rechtsrahmen* (siehe Darstellung 6) sowie die vorgestellten Prozesse und Regelungen um eine Erstattung durch die GKV zu erlangen (siehe 4.). Zur zweiten Kategorie gehören *Hersteller*, *Herstellungskosten*, *Wirkmechanismus*, *Einsatzgebiet*, *Anzahl geeigneter Patienten* und *Entwicklungsdauer*. Eine strikte Trennung dieser Teilgebiete ist bei der Vorstellung der Ergebnisse nicht immer möglich, diese Einteilung wird aber für die abschließenden Handlungsempfehlungen und ein besseres Verständnis als sinnvoll erachtet. Für die Betrachtung der ersten Kategorie sei hier angemerkt, dass es im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich ist, die Güte, Effizienz oder Gerechtigkeit der einzelnen Erstattungsprozeduren und -verfahren zu beurteilen. Ziel ist vielmehr das Aufzeigen von Unterschieden und Gemeinsamkeiten für die beiden Arzneimittelgruppen im Rahmen dieser Verfahren und den möglichen Auswirkungen. Grundsätzlich lässt sich feststellen, dass die Anforderungen, Prozesse und Verfahren um eine Erstattung durch die GKV zu erzielen für ATMPs und klassische Arzneimittel kaum Unterschiede aufweisen. Die vorgestellten Verfahren (AMNOG-Prozess, Erprobungsregelung, Vorschlagsverfahren und NUB-Verfahren) gelten für beide Arzneimittelgruppen und einer Erstattungsentscheidung werden jeweils dieselben Kriterien zugrunde gelegt. Innerhalb der Verfahren lassen sich jedoch einige Unterschiede für die beiden Arzneimittelgruppen feststellen. Im Zentrum des AMNOG-Prozesses steht die Zusatznutzenbewertung des Arzneimittels für das eine Erstattung angestrebt wird, basierend auf dem Vergleich zur gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie. An dieser Stelle unterscheidet sich die Ausgangsposition von ATMPs und klassischen Arzneimitteln, da die meisten ATMPs im Gegensatz zu den klassischen Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen mit wenigen oder keinen Therapiealternativen angewendet werden (siehe 5.). Folglich wird im Rahmen des AMNOG-Prozesses bei den ATMPs häufig eine andere Art von Vergleich angestellt, beispielsweise mit einer Nichtbehandlung. Und da, wie zuvor angeführt (siehe 5.), auch die Angemessenheit und die Zumutbarkeit der Kostenübernahme für die Kostenträger bei der Entscheidung angemessen berücksichtigt wird, könnte dies Nachteile für ATMPs bergen, die durch ihre Komplexität und Neuartigkeit in der Regel sehr kostspielig sind. Auf der anderen Seite erscheint es naheliegend, dass einem ATMP schneller ein Zusatznutzen attestiert wird, wenn die Vergleichstherapie einen sehr

geringen oder gar keinen Nutzen hat. In diesen Fällen ist die Preisfindung dennoch besonders, denn die Therapiekosten der Vergleichstherapie dienen im AMNOG-Prozess als Referenz. Bei einer Nichtbehandlung als Vergleichstherapie fehlen die Referenzkosten (0€) und die Preisverhandlungen werden auf einer anderen Basis geführt. An dieser Stelle können jedoch nur Vermutungen angestellt werden wie sich dieser Umstand tatsächlich auswirkt. Eine genauere Untersuchung dieser Thematik, sowie die Beobachtung der zukünftigen Zusatznutzenbewertungen von ATMPs wären dafür notwendig.

