

RPG

Band 29 | Heft 4 | 2023

4 | 2023

RECHT UND POLITIK IM GESUNDHEITSWESEN

- **Aktuelles zur Gesundheitspolitik**
Impuls zur Weiterentwicklung der Vorhaltevergütung im Kontext der Krankenhausreform
- **Übersicht**
Warum Deutschland in Europa (noch) führend ist bei der Versorgung mit Zell- und Gentherapien – Potenziale und Herausforderungen für die Zukunft
- **Zur Diskussion gestellt**
Therapie des Multiplen Myeloms – Wie das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz Sand ins Getriebe innovativer Kombinationstherapien streut

Ist die Gebärmuttertransplantation in Deutschland zulässig?*

HERAUSGEBER

V. Ulrich
S. Huster
G. Marckmann
E. Wille
G. Ulrich
J. Stoschek (Schriftleiter)

MITHERAUSGEBER

St. Allroggen
B. Brennecke
G. Demmler
K. Kemmritz
A. Kießling
O. Kirst
M. Meyer
G. Noelle
S. Postel
U. A. Richter
C. Schmidtke
G. Schulte
K. Schulz-Asche
T. Sorge
A. Tecklenburg
J. Zerth

Autoren des Heftes

Arne Bartol
Sebastian Fuchs
Philipp Graef
Susanne Huschens
Thorsten Pisch
Jörg Schlüchtermann
Andreas Schmid
Thomas Stranzl
Volker Ulrich

PLANIMED

GRPG

GESELLSCHAFT FÜR RECHT UND POLITIK
IM GESUNDHEITSWESEN E. V.

Editorial

Die beabsichtigte Umstellung der Krankenhausfinanzierung mit Einführung von Vorhaltepauschalen ist sicher begrüßenswert. Wie genau die Vorhaltevergütung ausgestaltet werden soll, ist derzeit allerdings noch offen. In diesem Heft finden Sie einen konkreten Vorschlag, der vergleichsweise einfach umzusetzen wäre.

Auch der medizinische Fortschritt im Bereich der Zell- und Gentherapien, bei innovativen Kombinationstherapien sowie in der Transplantationsmedizin fordert den Gesetzgeber. Die Ausführungen im Heft zu diesen Themen beschreiben die damit verbundenen Herausforderungen und laden zur Diskussion ein.

Interessante Vorträge und Gespräche erwarten uns wie immer beim GRPG-Symposium und der Mitgliederversammlung am 12. und 13. Januar 2024 in Berlin. Gegenstand des Symposiums ist die Frage, ob die Richtung bei den Gesundheitsreformen stimmt. Die beiden Termine sollten Sie sich also auf jeden Fall notieren.

Jürgen Stoschek
Geroldsreuth 61
95179 Geroldsgrün

Aktuelles zur Gesundheitspolitik

Impuls zur Weiterentwicklung der Vorhaltevergütung im Kontext der Krankenhausreform

Andreas Schmid | Jörg Schlichtermann | Volker Ulrich 87

Übersicht

Warum Deutschland in Europa (noch) führend ist bei der Versorgung mit Zell- und Gentherapien – Potenziale und Herausforderungen für die Zukunft

Thomas Stranzl | Thorsten Pisch 93

Zur Diskussion gestellt

Therapie des Multiplen Myeloms – Wie das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz Sand ins Getriebe innovativer Kombinationstherapien streut

Sebastian Fuchs | Susanne Huschens | Arne Bartol 108

Ist die Gebärmuttertransplantation in Deutschland zulässig?

Philipp Graef 115

Aus der Rechtsprechung

123

29. Wissenschaftspreis im Gesundheitswesen

Die *Gesellschaft für Recht und Politik im Gesundheitswesen e.V. GRPG* hat es sich zum Ziel gesetzt, den interdisziplinären Austausch und die wissenschaftliche Auseinandersetzung auf den verschiedenen Gebieten des Gesundheits- und Sozialrechtes wie auch im Bereich der Gesundheits- und Sozialpolitik zu fördern. Darüber hinaus möchte die GRPG zu einem verbesserten gegenseitigen Verständnis im Gesundheitswesen beitragen und dazu rechtliche, volkswirtschaftliche, ethische und medizinische Gesichtspunkte vertiefen.

Vor diesem Hintergrund schreibt die GRPG einen Jahrespreis in Höhe von 3.000 Euro für herausragende wissenschaftliche Arbeiten, bevorzugt von Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftlern, aus. Die Arbeit muss sich mit Themen aus Gesundheitsversorgung, Gesundheitsrecht oder Gesundheitspolitik beschäftigen. Die Annahme des Preises verpflichtet zur Erstpublikation der Arbeit oder deren Zusammenfassung in der Zeitschrift „Recht und Politik im Gesundheitswesen“. Sie darf – mit Ausnahme von Dissertationen und Masterarbeiten – in gleicher oder ähnlicher Form nicht bereits andernorts publiziert sein.

Die GRPG nimmt Bewerbungs-Arbeiten für den 29. Wissenschaftspreis bis zum Eingangsschluss 31. Mai 2024 an. Zusendung der Arbeiten und der jeweiligen Gutachten (Erstgutachten und falls vorhanden auch Zweitgutachten) in zweifacher Ausfertigung an: Präsidium der Gesellschaft für Recht und Politik im Gesundheitswesen (GRPG), Widenmayerstraße 29, 80538 München.

Weitere Informationen wie die Satzung des Wissenschaftspreises und der Gesellschaft erhalten Sie unter www.grpg.de oder unter info@grpg.de

Recht und Politik im Gesundheitswesen

Organ der Gesellschaft für Recht und Politik im Gesundheitswesen (GRPG)

Herausgeber

Prof. Dr. rer. pol. Volker Ulrich
Lehrstuhl VWL und Gesundheitsökonomie
Universität Bayreuth
Universitätsstraße 30
95447 Bayreuth

Prof. Dr. jur. Stefan Huster
Lehrstuhl für Öffentliches Recht, Sozial- und Gesundheitsrecht und Rechtsphilosophie
Ruhr-Universität Bochum
Universitätsstraße 150
44801 Bochum

Prof. Dr. med. Georg Marckmann,
MPH Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin
Universität München
Lessingstraße 2
80336 München

Prof. Dr. Eberhard Wille
Universität Mannheim
L7, 3-5
68131 Mannheim

Dipl.-Volkswirtin Gaby Ulrich
Böttgerweg 3
95448 Bayreuth

Dipl.-Volkswirt Jürgen Stoschek
(Schriftleiter)
Geroldsreuth 61
95179 Geroldsgrün

Mitherausgeber
St. Allroggen
B. Brennecke
G. Demmler
K. Kemmritz
A. Kießling
O. Kirst
M. Meyer
G. Noelle
S. Postel
U. A. Richter
C. Schmidtke
G. Schulte
K. Schulz-Asche
T. Sorge
A. Tecklenburg
J. Zerth

Die Zeitschrift Recht und Politik im Gesundheitswesen (RPG) ist Publikationsorgan der Gesellschaft für Recht und Politik im Gesundheitswesen (GRPG).

Sie versteht sich als wissenschaftliches Forum, das der umfassenden und interdisziplinären Erörterung aller Fragen der Gesundheits- und Sozialpolitik sowie des Arzt-, Apotheken-, Arzneimittel-, Pharma und Gesundheitsrecht und des Rechts der assistierenden Berufe dient.

Veröffentlicht werden Beiträge aus medizinischer, juristischer, ökonomischer, sozialwissenschaftlicher und ethischer Perspektive. Jenseits von Verbands- und Parteiinteressen werden theoretische und empirische Ergebnisse zu praxisnahen Lösungskonzepten verknüpft.

Die Notwendigkeit der GRPG ergibt sich aus dem Interesse, in das das Gesundheitswesen in den vergangenen Jahren durch die steigenden Kosten gerückt ist. Die dadurch ausgelösten Diskussionen krankten neben einer teilweise verständlichen Interessengebundenheit vornehmlich an mangelnder medizinischer Ergebnisorientierung sowie einer zeitlich kurzfristigen und fachlich isolierten Perspektive.

Die Zeitschrift Recht und Politik im Gesundheitswesen (RPG) will dazu beitragen, diese Einseitigkeiten zu überwinden, um zu besseren Lösungen zu kommen.

Die Zeitschrift erscheint vierteljährlich.

Bestellungen (ISSN 0948–3209) nimmt jede Buchhandlung oder der Verlag entgegen.

Bezugspreis: 2023 (4 Hefte) Euro 170,– zuzüglich Versandkosten. Für Mitglieder ist der Bezugspreis mit dem Mitgliedsbeitrag abgegolten worden.

Der Bezugspreis ist im voraus zahlbar. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung oder der Verlag entgegen. Die Lieferung läuft weiter, wenn sie nicht bis zum 30.9. eines Jahres abbestellt wird.

Bei Adressenänderungen muss neben dem Titel der Zeitschrift die neue und alte Adresse angegeben werden. Adressenänderungen sollten mindestens 6 Wochen vor Gültigkeit gemeldet werden.

Hinweis gemäß § 4 Abs. 3 der Postdienst-Datenschutzverordnung: Bei Anschriftenänderung des Bezieher kann die Deutsche Bundespost POSTDIENST dem Verlag die neue Anschrift auch dann mitteilen, wenn kein Nachsendeantrag gestellt ist. Hiergegen kann der Bezieher innerhalb von 14 Tagen nach Erscheinen dieses Heftes bei unserer Frankfurter Verlagsanschrift widersprechen.

Verlag

PLANiMED
Gesellschaft für Strukturdaten und Kommunikation mbH
Holmblick 10
24857 Fahrndorf
Telefon 04621 39 29 951
Telefax 04621 39 29 949
E-Mail: info@planimed-online.de

Bankverbindung: Volksbank Ulm-Biberach
BLZ: 630 901 00 • Kto: 189 809 000 • Gerichtsstand: Schleswig • Anzeigenpreislise: Es gilt die Preisliste Nr. 11 • Layout und Produktion: creative vision, 44534 Lünen

Alle Rechte vorbehalten. Geschützte Warenzeichen werden nicht immer besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Ausnahme der gesetzlich zugelassenen Fälle ist eine Verwertung ohne Einwilligung des Verlages strafbar. Weder Herausgeber noch Verlag haften für Inhalte, Informationen sowie die Richtigkeit der Aktenzeichen, die verlagsseitig mit aller Sorgfalt wiedergegeben wurden.

© 2023 PLANiMED
Gesellschaft für Strukturdaten und Kommunikation mbH

Artikel aus dieser Zeitschrift werden referiert und geindext in der Online-Datenbank HECLINET (Health Care Literature Information Network) und dem **Informationsdienst Krankenhauswesen**.

Andreas Schmid | Jörg Schlüchtermann | Volker Ulrich

Impuls zur Weiterentwicklung der Vorhaltevergütung im Kontext der Krankenhausreform

Ein zentraler Baustein der geplanten großen Krankenhausreform ist die Vorhaltevergütung. Es gibt derzeit in Wissenschaft und Praxis einen breiten Konsens, dass die Einführung einer Vorhaltevergütung eine begrüßenswerte Weiterentwicklung des bestehenden DRG-Systems sein könnte. Allerdings gibt es nicht zu vernachlässigende Bedenken hinsichtlich der konkreten Umsetzung, die in den konzeptionellen Beschreibungen des Eckpunktepapiers von Bund und Ländern angedeutet werden.

Der vorliegende Impuls unterbreitet einen konkreten Vorschlag, wie eine vergleichsweise einfache Konzeption – mit einem klaren Fokus auf die Finanzierung der Vorhaltung – einen Einstieg in eine für weitere Entwicklungen offene Form der Vorhaltevergütung leisten könnte. Ansatzpunkt ist eine komplett fallzahlunabhängige Vorhaltevergütung je Leistungsgruppe, die sich an den Kosten der für die „Behandlung des ersten Patienten“ notwendigen Basisausstattung je Leistungsgruppe orientiert. Diese ergibt sich aus den für jede Leistungsgruppe definierten Strukturvoraussetzungen. Damit ordnet sich das Konzept zwischen den extremen Polen einer reinen DRG-Vergütung sowie einer fallzahlabhängigen Vorhaltevergütung nach dem Eckpunktepapier ein. Die Verpflichtung der Länder für die Finanzierung der Investitionskosten bleibt davon unberührt, ihr Anreiz zur Standortreduktion steigt.

Impuls zur Weiterentwicklung der Vorhaltevergütung

1 Motivation

Die Notwendigkeit für eine Weiterentwicklung der DRG-Vergütung stellt einen weitgehenden Konsens dar. Auch im internationalen Vergleich basiert die Krankenhausvergütung in vielen Ländern zwar zu einem großen Teil auf einem Fallpauschalen-System, nirgends machten die Fallpauschalen allerdings einen so hohen Anteil an den gesamten Betriebsmitteln der Krankenhäuser aus wie in Deutschland (Messerle und Schreyögg 2022). Eine Vorhaltevergütung als Teil eines modular aufgebauten Vergütungssystems kann für die Weiterentwicklung eine wichtige Rolle spielen. Nach dahingehenden Ausführungen in der Stellung-

nahme der Regierungskommission vom 6. Dezember 2022 finden sich auch in dem zwischen Bund und Ländern vereinbarten Eckpunktepapier vom Juli 2023 – wenn auch hinsichtlich der Ausgestaltung noch recht vage – Pläne für eine Vorhaltevergütung (Regierungskommission 2022; BMG 2023).

Die im Eckpunktepapier skizzierten Charakteristika einer Vorhaltevergütung werfen eine Reihe von Fragen auf. Wie im Policy Paper von Schmid et al. (2023) ausführlich dargestellt, werden Intention und Grundgedanke der Vorhaltevergütung positiv bewertet. Kritisch gesehen werden jedoch die hohe Komplexität mit einer damit einhergehenden Manipulationsgefahr, problematische Mengenanreize sowie die fehlende Lösung für bedarfsnotwendige Krankenhäuser mit geringen Fallzahlen. Eine zentrale Ursache für die verschiedenen Probleme liegt im starken

Mengenbezug, der dem Grundgedanken einer Vorhaltevergütung eigentlich widerspricht, und in der starken Annäherung des Niveaus der Vorhaltevergütung an die Fixkosten.

Eine Vorhaltevergütung auf dem Niveau der Fixkosten und eine Rest-DRG auf dem Niveau der variablen Kosten eliminiert den Mengenanreiz vollständig. Übersteigt die Vorhaltevergütung das Fixkostenniveau, resultiert ein Anreiz zur Mengenreduktion. Das Risiko hierfür ist hoch, da bei längerfristiger Betrachtung nahezu alle Fixkosten variabel sind. Beides führt zu ökonomischen Problemen, mit direkten Auswirkungen auf die Versorgungssituation der Patienten. Der Ansatz, die Vorhaltevergütung auf Ebene eines Krankenhauses als Prozentsatz seines Casemix (also der mit der Fall-schwere gewichteten Fallzahl) zu berechnen, führt zudem dazu, dass der so ermit-

telte Betrag sich am realen Fallvolumen eines Krankenhauses orientiert. Gerade Einrichtungen (bzw. Leistungsgruppen) mit wenigen Fällen erhalten auch nur eine geringe Vorhaltevergütung.

Abbildung 1 zeigt das wirtschaftliche Ergebnis unter (vereinfacht dargestellten) DRG-Bedingungen für ein Krankenhaus A mit wenigen Fällen und ein Krankenhaus B mit vielen Fällen (ceteris paribus). Bei zu wenigen Fällen kommt es zu einem Defizit, der Anreiz zur Mengenausdehnung ist hoch. Zur leichteren Nachvollziehbarkeit wird auf eine Darstellung des Pflegebudgets verzichtet. Der zu zeigende Zusammenhang bleibt aber gleich.

Abbildung 2 stellt dies einem Ergebnis unter einem „Vorhaltevergütung + Rest-DRG“-Ansatz gegenüber, welcher der Logik des Eckpunktepapiers folgt. Die Vorhaltevergütung ergibt sich aus

dem positiven Achsenabschnitt der jeweiligen Erlösfunktion. Jedes Krankenhaus hat nun eine eigene Erlösfunktion. Es zeigt sich, dass sich – ceteris paribus – nichts an der wirtschaftlichen Situation der Krankenhäuser ändert. Erst bei weiteren Fallzahlveränderungen ergeben sich Unterschiede. Zugleich kann es – sollte die Vorhaltevergütung zu nahe am Niveau der Fixkosten liegen – zu Anreizen zur Angebotsreduktion kommen. Weitere Details sowie weitere Probleme sind bei Schmid et al. 2023 beschrieben.

Im Kern widerspricht diese Bemessung mit Fallbezug der eigentlichen Intention einer Vorhaltevergütung und ist vermutlich ein Ergebnis dessen, dass die Vorhaltevergütung mittlerweile eine Projektionsfläche für die Interessen verschiedenster Stakeholdergruppen darstellt. Sie soll zugleich finanzielle Entlastung für kleine

wie große Krankenhäuser, grundlegende wie hochkomplexe Leistungsgruppen liefern, Anreize zur Ambulantisierung setzen, den Anreiz zur Mengenausdehnung reduzieren und am besten eine grundsätzliche „Entökonomisierung“ des Krankenhauswesens erreichen – mithin alle besserstellen ohne höhere Kosten zu verursachen oder auch nur einen Akteur schlechter zu stellen als im Status quo.

