

# Stellungnahme

AG GePoMAx der Sektion C der  
Deutschen Krebsgesellschaft e. V.



Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Gesundheitspolitik und Market Access der Sektion C der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AG GePoMAx)

29. Juli 2022

## WERT VON KOMBINATIONSTHERAPIEN

Bei der Behandlung von Krebs wird häufig nicht nur eine, sondern eine Kombination von verschiedenen Behandlungsformen als medizinischer Standard eingesetzt. Innovative Krebsmedikamente sind neben der Strahlentherapie, der Operation und der Chemotherapie (systemisch oder lokal) eine der Hauptsäulen der Krebstherapie. Das Stadium und die Krebsart legen häufig fest, ob eine einzelne Therapie oder eine Kombinationstherapie erforderlich ist. In der medikamentösen Krebstherapie ist seit langem bekannt, dass bestimmte Krebserkrankungen besonders effektiv zu bekämpfen sind, indem man zwei oder mehr unterschiedliche Wirkprinzipien kombiniert anwendet.

Diese Kombination findet stets mit dem Ziel statt, die klinischen Ergebnisse für die Patienten zu optimieren, sei es durch eine verbesserte Wirksamkeit oder durch weniger oder geringere unerwünschte Wirkungen. Ein kombiniertes Behandlungsschema hat den Vorteil, dass eine Tumorzelle an unterschiedlichen Orten in der Zelle und mit verschiedenen Wirkweisen angegriffen werden kann. Es geht letztlich darum, den Krebs in Schach zu halten oder sogar zu zerstören.

Ein weiterer entscheidender Punkt ist, die Resistenzbildung von Tumorzellen im Blick zu haben. Dazu braucht es häufig mehrere Medikamente. Das hat dazu geführt, dass die Behandlung mit einer Kombination seit langem Therapiestandard bei vielen Krebserkrankungen ist. Diese sogenannten Kombinationstherapien, bei denen zwei oder mehr Wirkstoffe zu einer Therapie zusammengefasst werden, statt nacheinander einzeln als Monotherapie gegeben zu werden, hat in einigen Erkrankungssituationen einen entscheidenden Beitrag dazu geleistet, Patienten Lebenszeit und Lebensqualität zu ermöglichen, die vor kurzem allein mit Monotherapien noch nicht vorstellbar waren.

Beispielhaft lohnt sich hier ein Blick in die S3-Leitlinien zu Brustkrebs sowie auch zum kolorektalen Karzinom und Bronchialkarzinom. Es wird ersichtlich, dass Kombinationstherapien sowohl bei lokoregional begrenzten Erkrankungsstadien wie auch bei Vorliegen von Fernmetastasen den Standard bilden. Gerade bei Krebstherapien werden die Zulassungen eng gefasst und geben in aller Regel an, mit welchen anderen Onkologika oder Behandlungsmethoden das jeweilige Krebspräparat kombiniert werden kann.

Aktuell werden onkologische Kombinationstherapien als ein relevanter Kostenfaktor im deutschen Gesundheitswesen diskutiert – insbesondere, wenn innovative Arzneimittel eingesetzt werden, die die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchlaufen haben und noch unter Patentschutz stehen. Hierbei werden wichtige Aspekte außer Acht gelassen:

## 1. Hoher Wert von Kombinationstherapien in der Onkologie

Eines der wesentlichen Entwicklungsprinzipien in der Onkologie ist das Hinzufügen von Arzneimitteln zu einer Standardtherapie. In der Onkologie ist die kombinierte Gabe von Arzneimitteln essenziell zum Erreichen der Therapieziele. Im Folgenden sei dies beispielhaft für drei Anwendungsgebiete erläutert:

- In der Behandlung des Nierenzellkarzinoms (RCC) sind Checkpoint-Inhibitoren (CPI) die Basis der Therapieregime und werden entweder mit einem weiteren CPI oder einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) kombiniert. Diese Immun-Kombinationsregime haben die Therapielandschaft nachhaltig verändert und das Überleben der Patienten verbessert [1-3]. Gerade der historische Vergleich zeigt, wie groß die Veränderungen in der medikamentösen Therapie sind. Während die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit (OS) in der Ära der Zytokintherapie noch 13 Monate betrug [4], erzielte bereits die TKI Therapie ein OS von 28–29 Monaten [5]. Ipilimumab + Nivolumab ist die erste TKI-freie Kombinationstherapie, die in einer gemischten Risikokohorte von RCC Patienten ein Gesamtüberleben von 47 Monaten erzielte und damit die Grenzen der Wirksamkeit neu definieren konnte. [1]. In der aktuellen Studiengeneration auf Basis von CPI-TKI Kombinationen zeigten bisherige Zwischenanalysen einen signifikanten Zugewinn bei der Wirksamkeit im Vergleich zur TKI Monotherapie [3, 6].

Quelle: <https://www.karger.com/Article/FullText/513114>, Prof. Viktor Grünwald UK Essen

- Große Fortschritte werden derzeit beim Multiplen Myelom erzielt. Dies ist zum großen Teil neuen Medikamenten aus der Gruppe der Immunmodulatoren, Proteasom-Inhibitoren, aber auch monoklonalen Antikörpern zuzuschreiben. Durch die Kombination dieser unterschiedlich agierenden Wirkstoffgruppen können bisher unerreichte Ansprechraten bei guter Lebensqualität erzielt werden.

Quelle: <https://www.universimed.com/ch/article/onkologie/kombinationstherapien-mit-cd-antikoerpern-beim-multiplen-myelom-2095156>

- Mit Blick auf die Therapie erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, bildet seit kurzem eine erste innovative, zielgerichtete AML-Kombinationstherapie für unfitte Patienten die neue Standardbehandlung. Mit einem klinisch relevanten und statistisch signifikanten Überlebensvorteil (15 vs. 10 Monate) gegenüber dem bisherigen Therapiestandard in Monotherapie bietet Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz gemäß Leitlinie der DGHO, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, den alleinigen Behandlungsstandard in der Erstlinientherapie für nicht intensiv therapierbare Patienten. Der G-BA bescheinigt der Kombination von Venetoclax mit einem sogenannten HMA („hypo methylating agent“) einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der Therapie mit HMA alleine.

## 2. Kombinationstherapien werden vollumfänglich im AMNOG bewertet

Die frühe Nutzenbewertung gemäß AMNOG inklusive der verpflichtenden Preisverhandlung ist gleichermaßen für innovative Kombinations- als auch Monotherapien maßgeblich. Wird ein Wirkstoff sowohl als Mono- als auch Kombinationstherapie zugelassen, wird ein Mischpreis über beide Einsatzgebiete gebildet. Im Rahmen der Preisverhandlung für innovative Kombinationstherapien müssen deren gesamte Behandlungskosten bereits heute vollumfänglich und standardmäßig bei der Bestimmung eines neuen Erstattungsbetrages berücksichtigt werden. Weitere Kostendämpfungsmaßnahmen sind nicht angemessen, benachteiligen Innovationen gegenüber solchen Wirkstoffen, die als Monotherapien eingesetzt werden, und stellen eine Doppelregulierung dar.

Ein zusätzlicher Abschlag auf Kombinationsarzneimittel widerspricht dem Ziel der frühen Nutzenbewertung mit der sich anschließenden Preisverhandlung. Das bestehende System der Verhandlung eines nutzenbasierten Erstattungspreises ist auch für den Einsatz von Innovationen in Kombinationen angemessen. Eine zusätzliche Kostendämpfungsmaßnahme ist daher nicht erforderlich.