Die Erprobungsregelung bietet die Möglichkeit einer Verbesserung der Datenlage einer Untersuchungs- und Behandlungsmethode unter Kostenbeteiligung der GKV. Dies gilt für klassische Arzneimittel und ATMPs gleichermaßen, allerdings fällt die Kostenbeteiligung der GKV für ATMPs wie zuvor erwähnt, durchschnittlich höher aus als für klassische Arzneimittel. Die verschiedenen Vergünstigungen für KMU und Arzneimittel für seltene Erkrankungen wurden beschlossen, um den Nachteilen entgegenzuwirken und die Forschung an Arzneimitteln für seltene Erkrankungen attraktiver zu machen. Die angesprochenen Nachteile resultieren vor allem aus der geringen Anzahl geeigneter Patienten und der Finanz- und Erfahrungsschwäche der KMU in Bezug auf Zulassung und Erstattung. Ob dieser Ausgleich angemessen ist und die Nachteile gänzlich ausgeglichen ist schwer festzustellen, der Ansatz ist jedoch berechtigt. Betrachtet man die Faktoren die in dieser Arbeit untersucht werden, ist festzustellen, dass sich ATMPs und klassische Arzneimittel nicht nur in den Kategorien *Hersteller* und *Anzahl geeigneter Patienten* unterscheiden. Die festgestellten Unterschiede in den Kategorien *Wirkmechanismus*, *Einsatzgebiet* und *Anwendung* tragen maßgeblich zu einer schlechteren Datenlage von ATMPs bei. Die geringe Anzahl geeigneter Patienten wirkt sich hinsichtlich der Datenlage ebenfalls negativ aus, denn je kleiner ein Datensatz, desto geringer ist grundsätzlich die Aussagekraft. Mit einer schlechteren Datenlage ist sowohl die Menge der Daten als auch die Qualität bzw. das Evidenzniveau gemeint. Die neuartigen Wirkmechanismen lassen sich im Rahmen der evidenzbasierten Medizin und herkömmlichen klinischen Studien schwieriger valide belegen. Erfahrung und Wissen über die Wirkmechanismen sind bei den ATMPs weniger vorhanden als bei klassischen Arzneimitteln, was die Bewertung von Nutzen, Risiko und Wirtschaftlichkeit weiter erschwert. In Bezug auf das *Einsatzgebiet* ist festzustellen, dass mit ATMPs häufiger therapeutisches Neuland betreten wird als mit klassischen Arzneimitteln. Unabhängig von der bereits angesprochenen Auswirkung auf den AMNOG-Prozess (siehe 5.), führt eine dünne Daten- und Erfahrungslage bezüglich Krankheit und Therapie zu einem größeren Aufwand um valide Wirtschaftlichkeitsstudien und Kosten-Nutzen-Analysen durchzuführen, wie es bei vielen ATMPs der

Fall ist. Und gerade diese Studien sind für den Erstattungsprozess von besonderer Bedeutung. Der Umstand, dass ATMPs meist Teil einer Behandlungskette sind und daher schwerlich isoliert getestet und bewertet werden können senkt das Evidenzniveau relevanter Studien zusätzlich ab.

ATMPs besitzen somit mehrere Eigenschaften die im Vergleich zu klassischen Arzneimitteln eine valide Bewertung von Nutzen, Risiko und Wirtschaftlichkeit erschweren. Die größte Hürde im Entwicklungsprozess ist mit einer erfolgreichen Zulassung zwar bereits überwunden, denn Nutzen und Risiko werden von den Regulierungsbehörden damit als ausreichend belegt angesehen (positives Nutzen-Risiko Verhältnis). Für die Erstattung im Allgemeinen und die Höhe der Erstattung im Besonderen spielt die Datenlage jedoch trotzdem weiterhin die ausschlaggebende Rolle. Die Belege für Risiko und Nutzen bilden die Grundlage der frühen Zusatznutzenbewertung des AMNOG-Prozesses und zusätzlich sind ausführliche Wirtschaftlichkeitsstudien vorteilhaft und notwendig für einen erfolgreichen Erstattungsprozess.