2 Vorschlag zur Weiterentwicklung

Für die Weiterentwicklung wird deshalb folgender Vorschlag skizziert, der die Vorhaltevergütung komplett von der Fallzahl eines Krankenhauses entkoppelt:

1. Die Bemessungsgrundlage der Vorhaltevergütung orientiert sich an den Kosten der für die Behandlung des

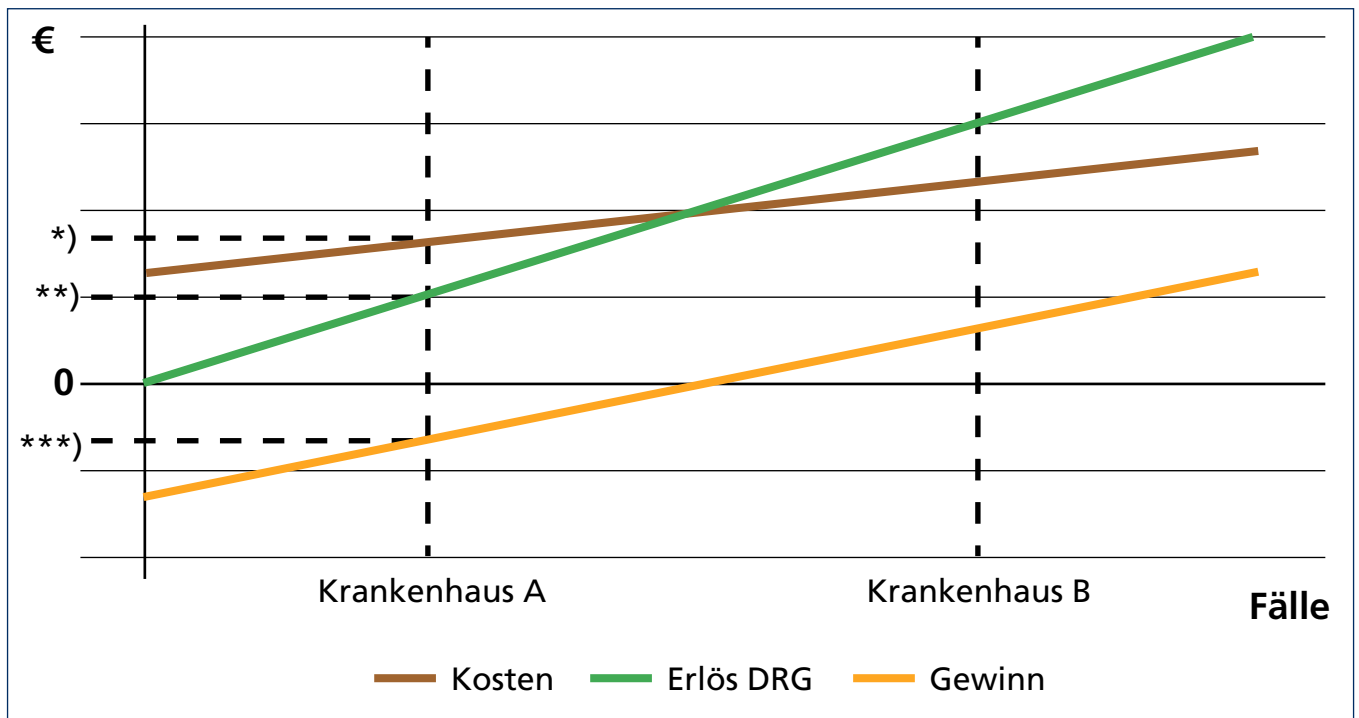


Abbildung 1: Kosten- und Erlössituation im DRG-Setting

*Hinweis: Das jeweils relevante wirtschaftliche Ergebnis ergibt sich aus dem Schnittpunkt der Fallzahl mit der jeweiligen Geraden. Exemplarisch wird dies in der vorliegenden Abbildung für Krankenhaus A dargestellt. Dieses realisierte bei der gegebenen Fallmenge Kosten in Höhe von *, Erlöse in Höhe von **) und einen (negativen) Gewinn (=Verlust) in Höhe von ***).*

Quelle: Schmid et al. (2023), S. 28

- ersten Patienten notwendigen Mindestvoraussetzungen z.B. an Personal und Ausstattung (nur Betriebskosten!).
2. Die Mindestvoraussetzungen werden je Leistungsgruppe definiert und ergeben sich aus den bereits laufenden Bemühungen, entsprechende Vorgaben zur Strukturqualität zu formulieren.
 3. Entsprechend ist die Bemessungsgrundlage in komplexeren Leistungsgruppen höher als in weniger komplexen.
 4. Ausgezahlt wird nur ein Teil der Bemessungsgrundlage, wobei ein für alle Krankenhäuser gleicher, nach LG differenzierter Prozentsatz (Vorhaltequote) angesetzt werden sollte (konkrete Effekte einer bestimmten Größenordnung wären noch zu modellieren).
 5. Im Ergebnis führt dies zu einer Abflachung bzw. Drehung der Erlösfunktion, der Schnittpunkt mit der

- Y-Achse wird durch die Vorhaltevergütung definiert (vgl. Abbildung 3).
6. Durch den eher niedrigen Ansatz der Vorhaltequote kann die angestrebte Balance der verschiedenen Anreizwirkungen erreicht werden.
 7. In Regionen, die durch objektive und nicht beeinflussbare Merkmale höhere Kostenstrukturen aufweisen, können bedarfsnotwendige Einrichtungen höhere Vorhaltequoten („Sicherstellungsaufschlag“) erhalten (vgl. Abbildung 4).
 8. Die Verantwortung der Bundesländer, für die notwendigen Investitionsmittel in vollem Umfang aufzukommen, bleibt davon unberührt.
 9. Die Bundesländer könnten ergänzend weitere Zuschläge gewähren, sollten sie aus strukturpolitischen oder – die Notwendigkeiten der Krankenversorgung

übersteigenden – Gründen der Daseinsvorsorge hierfür einen Bedarf sehen.

Abbildung 3 illustriert den Effekt der im Vergleich zur reinen DRG-Funktion leicht gedrehten, jetzt flacher verlaufenden Erlösfunktion. Die Erlösfunktion ist für das bis auf die Fallzahl gleiche Krankenhaus A und Krankenhaus B identisch, wobei sich Krankenhaus A mit der geringeren Fallzahl gegenüber dem Status quo etwas besserstellt, Krankenhaus B mit der höheren Fallzahl etwas schlechter. Der Anreiz zur Mengenausweitung wird leicht reduziert, ein Anreiz zur effizienten Leistungserbringung und zur Bereitstellung von Qualität bleibt erhalten. Das Krankenhaus A kann aufgrund seiner Fallzahl zwar weiterhin keinen Gewinn erzielen, hat sich gegenüber dem Status quo aber verbessert. Es steht weiter im Wettbewerb um Patienten und stellt für

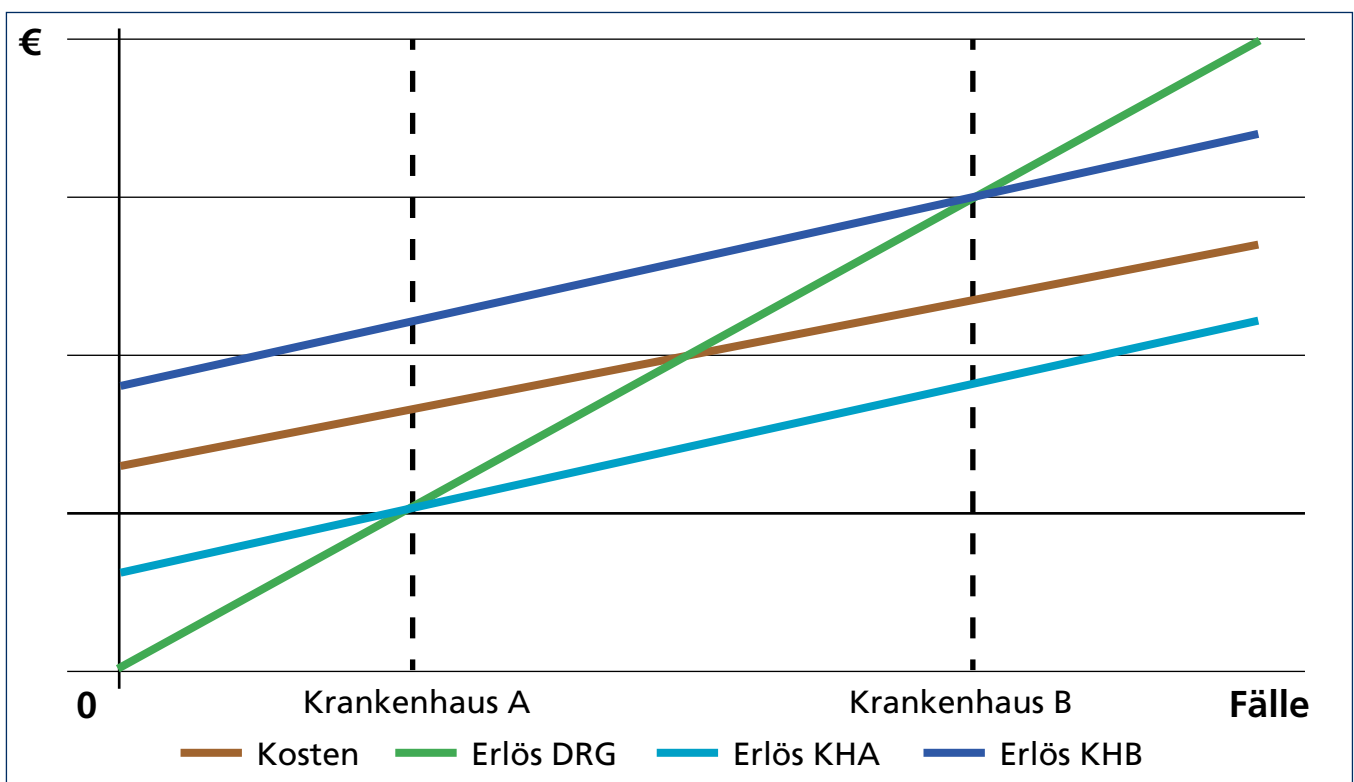


Abbildung 2: Kosten- und Erlössituation bei Vorhaltevergütung nach dem Eckpunktepapier (kurzfristig für 2 bzw. 3 Jahre)
 Hinweis: „Erlös KH A“ bzw. „Erlös KH B“ setzen sich hier und im Weiteren jeweils aus der krankenhausspezifischen Vorhaltevergütung sowie der Rest-DRG zusammen. Die Gerade „Erlös DRG“ repräsentiert das in Abbildung 1 dargestellte Ergebnis im DRG-Setting und wird lediglich als Referenz abgebildet.
 Quelle: Schmid et al. (2023), S. 30

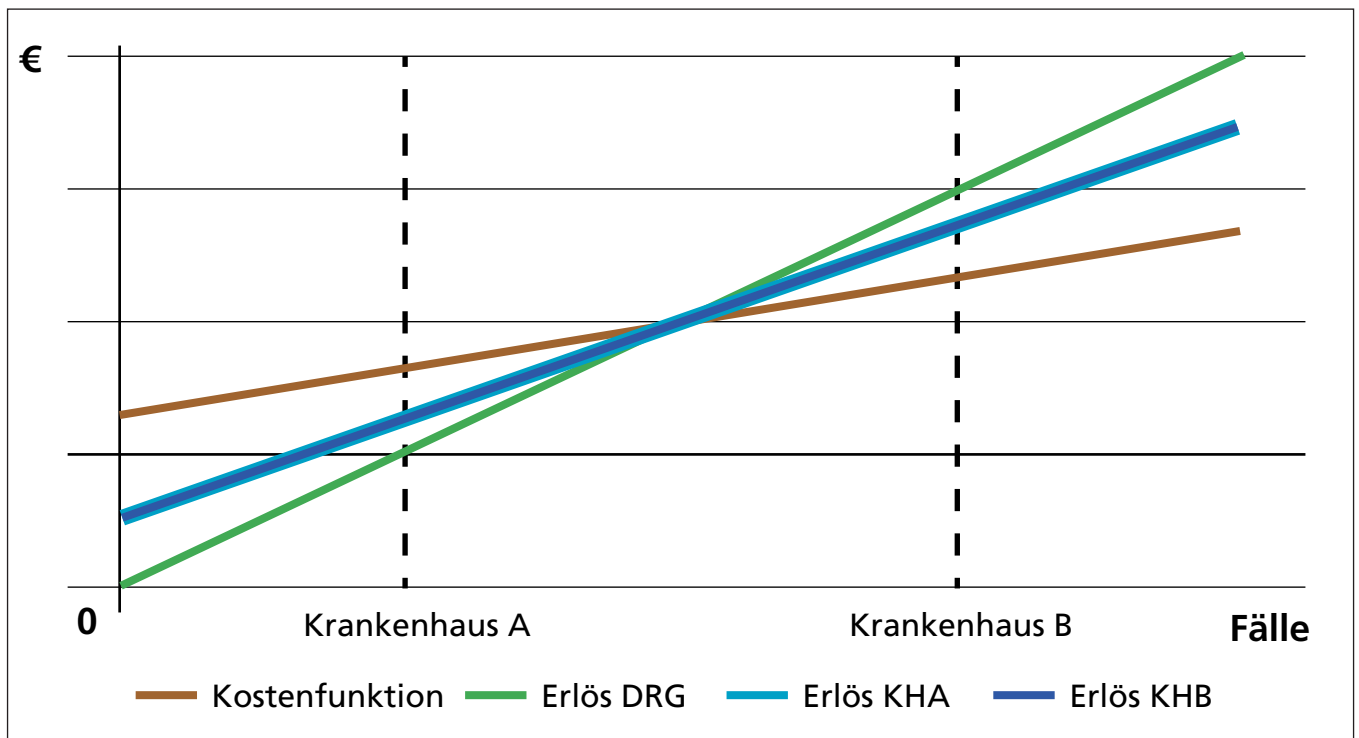


Abbildung 3: Kosten- und Erlössituation einer weiterentwickelten Vorhaltevergütung

Quelle: Eigene Darstellung

diese eine Wahloption dar. Die Strukturvorgaben der Leistungsgruppen sichern die Qualität. Sollte es sich um eine Region mit einer exzessiv hohen Zahl an Leistungserbringern handeln, kann es sein, dass es das Angebot langfristig nicht aufrechterhalten kann und eine Abgabe der Leistungsgruppe oder eine Schließung des Standortes aus Sicht des Trägers wie aus Sicht des Gesamtsystems bzw. Krankenhausplaners sinnvoll wäre. In eher peripheren Regionen mit ausgedünnten Krankenhausstandorten wäre der Standort möglicherweise nicht verzichtbar. Krankenhaus C in Abbildung 4 hat dieselbe Struktur wie Krankenhaus A aus Abbildung 3 mit identischen Fallzahlen. Es befindet sich jedoch anders als Krankenhaus A in einer dünn besiedelten Region mit keinen alternativen Anbietern und ist bedarfsnotwendig. Im Idealfall wird die Vorhaltequote hier soweit erhöht, dass der Break Even im Bereich der realistischen Fallzahl

erreicht werden kann. Anreize zur effizienten Leistungserbringung bleiben bestehen, es entstehen keine Anreize die Leistungsmenge zu verknappen. Auch wäre denkbar, dass die Kostenfunktion des Krankenhauses C über dem Niveau der Kostenfunktion von Krankenhaus A liegt, da beispielsweise höhere Gehälter für Ärzte und Pflegepersonal gezahlt werden müssen, die sonst für die periphere Region nicht zu gewinnen wären. Auch dies könnte entsprechend abgebildet werden.

3 Implikationen

Aus diesem Ansatz ergeben sich einige Implikationen, die es als sinnvolle Weiterentwicklung des im Eckpunktepapier skizzierten Modells erscheinen lassen:

- Die Komplexität sinkt, da bspw. keine Anpassungen an unterschiedliche Leistungsmengen erfolgen und nur die Kostenentwicklung fortgeschrieben werden muss.

- Da die Anpassungen bei Fallzahlveränderungen jenseits eines Korridors entfallen, gibt es weniger sprunghafte Anpassungen.
- Der Anreiz zur Mengenausdehnung wird reduziert.
- Durch den eher niedrigen Ansatz des pauschalen Auszahlungsbetrags bleiben Effizienzreize ebenso bestehen wie Anreize des Qualitätswettbewerbs.
- Eine exakte Festlegung der Bemessungsgrundlage ist – wie die exakte Bemessung der Vorhalteanteile einer DRG – nicht perfekt lösbar. Es ist jedoch nur eine Berechnung für eine höhere zweistellige Zahl an Leistungsgruppen und nicht für eine vierstellige Zahl an DRGs erforderlich. Ferner ist die Fehlertoleranz durch die Auszahlung eines erheblich unter 100 % der Fixkosten liegenden Anteils deutlich höher.
- Die in der Breite eher niedrig angesetzte Vorhaltequote mit höheren Quoten für

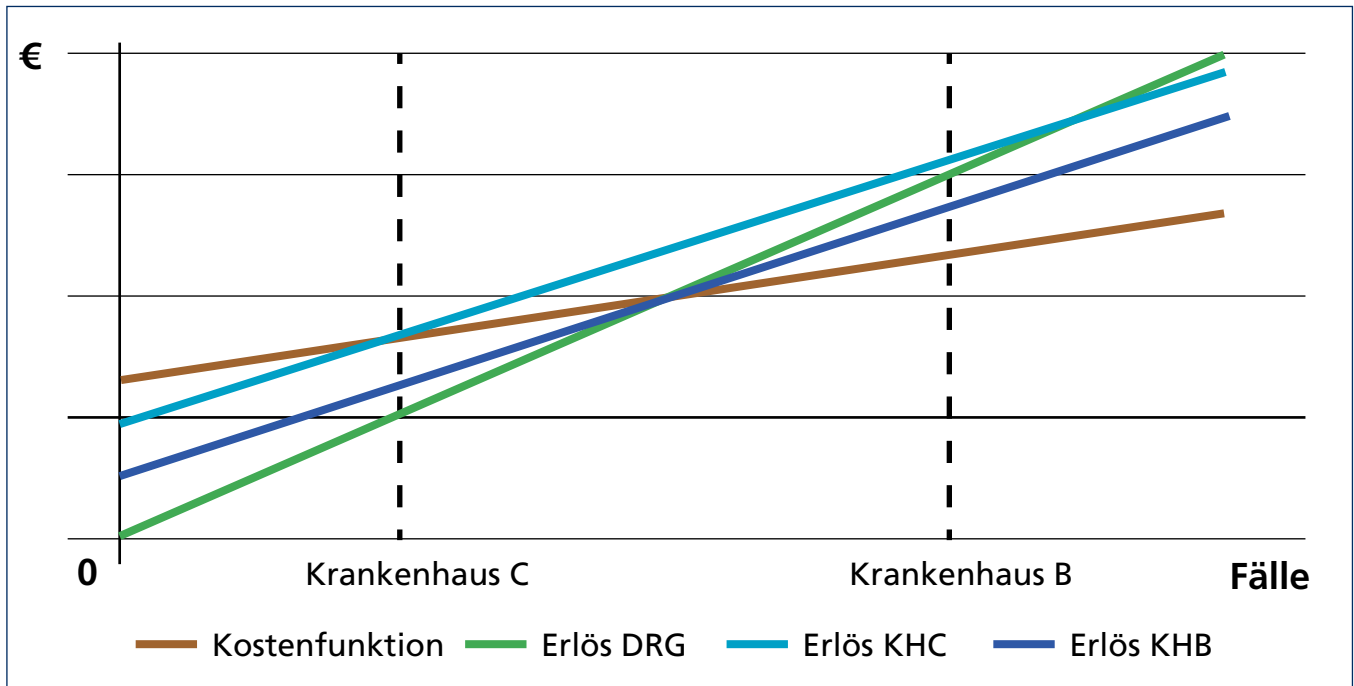


Abbildung 4: Kosten- und Erlössituation einer weiterentwickelten Vorhaltevergütung mit Sicherstellungskomponente

Quelle: Eigene Darstellung

nach Bedarfsnotwendigkeit identifizierte Krankenhäuser führt dazu, dass die – für alle Einrichtung identische – Neigung der Erlöskurve weniger stark abnimmt als beim im Eckpunktepapier dargestellten Ansatz.