Auch bei Kombinationen von verschiedenen pharmazeutischen Anbietern besteht im AMNOG keine Regelungslücke, da der Abschlag – für den Fall, dass nur ein Wirkstoff verhandelt wird - komplett von diesem geleistet wird (Bsp. Schiedsspruch Olaparib (Lynparza) beim Ovarialkarzinom; Kombinationstherapie mit Bevacizumab, ohne nachgewiesenen Zusatznutzen gegenüber Bevacizumab Monotherapie. Hier hat die Schiedsstelle den Erstattungsbetrag von Olaparib im Anwendungsgebiet auf 0 Euro gesetzt.).

## 3. Medizinischer Fortschritt

Auch in Zukunft sind durch Kombinationen Fortschritte bei der Behandlung von schwerkranken Patienten gerade in der Onkologie zu erwarten. Zusätzlich noch eine Kostendämpfung nur für einen Teil von Innovationen einzuführen, setzt Fehlanreize für die weitere Forschung und Entwicklung dieser vielversprechenden und notwendigen Behandlungsstrategien. Der medizinische Fortschritt wird dadurch ausgebremst, was letztlich zu Lasten der Patientinnen und Patienten geht.

## Fazit und Anbindung zum Koalitionsvertrag

Arzneimittelkombinationen sind kein neues Phänomen in der Onkologie. Die Behauptung, dass die Kombination mehrerer onkologischer Wirkstoffe einen „Trend“ darstellt, der sich dem AMNOG-Verfahren bezüglich Bewertung und Preisfindung quasi entziehen würde, ist falsch. Im AMNOG-Verfahren werden Kombinationen genau wie jeder als Monotherapie zugelassene Wirkstoff hinsichtlich ihres Zusatznutzens bewertet und bepreist. Die Einführung eines Kombinationsabschlags steht aus Sicht der Autoren deutlich im Widerspruch zum nutzenbasierten Preis- und Verhandlungsmechanismus des AMNOG und ist weder

# Stellungnahme

AG GePoMAx der Sektion C der  
Deutschen Krebsgesellschaft e. V.



notwendig noch ordnungspolitisch sinnvoll. Es ist ein weiteres Instrument zur Preisregulierung, welches die forschenden pharmazeutischen Unternehmen und damit auch den Wirtschaftsstandort Deutschland massiv treffen würde. Dieser Abschlag senkt den Anreiz, weiterhin kombinierte Wirkmechanismen zu erforschen und zu entwickeln. Entgegen des im Koalitionsvertrag formulierten Ziels, Deutschland zur biotechnologischen Spitzennation zu machen, senden die angedachten Regulierungen negative Signale in Richtung von pharmazeutischen Unternehmen. Statt Anreize für mehr Investitionen und wirtschaftliches Engagement zu setzen, würden die geplanten Maßnahmen, auch der Kombinationsabschlag, signalisieren, dass die Standortbedingungen in Deutschland unsicher und politischen Konjunkturen unterworfen sind. Wir gefährden damit die schnelle und breite Verfügbarkeit von onkologischen Innovationen, die in Deutschland einzigartig ist.

## **Arbeitsgemeinschaft Gesundheitspolitik und Market Access der Sektion C der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AG GePoMAx):**

Dr. Arne Bartol, Janssen-Cilag GmbH  
Dr. Katrin Dreßler, Bayer Vital GmbH  
Christiane Landsberg, Novartis GmbH  
Dr. Cornelia Lechner, Amgen GmbH  
Mirko Lindemann, AbbVie GmbH & Co. KG  
Dr. Ina Niemann, Sanofi Aventis Deutschland GmbH  
Dr. Ulrike Osowski, Merck Healthcare Germany GmbH  
Marco Petschulies, Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG  
Angela Schubert, MSD Sharp & Dohme GmbH  
Kristina Storck, Bristol-Myers Squibb GmbH

## **Kontakt und Fragen:**

Deutsche Krebsgesellschaft e. V.  
Mirjam Einecke-Renz  
Kuno-Fischer-Str. 8  
14057 Berlin  
Tel. 030 3229329-48  
Fax. 030 3229329-55  
E-Mail: [politik@krebsgesellschaft.de](mailto:politik@krebsgesellschaft.de)