Durch den Vergleich der Erstattungssituationen beider Arzneimittelgruppen können zwei Hauptaussagen als Antwort auf die Problemstellung dieser Arbeit gegeben werden:

- i) Der erstattungsrechtliche Rahmen in Deutschland ist im Gegensatz zum Zulassungsprozess für ATMPs und klassischen Arzneimitteln nahezu identisch. AMNOG-Prozess, NUB-Verfahren, Erprobungsregelung und Vorschlagsverfahren gelten gleichermaßen und stellen an beide Arzneimittelgruppen dieselben Anforderungen für eine Erstattung durch die GKV. Lediglich die Erprobungsregelung gewährt den ATMPs bei einem erfolgreichen Antrag eine größere Kostenreduktion. Für beide Gruppen ist eine korrekte und frühzeitige Klassifizierung des Produktes und dessen Komponenten (Arzneimittel, Medizinprodukt, und / oder Untersuchungs- und Behandlungsmethode) für einen erfolgreichen Erstattungsprozess wichtig.
- ii) Obwohl die Anforderungen für eine Erstattung durch die GKV dieselben sind, ist es für einen Entwickler eines ATMP in der Regel schwieriger diese zu erfüllen. Viele der festgestellten Eigenschaften der ATMPs wirken sich negativ auf das Generieren einer validen Datenbasis aus. Es sind folglich mehr finanzielle Mittel und ein größerer Aufwand notwendig, um den Anforderungen qualitativ und quantitativ zu genügen. Die verhältnismäßige Finanzschwäche der KMU im Vergleich zu größeren pharmazeutischen

Unternehmen, verstärkt diese Problematik. Unterschiedliche Ausgangspositionen sind bei der frühen Zusatznutzenbewertung des AMNOG-Prozesses durch die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie festzustellen. Welche Auswirkungen das auf zukünftige Erstattungsentscheidungen haben wird, lässt sich im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht beantworten.

In Darstellung 7 ist die Tabelle „Charakteristika von ATMPs und klassischen Arzneimitteln“ (Dar. 5) erneut abgebildet und um eine zusätzliche Spalte erweitert. In der zusätzlichen Spalte *Einfluss auf Erstattung* werden die Ergebnisse der Analyse für eine bessere Übersicht stichwortartig zusammengefasst.

<u>Kategorie</u>	<u>ATMPs</u>	<u>Klassische Arzneimittel</u>	<u>Einfluss auf Erstattung</u>
Zulassung	EMA	BfArM	Bedingt – aufwändigeres Zulassungsverfahren für ATMPs
Rechtsrahmen	AMG, MPG, ATMP-VO, SGB V	AMG, SGB V	Bedingt – mögliche Probleme bei Klassifizierung des ATMPs
Hersteller	Überwiegend KMUs und universitäre Einrichtungen	Überwiegend große Pharmaunternehmen	Ja – Erfahrungs- und Finanzschwäche von KMUs / universitären Einrichtungen
Herstellungskosten	Hoch	Verschieden	Bedingt – vor Erstattung höhere Kosten für ATMPs
Wirkmechanismus	Eingriff in defekte Gene, fehlgeleitete zelluläre Interaktion, Ersatz nicht-funktioneller Zellen	Interagieren mit spezifischen Proteinen, die maßgeblich an physiologischen / pathologischen Prozessen beteiligt sind	Bedingt – weniger Erfahrung mit Wirkmechanismen der ATMPs (relevanter bei Zulassung)
Einsatzgebiet	Erkrankungen mit wenigen oder keinen Therapiealternativen	Nahezu alle Erkrankungen	Ja – Auswirkung auf Zusatznutzenbewertung (AMNOG)
Anwendung	Häufig kombiniert mit anderen Interventionen	Häufig ohne weitere Interventionen	Ja – schlechtere Datenlage, niedrigeres Evidenzniveau bei ATMPs
Anzahl geeigneter Patienten	Sehr wenige („Nichebuster“)	Viele („Blockbuster“)	Ja – schlechte Datenlage, EBM-Anforderungen und Kosten-Nutzen-Studien aufwändiger und teurer für ATMPs
Entwicklungsdauer	10-15 Jahre	10-15 Jahre	Nein

Dar. 7: Einfluss der Charakteristika von ATMPs und klassischen Arzneimitteln auf die Erstattung (Quelle: eigene Darstellung)