- Das Risiko für Fehlanreize sinkt massiv. Insbesondere entfällt das Risiko, eine Vorhaltevergütung über dem Niveau realer Fixkosten zu bezahlen.
- Unschärfen ergeben sich aus der in vielen Fällen nicht eindeutigen Zuordnung von gemeinsam genutzten Ressourcen auf einzelne Leistungsgruppen. Dies ist im vorliegenden Modell aber auch nicht zwingend, da ohnehin keine vollständige Abbildung der Fixkosten angestrebt wird.
- Die „optimale“ Höhe der Vorhaltequote ergibt sich damit in Teilen auch aus der Gewichtung der einzelnen Anreizdimensionen.
- Bereits bei der Einführung kommt es zu umverteilenden Effekten zugunsten von Leistungsgruppen mit höheren

Vorhalteanteilen. Durch den insgesamt deutlich geringeren Anteil der Vorhaltevergütung am gesamten Vergütungsaufkommen ist das Risiko massiver Verwerfungen im System gering.

- Durch die eher niedrige Vorhaltequote bleibt der Anreiz zur Konsolidierung erhalten. Einen Sicherstellungsaufschlag erhalten nur ausgewählte Standorte von hoher Relevanz zur Sicherstellung der Versorgung.
- Bei bedarfsorientiert differenzierter (nicht pauschaler) Erhöhung der Vorhaltevergütung kommt es zu einer geringeren Abflachung der Erlöskurve, die Anreize zum Qualitätswettbewerb werden weniger stark abgeschwächt.
- Die dem Eckpunktepapier zugeschriebenen potenziellen positiven Anreize durch den Tausch oder die Umverteilung von Vorhaltebudgets wären auch in diesem Modell denkbar. Gerade auch auf Ebene der **Bundesländer** würden neue Handlungsräume und damit einhergehende Anreize zur Konsolidie-

rung entstehen, würde der gewünschte „Kamineffekt“ befördert: Wird die Zahl der Standorte insgesamt oder die Zahl der Standorte mit bestimmten Leistungsgruppen reduziert, während zugleich das Volumen der Vorhaltevergütung (zumindest für einen gewissen Zeitraum) auf Ebene der Bundesländer konstant gehalten wird, werden Vorhaltebudgets frei. Diese könnten von den Ländern gezielt auf andere Standorte verteilt werden. Dies ist ein deutlicher Unterschied zu einer Vorhaltevergütung mit Fallbezug, bei der Vorhaltebudgets nicht wirklich frei werden, sondern direkt gemäß der sich neu ergebenden Verteilung der Fälle auf die anderen Standorte zugeteilt werden. Auch hier entspricht das Ergebnis einer Vorhaltevergütung mit Fallbezug direkt dem Ergebnis einer Fallverlagerung unter klassischen DRG-Bedingungen, ein zusätzlicher Kamineffekt stellt sich nicht ein.

Der hier dargelegte Vorschlag zur Weiterentwicklung des im Eckpunktepapier dargelegten Konzepts ähnelt in einigen Punkten dem von der Monopolkommission (2023) formulierten Vorschlag, setzt jedoch etwas andere Akzente.

4 Voraussetzungen

Auch wenn die Komplexität des vorliegenden Ansatzes geringer ist als im Eckpunktepapier, müssen für eine sinnvolle Umsetzung gewisse Voraussetzungen erfüllt sein. Diese gelten im Grunde für *jede* an Leistungsgruppen ansetzende Form der Vergütung.

In einem ersten Schritt muss eine belastbare und möglichst klare Definition der Leistungsgruppen erfolgen. Diese sollte nicht zu grob geschnitten sein, um eine sinnvolle Zuordnung von spezifischen Vorhaltekosten zuzulassen. Um eine leistungsgruppenspezifische Korrektur der Rest-DRG vornehmen zu können, ist auch in diesem Modell eine eindeutige Zuordnung von DRGs zu Leistungsgruppen sinnvoll. Alternativ wäre zu prüfen, ob eine approximative/anteilige Zuordnung ebenfalls ausreichen könnte.

In einem zweiten Schritt sind die Qualitätsanforderungen – insbesondere hinsichtlich der personellen sowie der medizintechnischen Ausstattung – zu definieren. Diese bildet die – ggf. erweiterbare – Basis für die Festlegung der Bemessungsgrundlage. In einem dritten Schritt ist zu klären, wie mögliche Umverteilungsmechanismen aussehen könnten, wenn Leistungsgruppen oder ganze Standorte geschlossen werden. Auch hier sollen nach dem Konzept der Regierungskommission Anreize zur Konsolidierung geschaffen werden.

Hinsichtlich der notwendigen Restrukturierung der Krankenhauslandschaft kann die Ausgestaltung der Vergütung nur einer von mehreren Bausteinen sein. Im Kern bleibt es die Verantwortung der

Länder eine Krankenhausplanung umzusetzen, die sich nicht nur an gewachsenen Strukturen, sondern auch an Anforderungen einer modernen Medizin und sich verändernden Bedarfen der Bevölkerung orientiert. Zudem löst der Vorschlag nicht die Verpflichtung der Länder zur Finanzierung der Krankenhausinvestitionen auf, ohne die eine Vergütungsreform nicht abschließend gelingen kann.

5 Fazit

Der vorliegende Impuls ersetzt kein ausgearbeitetes Detailkonzept. Er soll aber eine Entwicklungsrichtung aufzeigen, die einen weniger riskanten Weg für die Einführung einer Vorhaltevergütung zulassen würde. Es bewegt sich zwischen den Extremen mit einer reinen DRG-Vergütung am einen und einer Vorhaltevergütung nach dem Eckpunktepapier am anderen Ende. Nach dem vorliegenden Vorschlag würden sich Leistungsgruppen, die insgesamt oder an spezifischen Standorten eher wenige Fälle aufweisen, gegenüber dem Status quo besserstellen. Die mit vielen Fällen – also diejenigen, die im Status quo überproportional profitieren – würden sich etwas schlechter stellen. Damit lehnt sich das hier skizzierte Konzept stärker an den Kerngedanken einer Vorhaltevergütung an, auch wenn nicht alle Nebenziele in gleicher Weise erreicht werden können. Das Konzept ist anschlussfähig zum Eckpunktepapier und lässt verschiedene Optionen einer Weiterentwicklung offen.

Literaturverzeichnis

BMG (2023): Eckpunktepapier. Krankenhausreform. Berlin. Online verfügbar unter <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/meldungen/krankenhausreform-eckpunkte.html>, zuletzt geprüft am 28.07.2023.

Messerle, Robert; Schreyögg, Jonas (2022): System-wide Effects of Hospital Payment Scheme Reforms: The German Introduction of Diagnosis-Related Groups. Hamburg Center for Health Economics (Research Paper, 26).

Monopolkommission (2023): Vorhaltepauschalen für Krankenhäuser adjustieren, Versorgungsbedarf sichern, Wettbewerb erhalten. Bonn (Policy Brief, 11). Online verfügbar unter <https://www.monopolkommission.de/de/policy-brief.html>, zuletzt geprüft am 28.07.2023.

Regierungskommission (2022): Dritte Stellungnahme und Empfehlung der Regierungskommission für eine moderne und bedarfsgerechte Krankenhausversorgung. Grundlegende Reform der Krankenhausvergütung. BMG. Berlin. Online verfügbar unter https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/K/Krankenhausreform/3te_Stellungnahme_Regierungskommission_Grundlegende_Reform_KH-Vergue-tung_6_Dez_2022_mit_Tab-anhang.pdf, zuletzt geprüft am 28.07.2023.

Schmid, Andreas; Heinz, Katja; Klages, Lennart; Baierlein, Jochen (2023): Analyse der Vorhaltevergütung zur Reform des Krankenhausesektors. Policy Paper im Auftrag des PKV-Verbandes. Online verfügbar unter https://www.pkv.de/fileadmin/user_upload/PKV/3_PDFs/Gutachten_Studien/Gutachten_Oberender_Analyse_der_Vorhaltever-guetung_zur_Reform_des_Krankenhausesektors.pdf, zuletzt geprüft am 20.09.2023.

Autoren:

Prof. Dr. Andreas Schmid
apl. Professor an der
Universität Bayreuth
Manager bei der Oberender AG
Wahnfriedstraße 3
95444 Bayreuth
andreas.schmid@uni-bayreuth.de

Prof. Dr. Jörg Schlüchtermann
Lehrstuhl für Produktionswirt-
schaft und Industriebetriebslehre
Universität Bayreuth
Universitätsstraße 30
95447 Bayreuth
j.schluechtermann@uni-bayreuth.de

Prof. Dr Volker Ulrich
Lehrstuhl VWL und
Gesundheitsökonomie
Universität Bayreuth
Universitätsstraße 30
95447 Bayreuth
volker.ulrich@uni-bayreuth.de

Thomas Stranzl | Thorsten Pisch

Warum Deutschland in Europa (noch) führend ist bei der Versorgung mit Zell- und Gentherapien – Potenziale und Herausforderungen für die Zukunft

1. Die Entwicklung von Zell- und Gentherapien: ein Paradigmenwechsel in der Medizin

Zell- und Gentherapien zählen zu den derzeit vielversprechendsten medizinischen Innovationen. Sie versprechen Prävention und möglicherweise Heilung, wo bisher oftmals nur palliative Maßnahmen möglich waren: Schon wenige (im besten Fall nur eine) Anwendungen führen in der Regel zu einer lebenslangen Wirkung. Sie werden als Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) klassifiziert – eine innovative Form von Arzneimitteln für die Anwendung beim Menschen, die auf Genen, Geweben oder Zellen basieren.¹ ATMPs haben das Potential, die Therapielandschaft zu revolutionieren: Dadurch, dass sie direkt an der Krankheitsursache ansetzen, beispielsweise einem Gendefekt, einer Zellmutation oder einer spezifischen Zellstruktur, können Erkrankungen im Idealfall dauerhaft unter Kontrolle gebracht oder möglicher-

weise sogar geheilt werden.² Für chronische und schwerkranke Patientinnen und Patienten eröffnen sich dadurch komplett neue Perspektiven.

Das Potenzial von ATMPs ist schon seit Jahrzehnten bekannt: In Südkorea wurde Anfang 2002 die erste Zelltherapie, Chondron, zugelassen. Allerdings haben die ersten Therapien dieser Art in den USA erst 2010 und in der Europäischen Union (EU) erst 2015 eine Zulassung erhalten.³ Seit etwa fünf Jahren nimmt die Anzahl der zugelassenen ATMPs stark zu. Auch die Forschung hat sich rasant entwickelt. Bis Ende Juni 2021 fanden nach Angaben der Alliance for Regenerative Medicine (ARM) mehr als 2.600 klinische Studien in diesem Bereich statt.⁴ Inwieweit sich diese Aktivitäten in neuen zugelassenen Therapien niederschlagen werden, lässt sich nur schwer vorhersagen.

Laut einer Prognose von Economist Impact wird die Anzahl der zugelassenen Zell- und Gentherapien bis 2030 insbesondere in den USA, aber auch in Europa

weiter stark wachsen: Für die EU wird eine Verdreifachung von derzeit knapp 20 auf etwa 60 zugelassene Zell- und Gentherapien in diesem Zeitraum erwartet.⁵ Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass ATMPs in Zukunft auch in Indikationen mit einer größeren Patientenpopulation angewendet werden. Derzeit sind viele ATMPs für die Behandlung von seltenen Erkrankungen oder von bisher unheilbaren Erkrankungen bestimmt. Dieser Schwerpunkt wird sich im Laufe der Zeit potenziell verlagern und häufigere Erkrankungen, wie Krebserkrankungen an soliden Tumoren, Herzkrankheiten und neurodegenerative Erkrankungen werden in den Mittelpunkt rücken.

Derzeit stehen in Deutschland 16 Zell- und Gentherapien zur Verfügung, wobei mit sechs zugelassenen Therapien den größten Anteil sogenannte CAR-T-Zelltherapien ausmachen (Stand: Juli 2023).⁶ CAR-T-Zelltherapien werden derzeit ausschließlich zur Behandlung von Krebserkrankungen des Blutes oder des Lymphsystems eingesetzt. Die ersten CAR-T-Zelltherapien kamen 2018

² Economist Impact, 2022. URL: <https://impact.economist.com/perspectives/health/cell-and-gentherapies-health-system-progress-moving-cutting-edge-common-practice>.

³ ebd.

⁴ Alliance for Regenerative Medicine. Regenerative medicine in 2021: A year of firsts and records. In: Alliance for Regenerative Medicine, 2021. URL: <http://alliancerm.org/wp-content/uploads/2021/08/ARM-H1-2021-Report.pdf>.

⁵ Economist Impact, 2022

⁶ Vfa. Übersicht über zentralisiert in der EU zugelassene ATMP. Vfa, Homepage, Stand: 27.02.2023. URL: <https://www.vfa.de/de/arsneimittel-forschung/datenbanken-zu-arsneimitteln/atmp?sort=MedikamentKlassifizierungAtmp#list-medikamenteatmp-118727>.

¹ Schübler-Lenz, M.; Scherer, J. und Müller-Berghaus, J.: Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP): Ankunft in der Versorgung. In: Pharmakon, 10. Jg, 337-343, 5/2022. DOI: 10.1691/pn.20220034.

in Deutschland in die Versorgung. Nicht zuletzt diese Entwicklung förderte eine hohe mediale Aufmerksamkeit für Arzneimittel für neuartige Therapien. Der Grund für diese Aufmerksamkeit war zum einen, dass mit einer einzigen Behandlung eine zuvor akut lebensbedrohliche und unheilbare Krebserkrankung potenziell geheilt werden kann. Zum anderen wurden die einmaligen hohen Kosten thematisiert, die damit einhergehen: Eine Behandlung kostete damals mehr als 300.000 Euro.⁷

Die Möglichkeit der lebenslangen Kontrolle einer Erkrankung durch eine einzige Verabreichung eines Arzneimittels ist ein Novum in der pharmazeutischen Therapie. Sie stellt daher nicht nur das medizinische Versorgungssystem, sondern auch Zulassungs- und HTA⁸-Behörden sowie Krankenkassen vor neue, große Herausforderungen. Geschwindigkeit, Effizienz und Flexibilität der jeweiligen Regulierungs- und Erstattungssysteme sind entscheidend, wenn es darum geht, den Patientinnen und Patienten möglichst schnell, nachhaltig und sicher Zugang zu diesen Therapieoptionen zu ermöglichen. Vor dem Hintergrund der steigenden Anzahl an Zell- und Gentherapien sowie der damit verbundenen enormen Anforderungen an die regulatorischen und strukturellen Rahmenbedingungen stellen sich folgende Fragen: Ist das deutsche Gesundheitssystem auf diese Anforderungen in ausreichendem Maß vorbereitet? Welche weiteren politischen und strukturellen Anpassungen sind mittel- und langfristig zur Sicherstellung der Versorgung notwendig?

Sowohl auf EU-Ebene als auch in Deutschland wurden bereits regulato-

rische Anpassungen vorgenommen, um den Besonderheiten von Zell- und Gentherapien bei der Zulassung, der frühen Nutzenbewertung, der Erstattung sowie in der medizinischen Versorgung Rechnung zu tragen. Es gibt jedoch auch politische Maßnahmen, die einen nachhaltigen Zugang zu Zell- und Gentherapien gefährden können: So wurde im November 2022 in Deutschland ein Gesetz zur Stabilisierung der Finanzierung gesetzlicher Krankenkassen (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz) verabschiedet, welches verschärfte Regelungen für die Preisfindung bei neu zugelassenen Arzneimitteln enthält, damit den Handlungsspielraum der beteiligten Akteure deutlich einschränkt und einer Einigung beim Erstattungsbetrag möglicherweise entgegensteht. Im Speziellen ist es Gegenstand dieser Analyse, inwieweit aktuelle regulatorische Maßnahmen in Zukunft ein Hemmnis für einen schnellen Zugang zu innovativen Arzneimitteln darstellen.

In den folgenden Kapiteln werden zunächst die Eigenschaften von Zell- und Gentherapien sowie die damit verbundenen transformativen Herausforderungen für Gesundheitssysteme im Detail betrachtet. Anschließend wird die Situation von Zelltherapien in Deutschland in den Blick genommen: Wie ist die derzeitige Versorgungssituation? Wie ist der regulatorische Rahmen? Wie funktioniert die Erstattung von Zelltherapien? In diesem Zusammenhang werden aktuelle politische Reformen und deren Auswirkungen auf die zukünftige Entwicklung von Zelltherapien in Deutschland analysiert. Abschließend wird ein Fazit gezogen sowie sechs Vorschläge formuliert, um die Versorgung mit Zelltherapien in Deutschland zu verbessern und nachhaltig sicherzustellen.

2. Besondere Eigenschaften von Zell- und Gentherapien am Beispiel der CAR-T-Zelltherapie

Zell- oder Gentherapien lassen sich nicht automatisch einer bestehenden regulatorischen Kategorie zuordnen. Die Zuordnung ist jedoch dafür entscheidend, welchen Weg eine medizinische Innovation bei der Zulassung gehen und welche Anforderungen sie erfüllen muss. Daher stellte die Einführung der ersten ATMPs die jeweiligen Regulierungsbehörden vor diverse Herausforderungen.⁹

Um beurteilen zu können, ob regulatorische Maßnahmen geeignet sind, den Zugang zu Zell- und Gentherapien zu gewährleisten, muss zunächst erörtert werden, welche Eigenschaften diese innovativen Therapien auszeichnen und welche Herausforderungen und Anpassungsbedarfe sich daraus für Strukturen des Gesundheitssystems ergeben. Zu diesem Zweck werden im Folgenden die Einordnung von Zell- und Gentherapien in die Kategorie ATMP (siehe Infobox ^{10, 11, 12, 13}) sowie ihre besonderen Eigenschaften am Beispiel der CAR-T-Zelltherapie dargelegt und anschließend die daraus folgenden Herausforderungen für Versorgung, Zulassung und Erstattung abgeleitet.

9 Schuster, N.: ATMP. Herausforderungen, Chancen und Risiken. In: Pharmazeutische Zeitung, Artikel vom 26.06.2019. URL: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/erausforderungen-chancen-und-risiken/>.

10 Economist Impact, 2022

11 American Society of Gene & Cell therapy. Gene and cell therapy FAQs, 2021. URL: <https://www.asgct.org/education/more-resources/gene-and-cell-therapy-faqs>.

12 PEI: Somatische Zelltherapeutika. Paul-Ehrlich-Institut, Homepage, aktualisiert: 09.08.2023. URL: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/atmp/zelltherapeutika/somatische-zelltherapeutika-node.html>.

13 PEI: Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (TEP). Paul-Ehrlich-Institut, Homepage, aktualisiert: 09.08.2023. URL: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/atmp/tep/tep-node.html>.

7 Henn, V.: Kymriah: CAR-T-Zellen bekämpfen Leukämien und Lymphome. In: Wissensschau, Stand: 04.04.2020. URL: https://www.wissensschau.de/krebs_tumor/car-t-zellen_kymriah_leukaemie.php.