Aussagekraft und Limitationen der Arbeit

Aufgrund der teils begrenzten Verfügbarkeit von Informationen und des verhältnismäßig komplexen Themengebietes für den Rahmen einer Bachelorarbeit, ist eine kritische Betrachtung der Ergebnisse notwendig. Für die erarbeiteten Charakteristika und den Begriff „klassische Arzneimittel“ wäre eine präzisere Eingrenzung wünschenswert. Die Charakteristika der beiden Arzneimittelgruppen treffen zwar auf die Mehrzahl der zugehörigen Arzneimittel zu, jedoch nicht auf alle. Eine gewisse Relativierung der Eigenschaften innerhalb der beiden Arzneimittelgruppen wurde für die Analyse daher als notwendig erachtet und sollte bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Die festgestellten Ausprägungen innerhalb der einzelnen Kategorien der Tabellen sind aus diesen Gründen vorsichtig formuliert.

Die Ergebnisse erlauben eine Einschätzung der Möglichkeiten und Barrieren der Erstattung von ATMPs durch die GKV im Vergleich zu klassischen Arzneimitteln. Eine generelle Beurteilung der Güte und Angemessenheit der Erstattungsmechanismen der GKV ist in dieser Arbeit nicht möglich. Sie zeigt vielmehr auf, welche Probleme und Nachteile bei der Erstattung individualisierter Arzneimittel wie den ATMPs auftreten.

7. Fazit und Handlungsempfehlungen

Der Einsatz von individualisierten Arzneimitteln wie den ATMPs zeigt großes Potential für die Zukunft der Arzneimitteltherapie und stellt das Gesundheitssystem gleichzeitig vor eine große Herausforderung. Die schlechten Bedingungen um ausreichende Daten zu generieren und das Umfeld der ATMP-Entwicklung (KMU) erscheinen als die größten Barrieren der Erstattung im Vergleich zu klassischen Arzneimitteln. Der Gesetzgeber hat bereits reagiert und unterstützt KMU durch Kostenerlass und Beratung. Die gesetzlichen Rahmenbedingungen der Erstattung in Deutschland sind nicht die Ursache für die Erstattungsprobleme von ATMPs. Auch wenn es viele Jahre dauern kann, bis eine neuartige Therapie angemessen über die DRG abgerechnet werden kann, gibt es die Möglichkeit NUB-Entgelte zur Überbrückung zu beantragen. Die Erprobungsregelung bietet die Möglichkeit mithilfe der Kostenträger die Datenlage zu verbessern. Es sollte das gemeinsame Ziel von Kostenträgern, Gesetzgebern und Industrie sein, eine effizientere und validere Bewertung individualisierter Arzneimittel zu ermöglichen. Nur so ist es möglich, dass die Kostenträger fundierte Entscheidungen treffen, die Industrie angemessene Preise erstattet bekommt und den Patienten die

richtigen Therapien zur Verfügung stehen. Eine Erstattungsentscheidung wird auf der Grundlage der vorliegenden Daten getroffen und die Qualität der Erstattungsentscheidung kann folglich nur so hoch sein wie die Qualität der vorliegenden Daten. Wird ein ATMP nicht erstattet, weil die Datenlage nicht ausreicht obwohl die Anwendung zu einer Verbesserung der Behandlungsqualität führen würde, ist das ein großer Nachteil für Patienten und Hersteller. Es ist somit eine Problematik die Kostenträger, Gesetzgeber, Industrie und Patienten betrifft und gemeinsame Lösungen erfordert. Eine Woche vor der Fertigstellung dieser Arbeit, veröffentlichte das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) eine neue Richtlinie zur Förderung innovativer Stammzelltechnologien mit der vorrangig KMU unterstützt werden sollen:

„Bevor innovative Stammzelltechnologien jedoch Eingang in die medizinische Nutzung finden, sind noch verschiedene Hürden zu überwinden. Neben methodisch/technischen Herausforderungen spielen auch Aspekte der Sicherheit und Standardisierung, der Zell- und Gewebeerstellung im größeren Maßstab sowie regulatorische Fragen eine wichtige Rolle. Mit dieser Fördermaßnahme sollen daher präklinische Forschungs- und Entwicklungsarbeiten gefördert werden, die einen wesentlichen Beitrag leisten, das Potenzial neuer Stammzelltechnologien für die individualisierte Medizin zu erschließen.“ (BMBF 2015)