8 HTA: Health Technology Assessment

Infobox 1: Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs)

Neben Zell- und Gentherapien sind Arzneimittel, die auf bearbeiteten Gewebeprodukten basieren, der Gruppe der ATMPs zuzuordnen. Bei Gentherapien wird in die DNA eines Menschen zur Vorbeugung, Behandlung oder Heilung von bestimmten Krankheiten eingegriffen, die in der Regel auf eine schädliche Genmutation oder eine Krebserkrankung zurückzuführen sind. Dabei werden problematische Gene entweder so verändert, dass sie nicht mehr krankheitsfördernd sind oder vollständig durch eine gesunde Version des Gens ersetzt.¹⁰ Man unterscheidet zwischen in-vivo und ex-vivo Behandlungen: Bei in-vivo Behandlungen werden genetische Veränderungen, zum Beispiel durch modifizierte Viren, direkt im Körper durchgeführt. Bei ex-vivo Behandlungen werden dem Körper Zellen entnommen, modifiziert und anschließend wieder in den Körper eingebracht.¹¹ Im Vergleich dazu zeichnen sich Zelltherapien dadurch aus, dass neue oder veränderte Zellen in den Körper eingebracht werden: Ein Zelltherapeutikum „besteht aus Zellen oder Geweben, die substanziiell bearbeitet wurden, sodass biologische Merkmale, strukturelle Merkmale oder physiologische Funktionen verändert wurden.“¹² Dabei haben diese Zellen eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung. Die ursprünglichen Zellen können von der Patientin oder dem Patienten selbst (autolog) oder aus anderen Quellen stammen (allogen).

Ein biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt (engl.: tissue engineered product, TEP) ist ein biologisches Arzneimittel, welches zu Teilen oder vollständig aus bearbeiteten Zellen oder Gewebe besteht. TEPs werden eingesetzt, um menschliches Gewebe zu regenerieren, wiederherzustellen oder zu ersetzen.¹³

CAR-T ist die wahrscheinlich bekannteste Anwendung der Zell- und Gentherapien. Die CAR-T-Zelltherapie wird bei Patientinnen und Patienten mit bestimmten Arten von Blut- bzw. Lymphdrüsenkrebserkrankungen angewendet.¹⁴ Dabei handelt es sich um eine Form der Immuntherapie, bei der das körpereigene Immunsystem befähigt wird, gegen die Tumorzellen vorzugehen.

Bei der CAR-T-Zelltherapie werden dem Patienten oder der Patientin T-Zellen entnommen und im Labor mit einem sogenannten chimären Antigenrezeptor (CAR) ausgestattet. Anschließend werden die modifizierten T-Zellen (CAR-T-Zellen) wieder dem individuellen Patienten oder der Patientin zugeführt. Der CAR ermöglicht den T-Zellen, die Tumorzellen

zu erkennen, an diese zu docken und sie anschließend zu zerstören. Weil sich die CAR-T-Zellen im Körper analog zu nicht modifizierten T-Zellen vermehren, kann der Tumor langfristig bekämpft und eine erneute Ausbreitung verhindert werden. Voraussetzung für eine Behandlung ist das Vorhandensein von Oberflächenmarkern auf den Tumorzellen, welche die Zielstruktur für die veränderten T-Zellen bilden. Bisher ist eine solche Therapie nur bei B-Zell-Erkrankungen möglich.¹⁵

Das Beispiel der CAR-T-Zelltherapie macht deutlich, welche komplexen Herstellungs- und Behandlungsprozesse bei Zell- und Gentherapien angewendet werden. Diese Prozesse stellen sowohl für die Gewährung der Sicherheit von Patientinnen und Patienten als auch für die Konzeption klinischer Studien eine Herausforderung dar, auf welche die Gesundheitssysteme entsprechend vorbereitet sein müssen.

¹⁵ ebd.

3. Herausforderungen für das Gesundheitssystem

Patientenpfad, Produkt und der Weg im Gesundheitssystem unterscheiden sich bei Zell- und Gentherapien grundlegend von herkömmlichen Arzneimitteln. Die Herstellung und Anwendung dieser Therapien gehen teilweise mit außerordentlich komplexen Prozessen einher. Darüber hinaus stellen sie die etablierten Normen für die Dauer der Behandlung in Frage: Im Idealfall können sie den Krankheitsverlauf eines Menschen dauerhaft verändern und so Prävention oder Heilung anstelle von palliativen Maßnahmen ermöglichen. Der Behandlungserfolg und die Dauer der Wirkung unterscheiden sich jedoch von Fall zu Fall. Gesundheits-, Regulierungs- und Erstattungssysteme weltweit stehen vor der Aufgabe, auf diese individuellen Eigenschaften und die Heterogenität von Zell- und Gentherapien adäquat zu reagieren, um den Patientinnen und Patienten einen schnell-

¹⁴ BfArM und PEI: Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. Informationen aus BfArM und PEI, Ausgabe 4, Dezember 2017. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/einzelartikel/2017-car-t-zelltherapie.pdf?__blob=publicationFile&v=2.

Infobox 2: Herstellungsprozess bei der CAR-T-Zelltherapie

Zur Herstellung der CAR-T-Zellen wird dem Patienten bzw. der Patientin zunächst Blut entnommen, aus dem anschließend die Leukozyten gefiltert werden (Leukapherese). Die T-Zellen werden von den restlichen Leukozyten getrennt. Daraufhin werden die T-Zellen bearbeitet, indem die Erbinformation für den chimären Antigenrezeptor (CAR) in die Erbinformation integriert wird. Die T-Zellen bilden den CAR auf der Zelloberfläche und sind damit imstande, die vormals „unsichtbaren“ Tumorzellen zu erkennen und zu bekämpfen.¹⁶ Der gesamte Prozess von der Blutentnahme bis zur Entlassung des Patienten bzw. der Patientin nach erhaltener Therapie dauert mehrere Wochen. Die Blutentnahme wird einmalig ambulant durchgeführt und dauert zwischen drei und vier Stunden. Für die Herstellung der CAR-T-Zellen im Labor werden circa drei bis fünf Wochen benötigt. Bis zur Gabe können patientenindividuell bis zu acht Wochen vergehen. Zur Hemmung der Tumorzellen und des bestehenden Immunsystems wird vor Verabreichung der CAR-T-Zellen eine Chemotherapie durchgeführt, die sogenannte Lymphodepletion. Nach zweitägiger Pause werden dem Patienten bzw. der Patientin die CAR-T-Zellen per Infusion verabreicht. Nach der Infusion ist ein 10 bis 14-tägiger Krankenhausaufenthalt zur Beobachtung notwendig. Auch nach der Entlassung sind Kontrollen über einen längeren Zeitraum nötig.

len, sicheren, und langfristigen Zugang gewährleisten zu können.

3.1 Qualitätssichernde Maßnahmen: einheitliche Versorgungspfade und strukturelle Mindestanforderungen

Eine Herausforderung, innovative Therapien in den Versorgungsalltag zu integrieren, besteht darin, dass sich diese häufig nicht reibungslos in die etablierten Gesundheitssysteme einfügen. Die Besonderheiten von Zell- und Gentherapien machen Anpassungen erforderlich. Neben einem schnellen Zugang zu innovativen Therapieoptionen muss ein Höchstmaß an Sicherheit für Patientinnen und Patienten das wichtigste Ziel sein. Besondere Hürden stellen die komplexen und zeitintensiven Herstellungsprozesse und Behandlungsabläufe sowie mögliche Nebenwirkungen dar. Das verdeutlicht ein beispielhafter Blick auf den Patienten-

pfad und den Herstellungsprozess bei der CAR-T-Zelltherapie (siehe Infobox 2¹⁶).

Es ist möglich, dass der Körper unter anderem eine akute Reaktion auf die Aktivität der genetisch veränderten Zellen zeigt und diese teilweise schwere Nebenwirkungen verursacht. Dazu zählen beispielsweise das Zytokin-Freisetzungssyndrom, Zytopenien, Infektionen, Antikörpermangel und neurologische Nebenwirkungen. Daher sind eine umfassende Qualitätssicherung und ein engmaschiges Patientenmanagement während des gesamten Behandlungsprozesses eine notwendige Grundlage, um eine maximale Sicherheit für die Patientinnen und Patienten zu garantieren.¹⁷

Voraussetzung dafür, dass Patientinnen und Patienten, die von einer Zelltherapie profitieren können, auch zu den richtigen Stellen im Versorgungssystem gelangen, ist die Schaffung geeigneter und einheit-

licher Versorgungspfade. Ärztinnen und Ärzte müssen lernen, welche Patientinnen und Patienten an welchem Punkt im Patientenpfad von einer Zelltherapie profitieren können. Dafür sind Aufklärungs- und Öffentlichkeitsarbeit notwendig – sowohl bei den Leistungserbringern als auch bei den geeigneten Patientengruppen und Selbsthilfeorganisationen. Zudem muss die Kapazität und Infrastruktur zur Bereitstellung dieser Behandlungen geschaffen werden. Das beinhaltet eine umfangreiche Ausbildung des Personals sowie den Aufbau bzw. die Qualifikation spezialisierter Zentren, in denen multidisziplinäre Teams mit entsprechendem Know-how und Erfahrung diese komplexen Therapieprozesse durchführen können. Nur in spezialisierten Zentren können die notwendigen qualitätssichernden Maßnahmen adäquat umgesetzt werden.

3.2 Klinische Studien: große Studien-Heterogenität und begrenzte Patientenzahlen

Soll ein neues Arzneimittel in die Regelversorgung kommen, muss es zunächst ein Zulassungsverfahren und anschlie-

¹⁶ Onko-Internetportal: Fragen und Antworten zur CAR-T-Zell-Therapie. Krebsgesellschaft, Homepage, aktualisiert: 10.08.2023. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/non-hodgkin-lymphome/car-t-zell-therapie-wichtige-fragen-antworten.html>.

¹⁷ ebd.

ßend eine Nutzenbewertung, ein sogenanntes Health Technology Assessment (HTA), durchlaufen. Bei der Zulassung wird die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels geprüft, beim HTA wiederum der Nutzen des Arzneimittels für die Versorgung. Grundlage für beide Bewertungsprozesse bilden die Ergebnisse klinischer Studien, in denen die neuen Medikamente an Patientinnen und Patienten erprobt werden. Dabei müssen in den Studien sowohl die Anforderungen der Zulassungs- als auch der HTA-Behörden erfüllt werden, die für die Bewertung jeweils unterschiedliche Daten und Analysen benötigen. Einige Besonderheiten von Zell- und Gentherapien haben Auswirkungen auf die Konzeptions- und Durchführungsoptionen von klinischen Studien, die von den Zulassungs- und HTA-Behörden entsprechend berücksichtigt werden müssen.

Zunächst unterscheiden sich Studien-Heterogenität und die erforderliche Beobachtungsdauer zu Wirksamkeit und Sicherheit bei ATMPs substanziell von herkömmlichen Therapien. Die auf mögliche Heilung oder langfristige Verbesserung abzielende Wirkweise durch eine oft nur einmalige Therapiegabe erfordert einen sehr langen Beobachtungszeitraum auch nach Durchführung der Therapie, um einschätzen zu können, wie lange die Wirkung anhält bzw. ob es zu einem späteren Zeitpunkt zu nicht absehbaren Nebenwirkungen kommt. Weder aus finanzieller noch aus versorgungspolitischer Perspektive ist es zielführend, klinische Studien zeitlich so lange auszudehnen. Regulierungsbehörden müssen entscheiden, welche Nachweise sie anstreben und wie lange diese gesammelt werden sollen. Anstatt auf unbestimmte Zeit zu warten, müssen die Aufsichtsbehörden möglicherweise Surrogat-Endpunkte in Verbindung mit der Wahrscheinlichkeit einer Korrelation mit einer langfristigen

Verbesserung der Lebensqualität akzeptieren. Es muss eine Balance zwischen schneller Zulassung, d.h. einem schnellen Zugang zu neuartigen Therapien, und der Forderung nach einer guten Evidenzlage gefunden werden.¹⁸

Ein weiterer Unterschied zu den meisten herkömmlichen Medikamenten ist die spezifische Patientenpopulation, in der ATMPs derzeit bevorzugt Anwendung finden. ATMPs werden vorwiegend bei seltenen Erkrankungen in späteren Therapielinien eingesetzt, d.h. in Situationen, in denen alle anderen Therapieoptionen nicht zufriedenstellende Ergebnisse gezeigt haben oder gar nicht verfügbar sind.¹⁹ Diese Konstellation führt dazu, dass häufig nur eine sehr begrenzte Patientenzahl für klinische Studien in Frage kommt, denen zudem oft nur noch eine sehr begrenzte Zeit zur Verfügung steht. Daher kommen bei ATMPs oft nicht-randomisierte, einarmige Studien zur Anwendung. Diese haben jedoch nicht denselben Evidenzgehalt wie randomisierte, mehrarmige Studien.²⁰ Damit diese neuen Therapien dennoch möglichst schnell eine Zulassung erhalten können und – trotz nicht idealer Studiendesigns – eine Chance auf eine positive HTA-Bewertung besteht, müssen die Bewertungssysteme entsprechend angepasst werden und gleichzeitig flexibel genug sein, um in Einzelfällen auf die jeweilige Situation reagieren zu können. Zudem ist es notwendig, dass pharmazeutische Unternehmen die Möglichkeit haben, frühzeitig mit den jeweiligen Behörden in den Austausch zu treten, Beratung bzgl. der

Anforderungen zu erhalten und diese langfristig in die Vorbereitung des Zulassungsprozesses mit einzubinden.

Neben den regulatorischen Anpassungen und dem engen Austausch zwischen Behörden und pharmazeutischen Unternehmen, ist für die Entwicklung innovativer Zell- und Gentherapien die Erfassung von Real-World-Daten (RWD) in der Nachzulassungsphase entscheidend.²¹ Real-World-Evidence (RWE) ist bei kleinen Patientenzahlen, langfristigen Beobachtungszeiträumen sowie fehlenden Vergleichsgruppen der entscheidende Faktor, um Wirksamkeit, Sicherheit und medizinischen Nutzen über die Zeit beurteilen zu können. Um RWE effektiv nutzen zu können, muss die entsprechende Daten-Infrastruktur zur Verfügung stehen. Dafür ist eine breite Erfassung von Patientinnen und Patienten in registerbasierten Studien, die Dokumentation von RWD in Therapiezentren sowie der Zugang zu diesen Daten für Zulassungs- und Bewertungszwecke notwendig.

3.3 Kostenstruktur und Erstattung: Unsicherheiten bei Therapieerfolg und Wirkdauer

Auch für die bestehenden Preisfindungs- und Erstattungssysteme stellen ATMPs eine Herausforderung dar. Die Kosten für eine einzige Behandlung können im Bereich von mehreren Hunderttausend bis über eine Million Euro liegen.²² Diese hohen Kosten können verschiedene Gründe haben. Häufig ist eine einzige Anwendung für eine sehr langfristige oder potenziell heilende Wirkung ausreichend. Aufgrund der langfristigen Wirkung können diese Einmalbehandlungen

18 Schübler-Lenz et al., 2022

19 Economist Impact, 2022

20 Berkemeier, F.; Diel, M. und Sussmann, S.: Langwirksame Gentherapien: aktuelle Entwicklungsaktivitäten und Herausforderungen für das GKV-System. IGES-Institut, September 2018. URL: https://www.iges.com/sites/igesgroup/iges.de/myzms/content/e6666/e22790/e23474/e23475/e23476/attr_objjs23480/IGES_Langwirksame-Gentherapien_20180906_ger.pdf.

21 Schübler-Lenz et al., 2022

22 Hofmann, S.: Gentechnologie. Bislang teuerstes Medikament in Europa zugelassen – 1,57 Millionen Euro pro Therapie. In: Handelsblatt, Artikel vom 19.06.2019. URL: <https://www.handelsblatt.com/unternehmen/industrie/gentechnologie-bislang-teuerstes-medikament-in-europa-zugelassen-1-57-millionen-euro-pro-therapie/24472748.html>.

Gesundheitskosten, über einen längeren Zeitraum betrachtet, sogar senken. Diese mögliche Kostenersparnis ist jedoch nicht Teil der HTA-Bewertung bzw. kann aufgrund der aktuellen Rahmenbedingungen nicht in den Kalkulationen der Behörden oder der Kostenträger abgebildet werden. Bei der Bewertung des Nutzens dieser Behandlungen stellt sich die Frage, welche Aspekte berücksichtigt werden sollen: Ist nur eine Heilung ein relevanter Endpunkt? Welcher Zeithorizont soll in die Bewertung einfließen? Wie wird mit RWE-basierten Analysen umgegangen? Die zeitliche Komponente in Kombination mit einer häufig nicht exakt bezifferbaren Unsicherheit bzgl. der Wahrscheinlichkeit eines Behandlungserfolgs ist für die Kostenträger ein nur schwer kalkulierbares Risiko. Aufgrund mangelnder belastbarer Evidenz lässt sich die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Behandlung nicht abschließend bewerten. Dazu tragen auch die in Kapitel 3.2 beschriebenen Schwierigkeiten bei der Durchführung klinischer Studien bei. Die Kostenträger stehen vor der Herausforderung, den Nutzen der Arzneimittel für neuartige Therapien für die Patientinnen und Patienten interpretieren zu müssen, ohne zu diesem Zeitpunkt alle Informationen zur Verfügung zu haben.

Es gibt verschiedene Vorschläge für neue Erstattungsmodelle, mithilfe derer diese Probleme gelöst werden könnten. Solche Ideen beinhalten in der Regel eine Art Verteilung der Zahlungen über einen längeren Zeitraum, eine ergebnisbasierte Zahlung (*outcome-based*) oder eine Risikoteilung (*risk-sharing*) abhängig von den Behandlungsergebnissen. Auch in diesem Zusammenhang sind RWD essenziell, um den Behandlungserfolg abbilden und bewerten zu können. Als die ersten CAR-T-Zelltherapien in Europa in die Versorgung kamen, wurden in verschiedenen Ländern Erstattungsmodelle mit

outcome-based bzw. *risk-sharing* Komponenten zwischen Kostenträgern und Herstellern vereinbart.²³ Allerdings konnten sich diese Ansätze bis heute nicht flächendeckend durchsetzen. Eine mögliche Erklärung dafür ist der hohe administrative Aufwand für beide Vertragspartner – zum einen für die Definition der Vertragsbedingungen und zum anderen für die Dokumentation und Abrechnung der einzelnen Behandlungsfälle. Damit die neuen Erstattungsmodelle in Zukunft breitere Akzeptanz und Anwendung finden, müssen sie einfacher umsetzbar werden. Dazu könnten allgemeine Rahmenverträge sowie standardisierte Dokumentations- und Auswertungsprozesse beitragen, auf welche die jeweiligen Vertragspartner nach Bedarf zurückgreifen können.

4. Status quo und zukünftige Situation von Zell- und Gentherapien in Deutschland: Versorgung, Zulassung und Erstattung

Nachdem die spezifischen Herausforderungen für Versorgung, Zulassung und Erstattung erörtert wurden, die mit der Einführung von Arzneimitteln für neuartige Therapien einhergehen, wird im nächsten Schritt die Situation von Zell- und Gentherapien in Deutschland betrachtet: Welche Therapien sind in Deutschland derzeit verfügbar? Welche regulatorischen Schritte wurden bereits vorgenommen, um auf die besonderen Anforderungen bei ATMPs zu reagieren? Wie gut ist das deutsche Gesundheitssystem auf die Zulassung weiterer ATMPs

23 Jørgensen et al.: Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries. In: Journal of Market Access & Health Policy, 8:1, 1715536, 2020. DOI: 10.1080/20016689.2020.1715536.

vorbereitet? Die Analyse dieser Fragestellungen soll zum Verständnis beitragen, wie gut das deutsche Gesundheitssystem auf den erwarteten vermehrten Einsatz von ATMPs vorbereitet ist, wo noch Verbesserungspotential besteht und an welcher Stelle der zukünftige Zugang gefährdet sein könnte.

In einer Studie von Economist Impact wurde untersucht, inwieweit die Gesundheitssysteme in neun ausgewählten Industrieländern, darunter Deutschland, auf den erwarteten Anstieg von Zell- und Gentherapien vorbereitet sind, damit Patientinnen und Patienten Zugang zu diesen innovativen Therapieformen erhalten. In Bezug auf Deutschland kommt die Studie zum Ergebnis, dass die Strukturen des deutschen Gesundheitssystems im Allgemeinen sehr gut für den Zugang zu Zell- und Gentherapien geeignet sind. Dennoch wird festgestellt, dass Verbesserungspotential bei der Integration in die etablierten Patientenpfade besteht.²⁴ Auf diesen Erkenntnissen aufbauend, wird in den folgenden Kapiteln das deutsche Gesundheitswesen in den Fokus genommen, indem die Situation von Zell- und Gentherapien in Deutschland sowie bestehende infrastrukturelle und regulatorische Rahmenbedingungen betrachtet werden.

4.1 Versorgungssituation mit Zell- und Gentherapien in Deutschland

Im Februar 2015 wurde mit einem lebenden Gewebeäquivalent zur Behandlung der Limbusstammzelleninsuffizienz im Auge die erste neuartige Therapie in der EU zugelassen. Im Dezember desselben Jahres folgte die erste Gentherapie und im August 2018 wurden die ersten beiden CAR-T-Zelltherapien zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie bei

24 Economist Impact, 2022

Kindern und jungen Erwachsenen bzw. des B-Zell-Lymphoms zugelassen. In Deutschland sind mittlerweile 18 ATMPs verfügbar und werden in der Versorgung eingesetzt (Stand: Juli 2023). Davon sind zwei biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte, acht Gentherapeutika und acht Zelltherapeutika, wovon sechs auf der CAR-T-Technologie basieren.²⁵

Die Tendenz bei den Neuzulassungen ist steigend: Seit 2020 stehen den Patientinnen und Patienten zehn neue ATMPs zur Verfügung, davon vier weitere CAR-T-Zelltherapien. Allerdings entscheiden Zulassungen nicht allein, ob Therapien in der Praxis auch erfolgreich eingesetzt werden. Die entscheidende Frage lautet: Kommen diese auch in entsprechender Menge und Qualität bei denjenigen Patientinnen und Patienten an, die davon am meisten profitieren können? Zur Beantwortung dieser Frage werden im Folgenden die Ausprägung der Patientenpfade, die technische und personelle Infrastruktur sowie Strukturen zur Qualitätssicherung in Bezug auf ATMPs und speziell CART-T-Zelltherapie betrachtet.

Patientenpfade, Neugeborenen-Screening und Leitlinien

Ein gut definierter Patientenpfad beginnt mit einer frühzeitigen Erkennung der Erkrankung. Da es sich bei den Indikationen, bei denen Zell- und Gentherapien Anwendung finden, häufig um genetisch bedingte Erkrankungen handelt, ist eine möglichst frühe Identifikation der entsprechenden Genmutation hier besonders wichtig. Für die besten Behandlungschancen bei genetischen Erkrankungen ist oft eine Therapie im Neugeborenen- oder Kleinkindalter sinnvoll. Daher kommt dem Neugeborenen-Screening bei Gentherapien eine außerordentliche Bedeutung zu. Bei diesem Screening-Programm wer-

den Neugeborene auf bestimmte Krankheiten getestet, um frühzeitig im Falle einer Erkrankung adäquate Maßnahmen ergreifen zu können.

Für die derzeitig zur Verfügung stehenden Zell- und Gentherapien gibt es in Deutschland zwei Krankheitsbilder, die im Rahmen des Neugeborenen-Screenings getestet werden: Die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) und schwere kombinierte Immundefekte (SCID).²⁶ Für beide Krankheiten stehen Gentherapien zur Verfügung. Perspektivisch ist zu erwarten, dass immer mehr Zell- und Gentherapien zugelassen werden, die bei Krankheiten eingesetzt werden, für die eine frühzeitige Identifikation und damit eine Aufnahme ins Neugeborenen-Screening sinnvoll ist. Daher sollten neue Zulassungen in diesem Bereich kontinuierlich beobachtet und in Bezug auf das Screening-Programm geprüft werden.

Die Schnelligkeit im Bereich neuartiger Therapien stellt auch für die Erstellung und Aktualisierung der Leitlinien in den betroffenen Indikationen eine Herausforderung dar. Die medizinischen Leitlinien der Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Empfehlungen zur Unterstützung der Entscheidungsfindung von Ärztinnen und Ärzten, um eine angemessene, an einheitlichen Qualitätsmerkmalen orientierte Versorgung zu gewährleisten. In einigen Leitlinien in Deutschland wird bereits auf die Möglichkeit von Zell- und Gentherapien hingewiesen und über entsprechende Chancen und Risiken aufgeklärt, bspw. bei refraktärer/rezidiver akuter lymphatischer Leukämie²⁷, refraktärem/rezidiertem Mantelzell-Lymphom²⁸, großzelligen B-Zell-Lymphomen oder bei Retinitis pigmentosa²⁹. Bei vielen anderen Indikationen, in denen Arzneimittel für neuartige Therapien eingesetzt werden können, müssen die Behandlungsleitlinien und Patientenprofile für klinische Entscheidungshilfen jedoch erst etabliert bzw. detaillierter ausgearbeitet werden. Eine regelmäßige Anpassung der Leitlinien ist entscheidend, um die behandelnden Ärztinnen und Ärzte bei ihren Therapieentscheidungen auf Grundlage des aktuellen Kenntnisstandes zu unterstützen und damit den Patientinnen und Patienten einen schnellen und sicheren Zugang zu ermöglichen.

Qualitätssicherung: Strukturelle Vorgaben sowie technische und personelle Infrastruktur

Aufgrund der Komplexität bei Planung, Vorbereitung und Umsetzung von Zell- und Gentherapien gehen mit dem Einsatz höhere Risiken einher als bei herkömmlichen Arzneimitteln. Um dennoch eine möglichst hohe Sicherheit und Qualität gewährleisten zu können, sind sowohl strukturelle und personelle Vorgaben als auch eine entsprechende Infrastruktur zur Umsetzung dieser Vorgaben notwendig. In diesem Bereich gilt das deutsche Gesundheitssystem als Vorreiter: Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)

Qualitätssicherung: Strukturelle Vorgaben sowie technische und personelle Infrastruktur

Aufgrund der Komplexität bei Planung, Vorbereitung und Umsetzung von Zell- und Gentherapien gehen mit dem Einsatz höhere Risiken einher als bei herkömmlichen Arzneimitteln. Um dennoch eine möglichst hohe Sicherheit und Qualität gewährleisten zu können, sind sowohl strukturelle und personelle Vorgaben als auch eine entsprechende Infrastruktur zur Umsetzung dieser Vorgaben notwendig. In diesem Bereich gilt das deutsche Gesundheitssystem als Vorreiter: Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)

27 Onkopedia: Akute Lymphatische Leukämie (ALL). Onkopedia, Homepage, aktualisiert im Mai 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukemie-all/@@guideline/html/index.html>.

28 Onkopedia: Mantelzell-Lymphom. Onkopedia, Homepage, aktualisiert im Juni 2023. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.

29 DOG, RG und BVA: Erbliche Netzhaut-, Aderhaut- und Sehbahnerkrankungen. S1-Leitlinie. AWMF-Register, Version vom 18.09.2021. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/045-023l_S1_Erbliche-Netzhaut-Aderhaut-Sehbahn-Erkrankungen_2021-09_01.pdf.

25 Vfa, 2023

26 Spiekercötter, U. und Krude, H.: Zielkrankheiten des Neugeborenen-Screenings in Deutschland. In: Deutsches Ärzteblatt, Jahrgang 119, Heft 17, 306–316, 2022. DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0075.

hat bereits 2021 allgemeine qualitätssichernde Anforderungen für Krankenhäuser und Praxen zur Anwendung von ATMPs definiert.³⁰ Diese Anforderungen sind an Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität ausgerichtet und enthalten unter anderem Vorgaben für Mindest Erfahrung, Ausstattung, Qualifikation des Personals, Prozessorganisation sowie für die Umsetzung von Qualitätssicherungsmaßnahmen. Für eine Erlaubnis zur Durchführung von ATMPs muss die Erfüllung der Mindestanforderungen nachgewiesen werden. Die Einhaltung wird regelmäßig überprüft, bei Nichterfüllen droht ein Anwendungsausschluss.

Um eine hochwertige und möglichst komplikationsfreie Behandlung mit ATMP sicherzustellen, kann der G-BA auch indikationsbezogen oder bezogen auf Arzneimittelgruppen qualitätssichernde Mindestanforderungen festlegen. Die aktuelle Fassung der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie regelt in seinen Anhängen die Qualitätsanforderungen für die Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien und Onasemnogen-Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie.³¹ Darüber hinaus fördert der G-BA durch den Innovationsfonds seit März 2022 das Projekt INTEGRATE-ATMP zur Einführung strukturierter Behandlungspläne für ambulante Vor- und Nachsorge bei ATMP. In diesem Zusammenhang sollen ein krankheitsübergreifendes ATMP-Register sowie eine telemedizinische Kommunikations- und Austauschplattform für Patientinnen und Patienten

sowie an der Behandlung Beteiligte aufgebaut werden.³²

Die qualitätssichernden Maßnahmen können jedoch nur dann sinnvoll umgesetzt werden, wenn die entsprechende technische und personelle Infrastruktur zur Verfügung steht. Dazu zählen Produktionsstätten, Labore und Behandlungszentren mit der notwendigen klinischen Logistik sowie ein entsprechend ausgebildetes und geschultes medizinisches Personal. Eine zentrale Rolle nehmen in diesem Zusammenhang die spezialisierten Zentren ein. Diese sind auch für die notwendige Aus- und Weiterbildung des medizinischen Personals von entscheidender Bedeutung. Ein flächendeckender Zugang zu zertifizierten Behandlungszentren ist ein wichtiger Aspekt, damit Patientinnen und Patienten eine wohnortnahe Behandlung mit hoher Qualität ermöglicht werden kann. Im Bereich CAR-T gibt es in Deutschland derzeit 43 behandelnde, zertifizierte Zentren, die über weite Teile Deutschlands verteilt liegen (Stand: Oktober 2023).³³ Damit ist die Zentrumsstruktur in Deutschland auf einem guten Weg, eine flächendeckende Versorgung zu gewährleisten. Das Ziel muss es sein, in Zukunft ambulante Leistungserbringer insbesondere bei der Vor- und Nachsorge noch besser einzubinden und die Herstellungs- und Logistikprozesse zwischen pharmazeutischen Unternehmen, Labor und Klinik noch effizienter zu gestalten.

Im Allgemeinen nimmt Deutschland in Europa und in der Welt eine Vorreiterrolle bei der Versorgung mit neuartigen

Therapien ein. Diese stehen den Patientinnen und Patienten in der Regel schnell zur Verfügung und finden rasch den Weg in die Praxis. Für eine noch bessere Integration von Zell- und Gentherapien in die Versorgungspraxis können Patientenzugangspfade noch klarer definiert werden und innovative Therapieoptionen so schnell wie möglich in den jeweiligen Leitlinien Berücksichtigung finden, bspw. durch kürzere Aktualisierungszyklen. Zudem besteht sowohl bei medizinischem Personal in und außerhalb von Zentren als auch bei potenziellen Patientinnen und Patienten ein hoher Aufklärungs- und Informationsbedarf, welchem durch institutionalisierte Angebote nachgekommen werden muss. In Deutschland steht eine Vielzahl gut ausgestatteter, zertifizierter Behandlungszentren mit gut ausgebildetem Personal zur Verfügung. Bei einer steigenden Anzahl innovativer Therapiealternativen steigt jedoch auch die Komplexität in der Entscheidungsfindung und der konkreten Durchführung. Datenbasierte Entscheidungsunterstützung kann perspektivisch dazu beitragen, für behandelnde Ärztinnen und Ärzte diese Komplexität zu reduzieren und damit die Versorgungsqualität zu verbessern.

4.2 Zulassung und Nutzenbewertung: schneller Zugang zu Arzneimitteln für neuartige Therapien

Jedes Arzneimittel, das in Deutschland neu in die Versorgung kommt, muss zunächst ein Zulassungsverfahren sowie den Prozess einer frühen Nutzenbewertung (siehe HTA) erfolgreich durchlaufen. Erst dann ist es allgemein verordnungs- und erstattungsfähig.³⁴ Da es sich bei beidem um sehr komplexe und aufwän-

32 Universität Heidelberg: 13,6 Millionen Euro Förderung: Versorgungspfade für neue Therapien verbessern. Universität Heidelberg, Pressemitteilung vom 19.03.2022. URL: <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/newsroom/136-millionen-euro-foerderung-versorgungspfade-fuer-neue-therapien-verbessern/>.

33 Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V., Website, 2023. Zuletzt aufgerufen: 18.10.2023. URL: <https://dag-hszt.de/CAR-T.html>.

34 Hierzu gibt es Ausnahmen, bspw. einen frühzeitigen Marktzugang im Rahmen eines Compassionate Use Programs (CUP).

30 G-BA: ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL. BAnz AT 24.01.2023 B2. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3037/ATMP-QS-RL_2022-11-03_iK-2023-01-01.pdf.

31 G-BA, 2023

dige Prüfverfahren handelt, ist eine möglichst schnelle, effiziente und akribische Durchführung Voraussetzung für einen schnellen Zugang für Patientinnen und Patienten. Wie in Kapitel 3.2 beschrieben, führen die medizinischen Besonderheiten von Zell- und Gentherapien dazu, dass die klinischen Studien oft nicht denselben Anforderungen entsprechen können wie denjenigen herkömmlicher Arzneimittel. Diese Studien bilden jedoch die Grundlage sowohl für die Zulassungs- als auch für die Nutzenbewertung. Dementsprechend sind regulatorische Anpassungen sowie systemische Flexibilität geboten, um die Eigenheiten der innovativen Therapien adäquat berücksichtigen zu können.

Zulassung von Zell- und Gentherapien in Europa

Grundsätzlich können neue Arzneimittel sowohl über die European Medicines Agency (EMA) als auch über die nationalen Zulassungsbehörden (in Deutschland: Bundesagentur für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI)) zugelassen werden. Bei ATMPs ist dies aufgrund der Komplexität der Behandlungsmethoden nur auf EU-Ebene möglich. Die primäre Aufgabe des Zulassungsverfahrens ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Therapie zu prüfen sowie eine Kosten-Nutzen-Abwägung aus medizinischer Sicht durchzuführen. Diese Prüfung wird auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmen eingereichten Studiendaten durchgeführt.

Wegen der begrenzten Beobachtungszeit und häufig kleiner Patientenzahlen ist der Evidenzgrad dieser Daten bei ATMPs jedoch oft nicht ausreichend, um zu einem abschließenden Ergebnis zu kommen. Um den Patientinnen und Patienten, die häufig unter einer schwerwiegenden, nicht heilbaren Erkrankung leiden, mit einer Zell- oder Genthera-

Infobox 3: Bedingte Zulassung (conditional marketing authorisation)

Bei einer Zulassung eines neuen Medikaments in der EU gibt es die Möglichkeit einer bedingten Zulassung (conditional marketing authorisation) mit Berücksichtigung langfristiger Evidenz. Davon profitieren auch ATMPs. Eine bedingte Zulassung ist möglich, wenn das Datenpaket zur Wirksamkeit und Nutzen-Risikobewertung noch nicht vollständig ist. Die Daten können nach der Zulassung komplettiert werden.

Voraussetzung für eine bedingte Zulassung ist, dass das neue Medikament einen ungedeckten medizinischen Bedarf deckt, eine lebensbedrohliche bzw. stark beeinträchtigende Krankheit betrifft und die sofortige Verfügbarkeit das Risiko unvollständiger Daten aufwiegt.³⁶

pie die Chance auf Heilung oder fundamentale Verbesserung so schnell wie möglich anbieten zu können, hat die EU entsprechende Regelungen für ATMPs eingeführt (Richtlinie 2001/83/EG und Verordnung (EG) 1394/2007) sowie ein Komitee nur für Bewertungen von ATMPs geschaffen: Das Committee for Advanced Therapies (CAT).

Von den elf zuletzt zugelassenen Zell- und Gentherapien wurden fünf nur bedingt zugelassen³⁵ (siehe Infobox 3³⁶). Dies zeigt die Bedeutung dieser speziellen Zulassungsart für einen erfolgreichen und schnellen Eintritt in die Versorgung bei ATMPs. Entscheidend dabei ist, dass die Nachbeobachtung der Wirksamkeit und Nebenwirkungen zur langfristigen Bewertung konsequent und umfassend durchgeführt wird. Dafür ist eine zuverlässige und einheitliche Befüllung von Registern notwendig, auf die Zulassungsinhaber, EMA, HTA-Behörden und Krankenkassen zugreifen können, um diese Daten in den jeweiligen Fachgebieten mit einbeziehen zu können.

35 Schübler et al., 2022

36 EMA: Conditional marketing authorisation. European Medicines Agency, Homepage, 2023: URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>.

Frühe Nutzenbewertung von ATMPs in Deutschland

Im Unterschied zur Zulassung von ATMPs werden die HTA-Verfahren von den Behörden in den Mitgliedsländern durchgeführt. Dabei unterscheiden sich die einzelnen Bewertungssysteme oft stark voneinander.³⁷ In Deutschland ist die gemeinsame Selbstverwaltung für das HTA verantwortlich mit dem G-BA als höchstem Gremium. Aufgrund der Tatsache, dass ATMPs nicht eindeutig einer bestehenden Kategorie – ob Arzneimittel oder medizinische Methode – zugeordnet werden können, wurde zunächst vom G-BA individuell entschieden, ob ein ATMP einer Nutzenbewertung oder Methodenbewertung unterliegt. 2020 wurde mit dem Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz (GKV-FKG) jedoch festgelegt, dass neu zugelassene ATMPs ausschließlich Gegenstand einer Nutzenbewertung mit neuen Wirkstoffen sind (§ 35a Abs. 1b SGB V).