Diese Maßnahme ist zu begrüßen und zeigt, dass sich das BMBF der Herausforderung individualisierter Arzneimittel und ATMPs bewusst ist. Zusätzlich unterstreicht sie die Ergebnisse dieser Arbeit. Um die Bedingungen für ATMPs weiter zu verbessern, sollten frühe Kosten-Nutzen-Studien und Kooperationen zwischen KMU und der Großindustrie stärker unterstützt werden. Obwohl diese Arbeit die Erstattungssituation in Deutschland untersucht, lassen sich die Ergebnisse größtenteils generalisieren, da sie sich auf die Eigenschaften der ATMPs und nicht auf das deutsche Gesundheitssystem beziehen. Die Herausforderungen individualisierter Arzneimittel stellen sich weltweit und sollten bestenfalls gemeinsam bewältigt werden.

Literaturverzeichnis

BMBF – Bundesministerium für Bildung und Forschung (2013): Aktionsplan Individualisierte Medizin. Ein neuer Weg in Forschung und Gesundheitsversorgung. Letzte Aktualisierung: Februar 2013. URL: http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.gesundheitsforschung-bmbf.de%2F_media%2FBMBF_MASTER_Aktionsplan_IndiMed.pdf&ei=vJGfVfrkCYSTyQPlobi4AQ&usg=AFQjCNFVLSeobz5igaakTWe28i3tclfECw&bvm=bv.97653015,bs.1,d.bGQ – Download vom 10.07.2015.

BMBF – Bundesministerium für Bildung und Forschung (2015): Richtlinie zur Förderung innovativer Stammzelltechnologien für die individualisierte Medizin. Letzte Aktualisierung: 19.08.2015. URL: <http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/5863.php> - Download vom 24.08.2015

Centrum für Europäische Politik (2014): EU-Bericht. Erfahrungen mit der ATMP-Verordnung. URL: [http://www.cep.eu/de/eu-themen/verbraucherschutz/erfahrungen-mit-der-atmp-verordnung-bericht.html?sword_list\[\]=atmp&cHash=bcd85add1dc734f0b5d7819e4783925b#p767](http://www.cep.eu/de/eu-themen/verbraucherschutz/erfahrungen-mit-der-atmp-verordnung-bericht.html?sword_list[]=atmp&cHash=bcd85add1dc734f0b5d7819e4783925b#p767) – Download vom 26.07.2015

co.don[®] AG(2013): „Gelenkerhalt vor Gelenkersatz“. Lagebericht für das Geschäftsjahr 2013. URL: www.codon.de/uploads/media/2013_codon_AG_Lagebericht_web.pdf - Download vom 28.07.2015

Deutscher Ethikrat (2013): Personalisierte Medizin – der Patient als Nutznießer oder Opfer?. Vorträge der Jahrestagung des Deutschen Ethikrates 2012. URL: http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ethikrat.org%2Fdateien%2Fpdf%2Ftagungsdokumentation-personalisierte-medicin.pdf&ei=cpyfVZKUMYbSygPAIKC4Dw&usg=AFQjCNHSCR_1i6hLNabg3DRILZ7HY34yAQ&bvm=bv.97653015,d.bGQ – Download vom 10.07.2015

Ehlers, A.P.F., Wenke, A. (2011): Bundesgesundheitsblatt. Erstattungsfähigkeit neuartiger Arzneimitteltherapien. URL: <http://eep.ve.m-online.net/typo3/fileadmin/files/pdf/aktMedVer11/Bundesgesundheitsblatt.pdf> – Download vom 22.07.2015