Die frühe Nutzenbewertung für neue Arzneimittel in Deutschland basiert auf dem

37 Die EU strebt perspektivisch eine einheitliche Nutzenbewertung auf EU-Ebene an (EU-HTA). Für ATMPs ist dieses Verfahren bereits ab Dezember 2024 vorgesehen. Es ist jedoch nicht zu erwarten, dass es die nationalen Verfahren ersetzt, sondern zunächst lediglich ergänzt.

ÜBERSICHT

seit 2011 geltenden Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG). Ziel des AMNOG-Verfahrens ist es, den Zusatznutzen der neuen Therapie gegenüber bereits existierenden Therapieoptionen in derselben Indikation zu bewerten. Diese Bewertung wird vom G-BA in Zusammenarbeit mit dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführt und ist die Grundlage für die anschließende Verhandlung des pharmazeutischen Unternehmens mit dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen (GKV-SV) über den Erstattungsbetrag.

Wie bei der Zulassung basiert die frühe Nutzenbewertung auf klinischen Studien und auf weiterer Evidenz zum Nutzen des neuen Arzneimittels, welche das pharmazeutische Unternehmen in Form eines Dossiers beim G-BA einreicht. Daher wirkt sich die Problematik bei der Studiendurchführung auch auf die Nutzenbewertung aus: Entspricht der Evidenzgrad nicht den Anforderungen des G-BA bzw. des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), ist eine negative Bewertung (kein Zusatznutzen) zu erwarten.

Bis vor kurzem war das kein gravierendes Problem. Auch bei einer weni-

ger guten Bewertung, wie beispielsweise einem „geringen Zusatznutzen“ oder einem „nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ hatten die Verhandlungspartner den notwendigen Handlungsspielraum, um zu einem für beide Seiten akzeptablen Ergebnis zu kommen. Der GKV-SV konnte auch bei einer noch nicht ausreichenden Evidenzlage einen entsprechenden Preis anbieten, wenn er vom Nutzen für die Patientinnen und Patienten überzeugt war. Dadurch war ein schneller und nachhaltiger Zugang zu neuartigen Therapien gesichert.

Diese Situation hat sich seit November 2022 geändert: Mit dem GKV-Finanzstabilisierungsgesetz (GKV-FinStG) wurden neue Leitplanken für die Preisverhandlung eingeführt (siehe Infobox 4). Das Gesetz verfolgt das Ziel, Arzneimittelpreise über die Zeit zu senken, auch wenn das neue Medikament besser ist als alternative Therapieoptionen – also ein Zusatznutzen nachgewiesen werden konnte. Diese neue Regelung kann insbesondere für neue Zell- und Gentherapien, die in Zukunft in Deutschland in die Versorgung kommen sollen, dramatische Auswirkungen haben.

Zum einen ist die Schaffung der notwendigen Evidenz durch klinische Studien

aufgrund der in Kapitel 3.2 beschriebenen Besonderheiten für neuartige Therapien oft schwierig, wenn nicht in der gegebenen Zeit unmöglich. Dadurch dass die Anforderungen der frühen Nutzenbewertung jedoch nicht an den Besonderheiten von Zell- und Gentherapien ausgerichtet sind, können die Therapien häufig keine bessere Bewertung als einen geringen oder nicht quantifizierbaren Zusatznutzen erreichen. Das bedeutet, dass bei einem Vergleich mit einer Therapie, die patentgeschützt ist, die Kosten für die neue Zell- oder Gentherapie nicht höher als die Vergleichstherapie sein dürfen – bei einem nicht belegten Zusatznutzen müssen sie gar 10 % darunter liegen.

Zum anderen ist die Kostenstruktur, auf der die Preisverhandlungen basieren, auf kontinuierliche pharmazeutische Therapien ausgelegt. Die Grundlage für die Nutzenbewertung und Preisverhandlung bilden die Jahrestherapiekosten (JTK) der jeweiligen Vergleichstherapie. Die JTK berücksichtigen jedoch weder therapiefreie Zeiten noch den Zeitraum der Behandlung über ein Jahr hinaus. Die Kostenstruktur von hochpreisigen Therapien, die jedoch nur einmal gegeben werden und möglicherweise eine lebenslange Wirkung haben, wird damit nicht abgebildet.

Infobox 4: AMNOG-Leitplanken seit dem GKV-FinStG (§ 130b Abs. 3 SGB V)

Zweckmäßige Vergleichstherapie* mit Patentschutz:

Kein Zusatznutzen	Jahrestherapiekosten (JTK) müssen 10 % niedriger als zVT sein
Zusatznutzen nicht belegt	JTK müssen mehr als 10 % niedriger als zVT sein
Zusatznutzen nicht quantifizierbar / geringer Zusatznutzen	JTK dürfen nicht höher als zVT sein
Erheblicher / beträchtlicher Zusatznutzen	JTK können höher als zVT sein

Zweckmäßige Vergleichstherapie* ohne Patentschutz:

Kein Zusatznutzen	JTK sollen nicht höher als zVT sein
Zusatznutzen nicht belegt	JTK müssen geringer als zVT sein
Zusatznutzen	JTK können höher als zVT sein

*Bestimmt der G-BA mehr als eine zVT, ist auf die wirtschaftlichste Alternative abzustellen.

Eine neue Zell- oder Gentherapie, die einen geringen Zusatznutzen belegen kann, aber potenziell kurativ ist, darf keine höheren Kosten für die GKV verursachen als eine dauerhaft eingesetzte herkömmliche Therapie. Das entspricht weder der Logik des AMNOG, einen zusätzlichen Nutzen für die Patientinnen und Patienten entsprechend zu honorieren, noch können Hersteller zu diesen Preisen die aufwändigen Forschungs- und Herstellungsprozesse finanzieren. Daher bergen die neuen Leitplanken des GKV-FinStG die realistische Gefahr, dass pharmazeutische Unternehmen in Zukunft neuartige Therapien erst verspätet oder überhaupt nicht in Deutschland in die Versorgung bringen, weil sie keine angemessenen Preise aufgrund der derzeitigen AMNOG-Praxis erwarten können.

Um auch in Zukunft einen schnellen Zugang zu innovativen Arzneimitteln sicherstellen zu können, ist ausreichend Flexibilität im System und Handlungsspielraum für die beteiligten Akteure der Selbstverwaltung notwendig. Nur so kann auf die Besonderheiten dieser Therapieformen adäquat reagiert werden. Darüber hinaus ist es wie bei der Zulassung auch für die Bewertung des Zusatznutzens entscheidend, RWE dauerhaft und umfassend in das Bewertungssystem zu integrieren. Dafür ist zum einen ein verpflichtender Aufbau von Registern wichtig. Zum anderen müsste für die langfristige Beobachtung ein flexibles System zur Bewertung des Zusatznutzens etabliert werden, in dem neu hinzugekommene Daten und Erkenntnisse berücksichtigt werden. Eine solche Reform hätte auch Auswirkungen auf die Erstattung von Zell- und Gentherapien, die im nächsten Kapitel betrachtet wird.

4.3 Erstattung: Herausforderung für Kliniken und Krankenkassen

Die EU hat sich zum Ziel gesetzt, einen fairen und gleichen Zugang zur medizinischen Versorgung in allen Mitgliedsländern zu fördern.³⁸ Bei der Versorgung mit ATMP ist dieses Ziel bisher nicht umfänglich erreicht. Damit in Zusammenhang stehen die unterschiedlichen Erstattungssysteme in Europa, die sich auf die Geschwindigkeit beim Zugang zu neuartigen Therapien auswirken.³⁹ Gründe für eine fehlende oder verzögerte Erstattung können unter anderem Unsicherheit in Verbindung mit den teilweise hohen Preisen sowie die Abwesenheit innovativer Erstattungsmodelle sein.⁴⁰

In Deutschland sind neue Arzneimittel ab dem ersten Tag nach der Zulassung allgemein verordnungs- und erstattungsfähig. Damit haben Patientinnen und Patienten in Deutschland den schnellstmöglichen Zugang zu neuen Therapien. Deutschland belegt damit Platz eins im europäischen Vergleich. In Frankreich oder Italien liegen zwischen Zulassung und Erstattungsentscheidung bei Seltenen Erkrankungen im Schnitt 18,6 bzw. 19,5 Monate – eine Zeitspanne, die für schwerkranke Menschen einen enormen Unterschied ausmacht.⁴¹ Trotz der sofortigen Erstattungsfähigkeit gibt es auch in Deutschland Probleme im Erstattungssystem, die mit hochpreisigen Einmaltherapien einhergehen.

38 Europäische Kommission: Eine Arzneimittelstrategie für Europa. Europäische Kommission, Homepage, aktualisiert am 26.04.2023. URL: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe_de.

39 Schüßler-Lenz, 2022

40 Van Overbeeke, E. et al.: Market access of gene therapies across Europe, USA, and Canada: challenges, trends, and solutions. In: *Drug Discov Today*, 26(2): 399-415, 2021. DOI: 10.1016/j.drudis.2020.11.024.

41 Schüßler-Lenz et al., 2022

Zell- und Gentherapien werden im Regelfall in spezialisierten Zentren, wie bspw. in einem CAR-T-Zentrum, und damit in Kliniken durchgeführt. Die Finanzierung der Leistungen in Kliniken erfolgt in Deutschland in der Regel über das sogenannte DRG- oder Fallpauschalen-System, bei dem für jede Leistung ein Pauschalbetrag abgerechnet werden kann, sowie bestimmte Zusatzentgelte. Weil die Integration neuer Therapien in das DRG-System mehrere Jahre dauern kann, gibt es für die Übergangszeit die Möglichkeit der Erstattung über Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB).⁴²

Bei den NUB handelt es sich um außerbudgetäre, befristete und fallbezogene Entgelte (§ 4 Abs. 2 KHEntG). Damit fallen auch neu zugelassene Zell- und Gentherapien, die stationär abgerechnet werden, unter die NUB-Regelung, bis die Therapie regelhaft über das DRG-System erstattet werden kann. Allerdings ist dieses System nicht ausreichend flexibel: Die Entgelte müssen in einem rigiden Verfahren zu einem bestimmten Stichtag beantragt werden.

Kliniken können meist nicht vorhersehen, ob bzw. wie oft sie eine neue Therapieoption einsetzen werden. Daher müssen die Krankenhäuser die Kosten vorstrecken, was sich bei hochpreisigen Medikamenten auf die Liquidität der Häuser auswirken kann. Im Jahr 2021 wurde diese sogenannte NUB-Lücke, das heißt der Zeitraum zwischen der Zahlung der Therapie und der Antragstellung, zwar verkleinert, indem für ein ATMP zusätzlich zum regulären NUB-Antragsverfahren bis spätestens zum 30. April jedes Jahres Anfragen gestellt werden können (§ 6 Abs. 2 Satz 2 KHEntG). Allerdings stellen die hohen einmaligen Kosten für innovative Therapien die Kliniken weiterhin vor finanzielle Herausforderungen

42 Berkemeier et al., 2018

und die Vergütungssicherheit ist nicht immer gegeben.

Nicht nur für die Kliniken, sondern auch für die Krankenkassen kann die spezielle Preisstruktur bei Zell- und Gentherapien eine Hürde darstellen. Beispielsweise können hochpreisige Einmaltherapien bei der Refinanzierung durch den morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) zu Wettbewerbsverzerrungen führen.⁴³ Bei den hierarchischen Morbiditätsgruppen, die für die Zuweisung von Geldern aus dem Gesundheitsfonds an die Krankenkassen entscheidend sind, werden vor allem chronische Erkrankungen abgebildet. Kosten für langwirksame Therapien werden hingegen nicht adäquat berücksichtigt. Dadurch kann es zu einer Unterdeckung der Zuweisungen an die jeweilige Krankenkasse kommen. Die individuelle Kostenstruktur und Abgabep Praxis – Jahrestherapiekosten oder Einmalgabe – sollten bei der Erstattung in Zukunft stärker berücksichtigt werden. Dafür sind auch alternative Erstattungsmodelle notwendig. Um die Unsicherheit bezüglich des Behandlungsergebnisses in der Preisstruktur mit einzubeziehen, gibt es eine Vielzahl unterschiedlicher Konzepte. Für die Erstattung von Zell- und Gentherapien kommen insbesondere ergebnisbasierte (*outcome-based*) oder risikobasierte (*risk-sharing*) Vergütungsmodelle in Frage.

Bei Einführung der ersten CAR-T-Zelltherapien im Jahr 2018 wurden auch in Deutschland zwischen den Herstellern und manchen Krankenkassen sogenannte *pay for performance*-Verträge abgeschlossen. Der Verband der Ersatzkassen (vdek) hat sich auf ein *outcome-based* Modell geeinigt, bei dem der Hersteller einen Rabatt gewährt, wenn der Patient oder die Patientin nach einer Behandlung dennoch gestorben ist. Auch die

GWQ ServicePlus hat einen ergebnisbasierten Ansatz verfolgt, bei dem eine zeitliche Komponente hinzukommt: Wenn der behandelte Patient oder die Patientin innerhalb eines Jahres nach der Therapie stirbt, gewährt der Hersteller einen Rabatt von 50 %.⁴⁴

Allerdings haben sich innovative Erstattungsmodelle bisher nicht in der Breite durchgesetzt. Ausschlaggebend dafür ist zum einen der hohe Aufwand der Vertragsverhandlung. Beispielsweise müssen Fragen der Ergebnisparameter, des Zeithorizonts und der Höhe der Preisnachlässe geklärt werden. Zum anderen erfordert die Umsetzung einen hohen Ressourceneinsatz zur Dokumentation, Überwachung und Evaluation der jeweiligen Behandlungsergebnisse.

Die erwartete Anzahl an neuen Zulassungen von Zell- und Gentherapien sowie die steigende Patientenzahl durch die Erschließung größerer Indikationen stellt eine Mammutaufgabe für das Erstattungssystem in Deutschland dar. Alternative Erstattungsmodelle müssen erprobt und anschließend regelhaft bei den Krankenkassen integriert werden, um Arzneimittel für neuartige Therapien adäquat und nachhaltig finanzieren zu können. Um das erreichen zu können, sind standardisierte Verträge und Dokumentationsprozesse notwendig, auf die alle Krankenkassen und Hersteller zugreifen können. Nur so lassen sich komplexe Vergütungskonzepte effizient und nachhaltig umsetzen.

5. Lösungsansatz: Real World Evidence und Registerdaten

Wie die vorausgegangenen Kapitel gezeigt haben, sind Daten aus der Versorgungspraxis / Real World Evidence

(RWE) bei Zell- und Gentherapien von der Zulassung, über die Nutzenbewertung bis hin zur Umsetzung alternativer Erstattungsmodelle von herausragender Bedeutung. Sie sind die Grundlage für eine langfristige Evidenzerhebung zu Wirksamkeit und Sicherheit, für eine nachhaltige Bewertung des Zusatznutzens sowie für eine ergebnis- bzw. risikobasierte Erstattung. Eine konsequente und einheitliche Erhebung von Registerdaten und Möglichkeiten zur effektiven Datennutzung sind dadurch essenziell, um den erwarteten Anstieg von neuartigen Therapien im Sinne der Patientenversorgung nutzen zu können.

Deutschland wird bei den Themen Digitalisierung und Datennutzung im Gesundheitsbereich oft als rückständig bezeichnet.⁴⁵ Dass das Potential von Gesundheitsdaten in Deutschland bisher nicht ausgeschöpft wird, liegt nicht zuletzt an der restriktiven und heterogenen Gesetzgebung sowie einer uneinheitlichen Auslegungspraxis zur Nutzung von Daten für Forschung und Verwaltung⁴⁶ (siehe Infobox 5⁴⁷). Darüber hinaus wird die DSGVO in Deutschland vergleichsweise streng interpretiert, was den Handlungsspielraum weiter einschränkt. Damit zukünftig eine solide Basis mit umfassenden Registerdaten gelegt werden kann, von der Zulassungs-, HTA- und Erstattungssysteme und damit vor allem die Patientinnen und Patienten profitie-

45 Stuttgarter Zeitung: *Ex-RKI-Chef: Digitalisierung im Gesundheitswesen rückständig*. Stuttgarter Zeitung, Artikel vom 18.06.2023. URL: <https://www.stuttgarter-zeitung.de/inhalt/gesundheits-ex-rki-chef-digitalisierung-im-gesundheitswesen-rueckstaendig.309e5fe9-e311-41d9-ba7e-c3da65b6b2f0.html>.

46 Welzel, C. et al. *Gesundheitsdaten: Paradigmenwechsel steht auch in Deutschland bevor*. Dtsch Arztebl, 120(26): A-1162/B-999, 2023. URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/232481?rt=ba96a9f76571d561fa3d25a03d591bfe>.

47 Kelber, U. und Lerch, M.: *Pro & Kontra: Datenschutz als Risiko für die Gesundheit*. Dtsch Arztebl, 119(21): A960/B-798, 2022. URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/225407/Pro-Kontra-Datenschutz-als-Risiko-fuer-die-Gesundheit>.

43 ebd.

44 Jørgensen et al., 2020

Infobox 5: Datenschutzrechtliche Rahmenbedingungen in Deutschland

Die datenschutzrechtlichen Rahmenbedingungen bilden die auf EU-Gesetzgebung basierende Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO), das Bundesdatenschutzgesetz sowie Landesgesetzgebung. Der Geltungsbereich der jeweiligen Gesetzgebung unterscheidet sich innerhalb des Gesundheitssystems: Das Bundesdatenschutzgesetz betrifft alle öffentlichen Stellen des Bundes, Ärztinnen und Ärzte sowie Unternehmen beim Umgang mit Sozialdaten.

Darüber hinaus gibt es 13 länderspezifische Krankenhausgesetze, welche u.a. den Datenschutz in Kliniken regeln. Diese Heterogenität erschwert den Datenaustausch zwischen Sektoren, Behörden und Unternehmen sowie über Länder- oder Staatsgrenzen hinweg.⁴⁶

ren können, sind einige Verbesserungen notwendig. Zum einen müssen den Teilnehmenden verständlichere und kürzere Einwilligungsverfahren, z.B. Broad-Consent-Einwilligungen, ermöglicht werden. Darüber hinaus kann ein Staatsvertrag zwischen Bund und Ländern sinnvoll sein, der eine bundesweit einheitliche Regelung der Primär- und Sekundärnutzung von Gesundheitsdaten vorsieht.