Europäisches Parlament, Europäischer Rat (2001): Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. URL: <http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&sqi=2&ved=0CCEQFjAA&url=http%3A%2F%2Feur->

lex.europa.eu%2FLEXUriServ%2FLEXUriServ.do%3Furi%3DCONSLEG%3A2001L0083%3A20070126%3Ade%3APDF&ei=4D6WVYqePMHasgGNwoGIAw&usg=AFQjCNFWA-8yHIBf3hl_vZrUpCpv5vrsSQ – Download vom 03.07.2015

Europäisches Parlament, Europäischer Rat (2007): Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. URL:

*[*lex.europa.eu%2FLEXUriServ%2FLEXUriServ.do%3Furi%3DOJ%3AL%3A2007%3A324%3A0121%3A0137%3Ade%3APDF&ei=tEiWVbuSAouTsgHcoaOoAw&usg=AFQjCNGTicLlO77YpGYBwLWqUeSXUbK-Yg&bvm=bv.96952980,d.bGg* – Download vom 03.07.2015.](http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CCMQFjAB&url=http%3A%2F%2Feur-</i></p></div><div data-bbox=)*

*G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Die Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung: 06.07.2015. URL: [*ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/nutzenbewertung35a/* - Download vom 06.07.2015.](https://www.g-</i></p></div><div data-bbox=)*

*G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2015a): Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach § 137e SGB V. Letzte Aktualisierung: 12.02.2015. URL: [*ba.de/institution/themenschwerpunkte/erprobungsregelung/* - Download vom 26.07.2015](https://www.g-</i></p></div><div data-bbox=)*

*G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015b): Pressemitteilung. Zusatznutzen von Glybera (Wirkstoff: Alipogentiparvovec) nicht quantifizierbar. URL: [*ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/578/* - Download vom 20.08.2015](https://www.g-</i></p></div><div data-bbox=)*

*GKV-Spitzenverband (2014): Neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB). Letzte Aktualisierung: 16.12.2014. URL: [*spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/drg_system/neue_untersuchungs_und_behandlungsmethoden_nub/neue_untersuchungs_und_behandlungsmethoden_nub.jsp* – Download vom 26.07.2015](https://www.gkv-</i></p></div><div data-bbox=)*

*GKV-Spitzenverband (2015): AMNOG-Verhandlungen (§ 130b SGB V). Fragen und Antworten. Letzte Aktualisierung: 06.07.2015. URL: [*spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/rabatt_verhandlungen_nach_amnog/fragen_und_antworten_amnog/sb_rabatt_verhandlungen_fragen_und_antworten.jsp* - Download vom 12.08.2015](https://www.gkv-</i></p></div><div data-bbox=)*

InEK – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (2014): Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB). Letzte Aktualisierung: 01.09.2014. URL: http://www.g-drg.de/cms/Neue_Untersuchungs_und_Behandlungsmethoden_NUB

– Download vom 26.07.2015

InEK – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (2014a): Vorschlagsverfahren zur Einbindung des medizinischen, wissenschaftlichen und weiteren Sachverständes bei der Weiterentwicklung des G-DRG-Systems für das Jahr 2016 (G-DRG-Vorschlagsverfahren für 2016). Letzte Aktualisierung 28.11.2014. URL: http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-Vorschlagsverfahren2/Verfahrensbeschreibung_DRG-Vorschlagsverfahren – Download vom 26.07.2015

Konur, A.: Arzneimittel für Neuartige Therapien (ATMP). Regulatorische Herausforderungen unter besonderer Berücksichtigung zellulärer Tumorstoffe. Norderstedt: GRIN Verlag 2013.

Little, M.: Antikörper in der Krebsbekämpfung. Grundlagen, Prinzipien und Anwendungsmöglichkeiten. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin 2015.

MDS – Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (2008): Begutachtungsanleitung. Außervertragliche „Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB)“ (ohne Fertigarzneimittel). Letzte Aktualisierung: 08.10.2008. URL: www.mds-ev.de/media/pdf/BegAnl_NUB_2008-10-08.pdf Download vom: 28.07.2015

Müller-Berghaus, J., Volkert, P., Scherer, J., Cichutek, K., Paul-Ehrlich-Institut (2013): Besonderheiten bei der Regulierung biologischer Arzneimittel in der individualisierten Medizin – Mehr als stratifizierte Medizin. URL: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/bundesgesundheitsblatt/2013/2013-besonderheit-regulierung-biologischer-arzneimittel.pdf?__blob=publicationFile&v=2 – Download vom 29.06.2015.

Müller-Berghaus, J., Paul-Ehrlich-Institut (2013a): Individualized medicine: regulatory challenges. URL: http://www.gesundheitsforschung-mbf.de/_media/Vortrag_Innovationsmarktplatz_Mueller-Berghaus.pdf - Download vom 19.07.2015

Müller-Lissner, A., Deutsche Gesellschaft für Regenerative Medizin e. V.: Bis hierher – und wie weiter?. 11. Herbstforum der Deutschen Gesellschaft für regenerative Medizin e. V. URL: http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.grm-aktuell.org%2Ffileadmin%2Fuser_upload%2FIMG_border%2Fevents%2FCHAZ_RegenerativeMed_2.pdf&ei=KmmaVaKwA8b6ygOSz4aQAw&usq=AFQjCNG3-8BDo8QimEosKD3C4jffN74-_Q&bvm=bv.96952980,d.bGQ – Download vom 06.07.2015.

PEI – Paul-Ehrlich-Institut (2012): Arzneimittel für Neuartige Therapien ATMP – Advanced Therapy Medicinal Products. Regulatorische Anforderungen und Praktische Hinweise. URL:

http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0CC8QFjAC&url=http%3A%2F%2Fwww.pei.de%2FSharedDocs%2FDownloads%2Fpu%2Finnovationsbuero%2Fbroschuere-atmp-anforderungen-hinweise.pdf%3F__blob%3DpublicationFile%26v%3D1&ei=wrKTVZbnPMK7sQH28JfQBg&usg=AFQjCNE6S_qF8Xi9lcTB-PNQAc_5W8oVSA&bvm=bv.96952980,d.bGg – Download vom 01.07.2015

PEI – Paul-Ehrlich-Institut (2015): Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP). URL: http://www.pei.de/DE/Arzneimittel/atmp-arzneimittel-fuer-neuartige-therapien/atmp-arzneimittel-fuer-neuartige-therapien-node.html;jsessionid=90342199DB2B8728224A641C2DEDC1E3.1_cid344#doc3266284bodyText3 – Download vom 03.07.2015

Reiss, M. Büttel, I. C. Schneider, C. K.: *Erfahrungsbericht aus dem Ausschuss für neuartige Therapien (CAT). Fallstricke auf dem Weg vom Konzept zur medizinischen Anwendung neuartiger Therapien.* DOI: 10.1007/s00103-011-1304-3. Springer-Verlag 2011.

VFA – Verband forschender Arzneimittelhersteller (2014): *So entsteht ein neues Medikament. In Labors und Kliniken – Wie ein neues Medikament entsteht.* Aktualisierung: 18.02.2014. URL: <http://www.vfa.de/de/Arzneimittel-forschung/so-funktioniert-pharmaforschung/so-entsteht-ein-medikament.html> - Download vom 12.07.2015

VFA – Verband forschender Arzneimittelhersteller (2014a): *Zugelassene Orphan Drugs.* Letzte Aktualisierung: 16.07.2015. URL: <http://www.vfa.de/de/Arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-Arzneimitteln/orphan-drugs-list> - Download vom 12.08.2015

Weber, S. (2012): *White Paper – Erstattungsfähigkeit von innovativen Produkten der regenerativen Medizin und Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) in Deutschland.* URL: http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CCgQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.cellogic.de%2Fimg%2Fwhite_paper_zur_gkv_erstattung_von_innovationen.pdf&ei=m3GaVZbUCOGaygPFwajlDQ&usg=AFQjCNHmNQXrlvCmvs0qq0wJrLD7lNdK0Q&bvm=bv.96952980,d.bGQ – Download vom 06.07.2015.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht. Die Arbeit hat in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegen und wurde auch noch nicht veröffentlicht.

Ort, Datum

Unterschrift