Bundesgesundheitsminister Karl Lauterbach hat angekündigt, im Herbst 2023 einen Gesetzentwurf zur Stärkung medizinischer Register vorlegen zu wollen, wie es auch im Koalitionsvertrag vereinbart worden ist.⁴⁸ Mit diesem Gesetz soll erreicht werden, Datensilos aufzubrechen, Interoperabilität zwischen den derzeit ca. 400 deutschen medizinischen Registern zu schaffen sowie eine Anbindung an den europäischen Gesundheitsdatenraum sicherzustellen. Zudem sollte der regulatorische Rahmen vereinheitlicht und vereinfacht werden, damit die Daten effektiv genutzt werden können

48 Ärzteblatt: *Gesundheitsdaten: Registergesetz soll im Herbst kommen*. Dtsch Arztebl, Artikel vom 05.05.2023. URL: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/142963/Gesundheitsdaten-Registergesetz-soll-im-Herbst-kommen>.

6. Fazit: Deutschlands Vorreiterrolle beim schnellen Zugang wird durch die neuen AMNOG-Leitplanken gefährdet

Zell- und Gentherapien stellen einen Paradigmenwechsel in der pharmazeutischen Therapielandschaft dar: Sie ermöglichen potenzielle Heilung und langfristige Therapieerfolge bei Patientinnen und Patienten, die bisher nur palliativ behandelt werden können, indem sie lebensbedrohliche Krankheiten an ihren Ursachen bekämpfen. Die vorangegangene Untersuchung hat gezeigt, dass Deutschland bisher ein Vorreiter hinsichtlich der Geschwindigkeit beim Zugang zu ATMPs sowie bei der Schaffung der strukturellen Voraussetzung ist. Neue Zell- und Gentherapien kommen damit schnell und sicher bei den Patientinnen und Patienten an. Basis hierfür ist, dass der Zulassungsprozess auf EU-Ebene effizient verläuft und etwaige Besonderheiten bspw. bei der Studienplanung anerkannt werden.

Mit der Einführung der bedingten Zulassung und des CAT wurden frühzeitig Insti-

tutionen geschaffen, die es ermöglichen, die Eigenschaften von Arzneimitteln für neuartige Therapien bedarfsorientiert zu berücksichtigen. Ein weiterer Grund für den bisherigen Erfolg Deutschlands ist die Tatsache, dass neu zugelassene Medikamente den Patientinnen und Patienten ab Tag eins nach der Zulassung zur Verfügung stehen und erstattet werden. Das deutsche Versorgungssystem hat zudem die technischen, personellen und institutionellen Kapazitäten, um eine schnelle, zielorientierte und sichere Überführung neuer, komplexer Therapien in die Versorgungspraxis sicherzustellen. Mit der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie⁴⁹ hat der G-BA ein Instrument entwickelt, das von den jeweiligen spezialisierten Zentren umgesetzt wird, um so die Sicherheit der Patientinnen und Patienten umfassend zu gewährleisten.

Dennoch gibt es auch im deutschen Versorgungssystem noch Defizite, insbesondere mit Blick auf den erwarteten Anstieg der Anzahl neuartiger Therapien. Beispielsweise können eine Ausweitung des Neugeborenen-Screenings und kürzere Anpassungszyklen bei betroffenen Leitlinien dazu beitragen, Zell- und Gentherapien, die neu in die Versorgung kommen, zielgerichtet zu den Patientinnen und Patienten zu leiten, die am meisten davon profitieren. Auch die Erstattung von hochpreisigen, einmalig zu verabreichenden Arzneimitteln stellt für die bestehenden Strukturen eine Herausforderung dar. Die Abrechnungspraktiken der Kliniken und Krankenkassen sind auf die Preisstruktur von Zell- und Gentherapien bisher nicht ausreichend eingestellt. Zur langfristigen Sicherstellung der Erstattung dieser innovativen Therapien können alternative Erstattungsmodelle, sogenannte *pay*

49 G-BA: *ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL*. BAnz AT 24.01.2023 B2. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3037/ATMP-QS-RL_2022-11-03_iK-2023-01-01.pdf.

for performance-Konzepte, einen wichtigen Beitrag leisten. Allerdings fehlt es für eine flächendeckende Anwendung bisher an standardisierten Verträgen und Evaluationsverfahren.

Den wohl größten Beitrag zur Vorbereitung des deutschen Gesundheitssystems auf die Herausforderungen einer steigenden Zahl neuartiger Therapien könnten einheitliche, gut vernetzte und einfach zugängliche Registerdaten leisten. Sowohl für die Zulassung als auch für die frühe Nutzenbewertung und innovative Erstattungsmodelle bieten behandlungsbegleitende Daten und RWE die Grundlage einer nachhaltigen und umfangreichen Integration von Zell- und Gentherapien in die Versorgungslandschaft. Daher geht die Bundesregierung mit einem Gesetz zu Schaffung, Vernetzung und für einen verbesserten Zugang zu Registerdaten einen wichtigen Schritt in die richtige Richtung.

Trotz der hervorragenden Ausgangssituation und den positiven Anzeichen für eine weitere Vorbereitung des Gesundheitssystems auf die Integration von ATMPs, schwebt ein Schatten über der Zukunft der Versorgung mit Zell- und Gentherapien in Deutschland: Die neuen Leitplanken für die Preisverhandlungen im Rahmen des AMNOG-Verfahrens haben das Potenzial, den Markteintritt neuer Arzneimittel nachhaltig zu stören. Wenn neue Zell- oder Gentherapien aufgrund fehlender Flexibilität im System nicht mehr entsprechend ihrer individuellen Wirkstruktur vergütet werden können, haben auch Hersteller in Zukunft keine Möglichkeit, die Therapien in Deutschland den Patientinnen und Patienten zur Verfügung zu stellen. Damit das deutsche Gesundheitssystem auf die kommenden Zulassungen vielversprechender Zell- und Gentherapien bestmöglich vorbereitet ist, muss dieser Fehler so schnell wie möglich korrigiert und dem AMNOG-System die

notwendige Flexibilität zurückgegeben werden.

Auf Grundlage der identifizierten Anforderungen an Gesundheitssysteme bei der Integration von Zell- und Gentherapien und der Ausgangslage in Deutschland lassen sich sechs Thesen zur Stärkung der Vorreiterrolle Deutschlands beim Zugang zu neuartigen Therapien formulieren, die sich an Entscheidungsträgerinnen und -träger in der Gesundheitspolitik und Selbstverwaltung richten:

1. Um die Besonderheiten neuartiger Therapien bei der frühen Nutzenbewertung adäquat berücksichtigen zu können, muss für die beteiligten Akteure der Selbstverwaltung ausreichend Handlungsspielraum bestehen. Die mit dem GKV-Finanzstabilisierungsgesetz eingeführten AMNOG-Leitplanken müssen geändert werden.
2. Für eine rasche und sichere Integration von Zell- und Gentherapien in die Versorgungspraxis sollten Patientenzugänge klar definiert werden und innovative Therapieoptionen so schnell wie möglich in den jeweiligen Leitlinien Berücksichtigung finden, bspw. durch kürzere Aktualisierungszyklen.
3. Bei neu zugelassenen Zell- und Gentherapien zur Behandlung genetischer Erkrankungen sollte regelhaft geprüft werden, ob eine frühzeitige Krankheitsdiagnose im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings sinnvoll und umsetzbar ist.
4. Registerdaten müssen zuverlässig erhoben und zur Verbesserung der Versorgung den relevanten Akteuren zur Verfügung gestellt werden. Interoperabilität zwischen den derzeit ca. 400 deutschen medizinischen Registern ist dabei ein Schlüsselkriterium.
5. Damit Zulassungs-, HTA- und Erstattungssysteme von Real World Evidence profitieren können, müssen

den Teilnehmenden verständliche und übersichtliche Einwilligungsverfahren, z.B. Broad-Consent-Einwilligungen, ermöglicht und bundesweit einheitliche Regelungen der Primär- und Sekundärnutzung von Gesundheitsdaten geschaffen werden.

6. Alternative Erstattungsmodelle müssen erprobt und anschließend regelhaft bei den Krankenkassen integriert werden. Dafür sind standardisierte Verträge und Dokumentationsprozesse notwendig, auf die alle Krankenkassen und Hersteller zugreifen können.

Quellenverzeichnis

Alliance for Regenerative Medicine. *Regenerative medicine in 2021: A year of firsts and records*. In: Alliance for Regenerative Medicine, 2021. URL: <http://alliancerm.org/wp-content/uploads/2021/08/ARM-H1-2021-Report.pdf>.

American Society of Gene & Cell therapy. *Gene and cell therapy FAQs*, 2021. URL: <https://www.asgct.org/education/more-resources/gene-and-cell-therapy-faqs>.

Ärzteblatt: *Gesundheitsdaten: Registergesetz soll im Herbst kommen*. Dtsch Arztebl, Artikel vom 05.05.2023. URL: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/142963/Gesundheitsdaten-Registergesetz-soll-im-Herbst-kommen>.

Berkemeier, F.; Diel, M. und Sussmann, S.: *Langwirksame Gentherapien: aktuelle Entwicklungsaktivitäten und Herausforderungen für das GKV-System*. IGES-Institut, September 2018. URL: https://www.iges.com/sites/igesgroup/iges.de/myzms/content/e6666/e22790/e23474/e23475/e23476/attr_objjs23480/IGES_Langwirksame-Gentherapien_20180906_ger.pdf.

BfArM und PEI: *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*. Informationen aus BfArM und PEI, Ausgabe 4, Dezember 2017. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/einzelartikel/2017-car-t-zelltherapie.pdf?__blob=publicationFile&v=2.

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V., Website, 2023. Zuletzt aufgerufen: 18.10.2023. URL: <https://dag-hszt.de/CAR-T.html>.

DOG, RG und BVA: *Erbliche Netzhaut-, Aderhaut- und Sehbahnkrankungen. S1-Leitlinie*. AWMF-Register, Version vom 18.09.2021. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/045-023L_S1_Erbliche-Netzhaut-Aderhaut-Sehbahn-Erkrankungen_2021-09_01.pdf.

Economist Impact, 2022. URL: <https://impact.economist.com/perspectives/health/cell-and-gene-therapies-health-system-progress-moving-cutting-edge-common-practice>.

EMA: *Conditional marketing authorisation*. European Medicines Agency, Homepage, 2023. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>.

Europäische Kommission: *Eine Arzneimittelstrategie für Europa*. Europäische Kommission, Homepage, aktualisiert am 26.04.2023. URL: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe_de.

G-BA: *ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL*. BAnz AT 24.01.2023 B2. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3037/ATMP-QS-RL_2022-11-03_iK-2023-01-01.pdf.

Henn, V.: *Kymriah: CAR-T-Zellen bekämpfen Leukämien und Lymphome*. In: Wissenschaft, Stand: 04.04.2020. URL: https://www.wissenschaft.de/krebs_tumor/car-t-zellen_kymriah_leukaemie.php.

Hofmann, S.: *Gentechnologie. Bislang teuerstes Medikament in Europa zugelassen – 1,57 Millionen Euro pro Therapie*. In: Handelsblatt, Artikel vom 19.06.2019. URL: <https://www.handelsblatt.com/unternehmen/industrie/gentechnologie-bislang-teuerstes-medikament-in-europa-zugelassen-1-57-millionen-euro-pro-therapie/24472748.html>.

Jørgensen et al. *Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries*. In: Journal of Market Access & Health Policy, 8:1, 1715536, 2020. DOI: 10.1080/20016689.2020.1715536.

Kelber, U. und Lerch, M.: *Pro & Kontra: Datenschutz als Risiko für die Gesundheit*. Dtsch Arztebl, 119(21): A960/B-798, 2022. URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/225407/Pro-Kontra-Datenschutz-als-Risiko-fuer-die-Gesundheit>.

Onko-Internetportal: *Fragen und Antworten zur CAR-T-Zell-Therapie*. Krebsgesellschaft, Homepage, aktualisiert: 10.08.2023. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/non-hodgkin-lymphome/car-t-zell-therapie-wichtige-fragen-antworten.html>.

Onkopedia: *Akute Lymphatische Leukämie (ALL)*. Onkopedia, Homepage, aktualisiert im Mai 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>.

Onkopedia: *Mantelzell-Lymphom*. Onkopedia, Homepage, aktualisiert im Juni 2023. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.

PEI: *Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (TEP)*. Paul-Ehrlich-Institut, Homepage, aktualisiert: 09.08.2023. URL: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/atmp/tep-node.html>.

PEI: *Somatische Zelltherapeutika*. Paul-Ehrlich-Institut, Homepage, aktualisiert: 09.08.2023. URL: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/atmp/zelltherapeutika/somatische-zelltherapeutika-node.html>.

Schuster, N.: *ATMP. Herausforderungen, Chancen und Risiken*. In: Pharmazeutische Zeitung, Artikel vom 26.06.2019. URL: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/herausforderungen-chancen-und-risiken/>.

Schübler-Lenz, M.; Scherer, J. und Müller-Berghaus, J.: *Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP): Ankunft in der Versorgung*. In: Pharmakon, 10. Jg, 337-343, 5/2022. DOI: 10.1691/pn.20220034.

Spiekerkötter, U. und Krude, H.: *Zielkrankheiten des Neugeborenenenscreenings in Deutschland*. In: Deutsches Ärzteblatt, Jahrgang 119, Heft 17, 306–316, 2022. DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0075.

Stuttgarter Zeitung: *Ex-RKI-Chef: Digitalisierung im Gesundheitswesen rückständig*. Stuttgarter Zeitung, Artikel vom 18.06.2023. URL: <https://www.stuttgarter-zeitung.de/inhalt.gesundheit-ex-rki-chef-digitalisierung-im-gesundheitswesen-rueckstaendig.309e5fe9-e311-41d9-ba7e-c3da65b6b2f0.html>.

Universität Heidelberg: *13,6 Millionen Euro Förderung: Versorgungspfade für neue Therapien verbessern*. Universität Heidelberg, Pressemitteilung vom 19.03.2022. URL: <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/newsroom/136-millionen-euro-foerderung-versorgungspfade-fuer-neue-therapien-verbessern/>.

uni-heidelberg.de/newsroom/136-millionen-euro-foerderung-versorgungspfade-fuer-neue-therapien-verbessern/.

Van Overbeke, E. et al.: *Market access of gene therapies across Europe, USA, and Canada: challenges, trends, and solutions*. In: Drug Discov Today, 26(2): 399-415, 2021. DOI: 10.1016/j.drudis.2020.11.024.

Vfa. Übersicht über zentralisiert in der EU zugelassene ATMP. Vfa, Homepage, Stand: 27.02.2023. URL: <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/atmp?sort=MedikamentKlassifizierungAtmp#listmedikamentatmp-118727>.

Welzel, C. et al. *Gesundheitsdaten: Paradigmenwechsel steht auch in Deutschland bevor*. Dtsch Arztebl, 120(26): A-1162/B-999, 2023. URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/232481?rt=ba96a9f76571d561fa3d25a03d591bfe>.

Autoren:

Thomas Stranzl

Senior Business Unit Director

Cell Therapy & Oncology

Gilead Sciences GmbH

Fraunhoferstr. 17

82152 Martinsried/München

thomas.stranzl@gilead.com

Dr. Thorsten Pisch

Associate Director Cell Therapy

Government Affairs

Gilead Sciences GmbH

Fraunhoferstr. 17

82152 Martinsried/München

thorsten.pisch@gilead.com

Sebastian Fuchs | Susanne Huschens | Arne Bartol

Therapie des Multiplen Myeloms – Wie das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz Sand ins Getriebe innovativer Kombinationstherapien streut

In den vergangenen Jahren wurden durch die Erforschung und Entwicklung neuer Wirkstoffe große Therapiefortschritte im Kampf gegen Krebs erzielt, die sich häufig als die Summe von mehreren Schrittinnovationen ergeben haben. Neue innovative Kombinationstherapien haben dabei einen entscheidenden Beitrag geleistet, Patienten mehr Lebenszeit und Lebensqualität zu ermöglichen als allein durch Monotherapien erreichbar wäre. Der Ende November 2022 im Rahmen des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes (GKV-FinStG) eingeführte pauschale Rabatt von 20 Prozent auf Kombinationstherapien mit neuen Wirkstoffen droht jedoch den Anreiz zu senken, zur Verbesserung der Therapieergebnisse Kombinationen von Wirkmechanismen zu erforschen und auf den Markt zu bringen. Die Rahmenbedingungen des Kombinationsrabatts werden im Folgenden kritisch beleuchtet und die Bedeutung von Kombinationstherapien für den medizinischen Fortschritt gerade in der Onkologie am Beispiel des Multiplen Myeloms (MM) dargestellt.

Mit dem am 12. November 2022 in Kraft getretenen GKV-FinStG wurden mehrere Kostendämpfungsmaßnahmen eingeführt, die sich an die pharmazeutischen Unternehmen richten. Neben der Verlängerung des Preismoratoriums, der Anhebung des Herstellerabschlags und restriktive Preisbildungsvorgaben für die Verhandlung von Erstattungsbeträgen wurde auch ein pauschaler Kombinationsrabatt gemäß § 130e SGB V eingeführt. Für alle Arzneimittel mit neuen (d. h. patentgeschützten) Wirkstoffen, die in einer vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten Kombinationstherapie zum Einsatz gelangen, wird vom jeweiligen pharmazeutischen Unternehmen ein Zwangsrabatt in Höhe von 20 Prozent des vereinbarten oder festgesetzten Erstattungsbetrags (ohne Mehrwertsteuer) gefordert. Eine Ausnahme bilden Kombinationstherapien, denen in der Nutzenbewertung ein mindestens

beträchtlicher Zusatznutzen zugesprochen wurde. Jene mit geringerem Zusatznutzen sind von der Abschlagsregelung nicht befreit. Die Umsetzung des Kombinationsrabatts soll in einer Mustervereinbarung festgehalten werden, die durch die Verbände der Krankenkassen und der pharmazeutischen Industrie verhandelt wird [1]. Werden die Regelungen bis zum 31. Oktober 2023 von den Verbänden nicht vereinbart, wird das Bundesministerium für Gesundheit den Inhalt der Regelungen festsetzen [2].

Die Bundesregierung begründet die Notwendigkeit eines Kombinationsrabatts mit dem Ansteigen der Kosten von freien Kombinationstherapien, vor allem in der Onkologie. Kombinationstherapien mit neuen Wirkstoffen hätten demzufolge in den vergangenen Jahren durch die Aufsummierung der Kosten der Einzelwirkstoffe in immer stärkerem Maße überproportionale Kosten verursacht,

ohne dass dem eine hinreichende Evidenz für einen entsprechend größeren Gesamtnutzen gegenüberstünde [3].

Das Fehlen von Evidenz kann kein Argument für einen pauschalen Abschlag sein, da gerade in den letzten Jahren systematisch Daten zur Wirksamkeit von Kombinationstherapien im großen Umfang generiert und veröffentlicht wurden [4]. Kombinationstherapien tragen maßgeblich zum medizinischen Fortschritt wie beispielsweise bei HIV, Hepatitis C, Diabetes und in besonderem Maße in der Onkologie bei.

Kombinationsstrategien beim Multiplen Myelom

Das Multiple Myelom (MM) ist eine maligne Tumorerkrankung der Plasmazellen. Dabei entartet eine normale Plasmazelle zu einer Myelomzelle, vermehrt sich unkontrolliert im Knochenmark und

führt zu myelomspezifischen Symptomen. Mit rund 7.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland gilt das MM als seltene Erkrankung [5]. Dennoch gab es in den letzten 20 Jahren in der Behandlung des MM so viele neue Entwicklungen wie bei kaum einer anderen hämatologischen Krebserkrankung. Durch die Einführung von neuen Substanzen mit innovativen Wirkmechanismen werden bis vor Kurzem nicht für möglich erachtete Therapieerfolge erzielt, die sich in besserem Ansprechen, längerer Remissionsdauer und letztlich vor allem längerem Gesamtüberleben bei guter Lebensqualität ausdrücken. Durch die in klinischen Studien untersuchten Kombinationen von Arzneimitteln mit unterschiedlichen Wirkmechanismen können diese Ergebnisse verstärkt werden, so dass ein langjähriges Überleben erreicht werden kann. Trotz der Fortschritte in der Behandlung des MM und der deutlich verlängerten Überlebenszeiten durch die Anwendung von Kombinationstherapien werden die meisten Patienten früher oder später einen Progress erleiden und eine weitere Therapieoption benötigen. Es bedarf daher auch zukünftig der Entwicklung innovativer Arzneimittel, die in Kombination eingesetzt eine Chronifizierung oder sogar Heilung des MM möglich machen werden.

Klonale Evolution als Ursache von Rezidiven

Auf zellulärer Ebene ist das MM durch Heterogenität gekennzeichnet, die einer klonalen Evolution unterliegt [6]. Dies bedeutet, dass es im Krankheitsverlauf zur natürlichen Selektion von widerstandsfähigen Subklonen der Myelomzellen kommt, die sich den eingesetzten Therapien entziehen, indem sie unter dem Selektionsdruck Resistenzmechanismen entwickeln. Zusätzlich schützen sich Myelomzellen durch eine immunsup-

pressive Mikroumgebung, insbesondere im Knochenmarkstroma [6]. Dies führt dazu, dass zum einen auch nach erfolgreicher Primärtherapie einzelne Myelomzellen im Körper zurückbleiben können, die sich mit der Zeit erneut vermehren und so zu einem Rückfall (Rezidiv) führen können und zum anderen, dass sich die Zusammensetzung und Aggressivität der verschiedenen Subklone im Verlauf auch ändern kann und zu verschiedenen Zeitpunkten verschiedene Subklone das Krankheitsbild dominieren können [6] (Abb. 1). Die zunehmende Aggressivität der Klone zeigt sich auch in immer kürzeren Remissionszeiten, was auch die zunehmend schlechte Prognose mehrfach rezidivierter Patienten erklärt. Aus die-

sem Grund setzt man heute bereits in der ersten Therapielinie auf eine Kombination verschiedener Wirkstoffe mit unterschiedlichen synergistischen Wirkmechanismen, um möglichst alle Subklone zu eliminieren, die zu einem Rezidiv führen könnten und gleichzeitig der Entstehung von Klonen mit Resistenzmechanismen vorzubeugen.

Chronologie der Schrittinnovationen in der Therapie des Multiplen Myeloms

Das MM war von der Erstbeschreibung der Erkrankung 1844 über viele Jahrzehnte ungenügend behandelbar. Erst

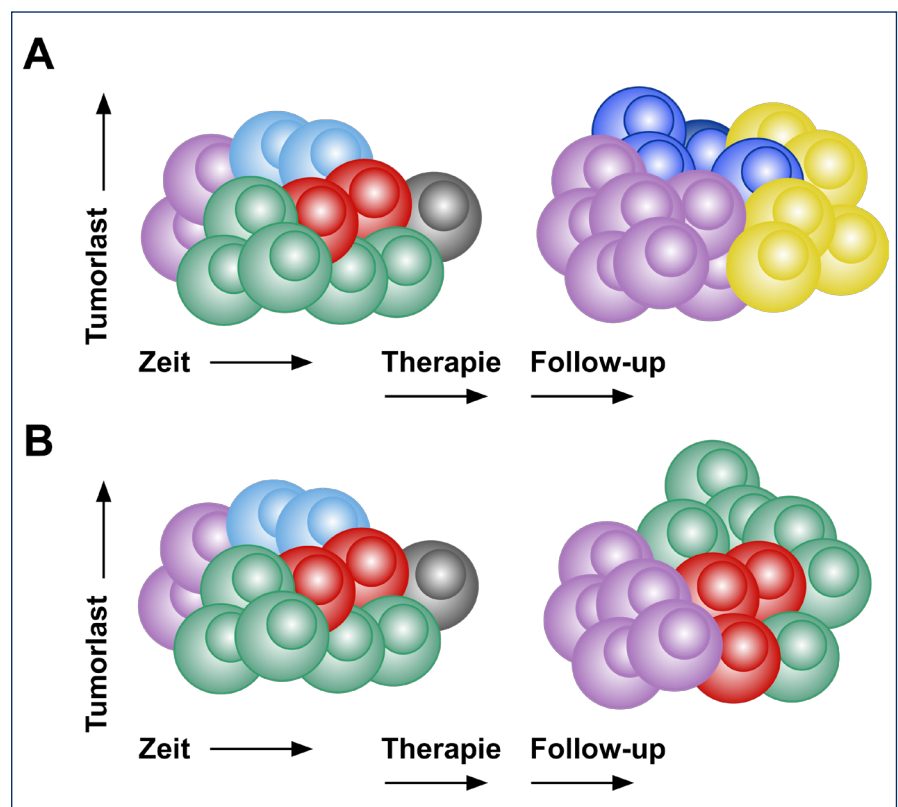


Abb. 1: Genetische Heterogenität und klonale Evolution beim Multiplen Myelom unter Therapie, mod. nach [6]. (A) Selektion bereits vorhandener Subklone (violett) und Bildung neuer Subklone (dunkelblau, gelb); (B) Veränderung der subklonalen Architektur des Multiplen Myeloms mit der Selektion einiger therapieresistenter Subklone (violett, dunkelgrün, rot) und dem Verschwinden anderer therapieempfindlicher Subklone (hellblau, grau).

ZUR DISKUSSION GESTELLT

1962 wurde mit dem Zytostatikum Melphalan die erste wirksame Substanz in die MM-Therapie eingeführt [7]. Melphalan gehört zur Substanzgruppe der sogenannten Alkylanzien, die durch Alkylierung von Nukleinsäuren innerhalb der DNA wirken und so die Zellteilung beeinträchtigen. Kurze Zeit später wurde die Wirksamkeit von Steroiden wie Prednisolon oder Dexamethason beim MM gezeigt [8], die aufgrund ihrer entzündungshemmenden und immunsuppressiven und damit auch das Wachstum der Myelomzellen einschränkenden Wirkung seitdem in fast allen Kombinationstherapien eingesetzt werden. 1969 stellten Alexanian et al. die klassische Chemotherapie mit Melphalan und Prednisolon (MP) vor [9], die über viele Jahre den Therapiestandard darstellte, da mit anderen Chemotherapien keine Überlebensverbesserung gegenüber MP gezeigt werden konnte. 1983 folgte die Einführung der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation, die als potenziell kurative Therapie bis heute als Therapie der Wahl bei transplantationsgeeigneten MM-Patienten gilt. 1999 wurde mit der Einführung von Thalidomid als erster Vertreter der Immunmodulatoren (IMiDs) die Ära der sogenannten „neuen Substanzen“ eingeleitet. Hinzu kamen die IMiDs Lenalidomid und Pomalidomid (Thalidomid-Derivate), die Proteasom-inhibitoren (PI) Bortezomib, Carfilzomib und Ixazomib sowie die monoklonalen anti-CD38-Antikörper Daratumumab und Isatuximab, der monoklonale SLAMF7-Antikörper Elotuzumab und der HDAC (Histon Deacetylase) Inhibitor Panobinostat. IMiDs haben einen direkten, antiproliferativen Effekt auf die Myelomzellen und stimulieren gleichzeitig verschiedene Abwehrzellen des Immunsystems. PI wiederum hemmen den Abbau überschüssiger oder defekter Proteine, was insbesondere in den antikörperproduzierenden Myelom-

zellen zu einer Störung des Eiweißgleichgewichts und nachfolgend zum Zelltod führt. Die monoklonalen Antikörper wirken hochspezifisch gegen Myelomzellen, indem sie gezielt an die Oberflächenmoleküle CD38 (Daratumumab, Isatuximab) bzw. SLAMF7 (Elotuzumab) binden, die insbesondere auf Myelomzellen stark exprimiert werden. Durch die Bindung wird über verschiedene immunvermittelte Effekte der Zelltod induziert. Die spezifischen monoklonalen Antikörper stellen die früheste Form der Immuntherapie beim MM dar. Die aktuell rasanten Entwicklungen hinsichtlich innovativer Immuntherapien wie CAR-T-Zellen, bispezifische Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate lassen zukünftig noch bessere Behandlungsergebnisse erwarten. Erste Vertreter dieser Substanzklassen sind jeweils schon für späte Therapielinien zugelassen.

Mit Kombinationsstrategien in Richtung potenzieller Heilung des Multiplen Myeloms

Beim MM hat sich die Prognose der Patienten in den letzten Jahren und Jahrzehnten durch die Inkorporation verschiedener Kombinationstherapien schrittweise verbessert. So lag die durchschnittliche Lebenserwartung unter dem jahrzehntelangen Standard Melphalan plus Prednisolon bei etwa 3 Jahren. Durch die Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation konnte das mediane Gesamtüberleben auf 5 bis 7 Jahre verlängert werden [10]. Heute überlebt bereits ein großer Teil der Betroffenen 10 Jahre und länger [11, 12] (Abb. 2). Dies ist vor allem auf moderne Kombinationstherapien – insbesondere die Implementierung der anti-CD38-Antikörper in die Erstlinientherapie – zurückzuführen. Selbst in der Rezidivsituation werden mit den modernen Kombinationstherapien hohe Raten an tiefen Remissionen ein-

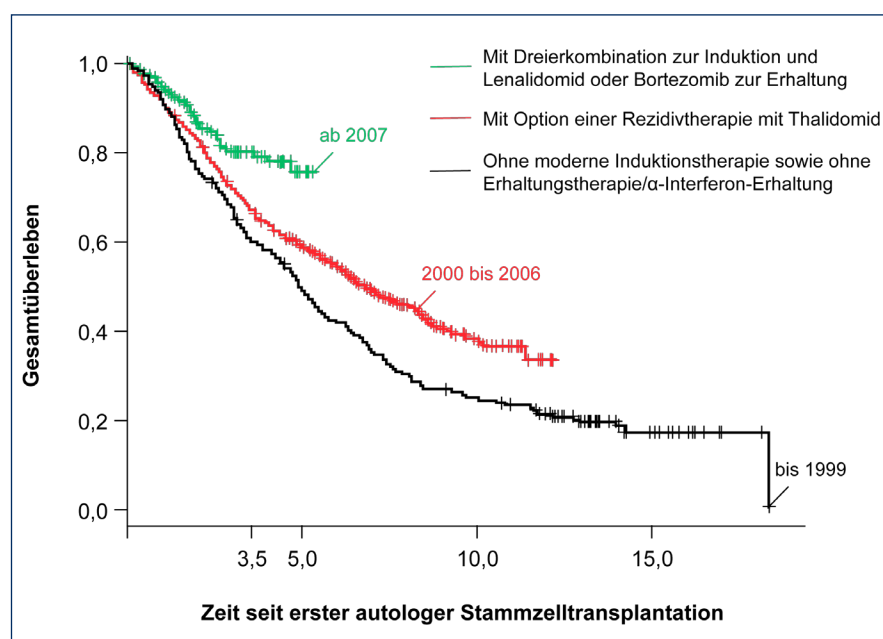


Abb. 2: Gesamtüberleben von 1.486 Myelom-Patienten, die in Heidelberg mit Hochdosistherapie und autologen Stammzelltransplantation behandelt wurden, modifiziert nach [12].

schließlich MRD (minimale Resterkrankung)-Negativität erreicht, was sich in einem verbesserten progressionsfreien Überleben (PFS) sowie auch verlängertem Gesamtüberleben (OS) widerspiegelt [13].

Evidenz aus ausgewählten Studien

Insgesamt ist die Therapielandschaft für das MM als sehr dynamisch anzusehen. So konnte die Wirksamkeit der neuen Substanzen (IMiDs, PI, anti-CD38-Antikörper) zunächst in ersten Studien bei Patienten mit refraktärem und relapsierendem Multiplen Myelom (RRMM) belegt werden. Nach sequenzieller Zulassung ausgehend von den späteren Therapielinien über die Zweitlinientherapie zeigte sich schließlich, dass sich damit auch in der Primärtherapie eine verbesserte Ansprechrate und ein längeres PFS sowie OS erreichen lassen. Mittlerweile haben die neuen Substanzen als Kombinationspartner auch in der Erstlinientherapie sowohl bei transplantationsgeeigneten als auch nicht-transplantationsgeeigneten Patienten einen hohen Stellenwert in der Versorgung und stehen betroffenen Patienten zur Verfügung. In der Folge soll die Bedeutung der neuen Kombinationstherapien beim MM anhand ausgewählter Studien ohne Anspruch auf Vollständigkeit dargestellt werden. Alle Studien zeigen, dass die Kombination von drei Substanzklassen signifikant verbesserte Ergebnisse erzielte als die Zweifachkombination und dass sich höhere Ansprechraten und tiefere Remissionen unter der Kombinationstherapie direkt in ein langfristig verbessertes medianes PFS und medianes OS übersetzen. Zudem können Kombinationstherapien erfolgreich auch bei solchen Patienten eingesetzt werden, bei denen die Krankheit fortschreitet, weil sie auf die bisherige Therapie nicht mehr ansprechen. Dies liegt daran, dass die Kombinationstherapien

eine partielle Resistenz klonaler Plasmazellen zu kompensieren vermögen, so dass gleiche Wirkstoffklassen in einer neuen Kombination eine erfolgreiche Behandlung ermöglichen.

Evidenz zu Kombinationstherapien bei Patienten mit refraktärem und relapsierendem Multiplen Myelom (RRMM)

Die Behandlung des RRMM erfolgt heute in der Regel mit einer Dreifachkombination aus einem anti-CD38-Antikörper in Kombination mit einem IMiD oder einem Proteasominhibitor sowie Dexamethason. Die drei Phase III-Studien **CANDOR**, **APOLLO** und **CASTOR** haben die Dreifachkombinationen aus Daratumumab, Carfilzomib und Dexamethason (D-Kd) bzw. Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason (D-Pd) oder Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason (D-Vd) jeweils im Vergleich zu der Zweifachkombination ohne Daratumumab getestet. Alle Studien zeigten einen signifikanten Nutzen der Dreifachkombination im Vergleich zur Zweifachkombination. In der Studie **CANDOR** zeigte die Dreifachkombination D-Kd gegenüber Kd eine signifikante Verbesserung des medianen PFS (28,6 Monate gegenüber 15,2 Monate; HR 0,59) und des medianen OS (50,8 Monate gegenüber 43,6 Monate; HR: 0,78) [14, 15].

In ähnlicher Weise zeigte die Kombination D-Pd im Vergleich zu Pd in der Phase III-Studie **APOLLO** eine Steigerung des medianen PFS von 6,9 Monaten unter Pd auf 12,4 Monaten unter D-Pd (HR: 0,63) [16].

In der Phase III-Studie **CASTOR** wurde die Dreifachkombination aus Daratumumab plus Bortezomib-Dexamethason (D-Vd) gegen Vd bei RRMM-Patienten nach mindestens einer Vortherapie verglichen [17]. Bei einer medianen Nachbe-

obachtungszeit von 47 Monaten zeigte sich ein signifikanter PFS-Vorteil zugunsten der Dreifachkombination (16,7 Monate vs. 7,1 Monate; HR: 0,31) [19], im späteren Follow-up nach median 73 Monaten wurde auch das mediane OS erreicht und war mit 49,6 Monaten unter D-Vd gegenüber 38,5 Monaten mit Vd signifikant verlängert (HR: 0,74) [20].

Mit Isatuximab erhielt im Juni 2020 ein weiterer anti-CD38 Antikörper die Zulassung für die Behandlung des RRMM in Kombination mit Pd (Isa-Pd) auf Basis der Phase III-Studie **ICARIA-MM**. Für Isa-Pd bei Patienten mit RRMM und mindestens 2 vorangegangenen Therapielinien wurde ein deutlich verlängertes PFS nachgewiesen im Vergleich zu der Behandlung mit der Zweifachkombination Pd (11,5 Monate vs. 6,5 Monate; HR: 0,596) [21]. Auch das mediane OS wurde im weiteren Verlauf nach einem medianen Follow-up von 35,3 Monaten signifikant verbessert (24,6 Monate vs. 17,7 Monate; HR: 0,76) [22].

Eine weitere Kombinationstherapie wurde im April 2021 mit Isatuximab in Kombination mit Kd (I-Kd) für die Therapie des RRMM im ersten Rezidiv auf Basis der Phase III-Studie **IKEMA** zugelassen. Das mediane PFS wurde auch hier durch die Dreifachkombination erheblich verlängert (35,7 Monate vs. 19,2 Monate; HR: 0,58) und es konnte eine deutliche Steigerung der MRD-Negativitätsrate von 15,4 % unter Kd auf 33,5 % unter I-Kd erreicht werden [23].

Evidenz zu Kombinationstherapien bei Patienten mit neudiagnostiziertem Multiplen Myelom (NDMM)

Die Primärtherapie des MM wurde in den letzten Jahren sowohl für transplantationsgeeignete als auch für nicht-transplan-

tationsgeeignete Patienten erfolgreich weiterentwickelt. Da der überwiegende Teil der MM-Patienten bei Erstdiagnose aufgrund des höheren Alters und entsprechender Komorbiditäten als nicht-transplantationsgeeignet eingeschätzt wird, sind effektive alternative Therapieoptionen insbesondere für diese größte Patientengruppe sehr wichtig.

Über viele Jahre war die Erstlinientherapie von nicht-transplantationsgeeigneten Patienten durch die Ergebnisse der Phase III-Studien **VISTA** [24] und **FIRST** [25] definiert, die zur Zulassung in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednisolon (VMP) 2008 bzw. in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd) 2014 führte.

Mit der Hinzunahme des anti-CD38-Antikörpers Daratumumab konnte die Wirksamkeit signifikant gesteigert werden. In der Phase III-Studie **MAIA** führte die Dreifachkombination aus Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason (D-Rd) bei nicht transplantationsgeeigneten Patienten mit NDMM gegenüber Rd zu einer deutlichen Steigerung der Komplettremissionen (51 % vs. 30 %), was sich in ein signifikant verbessertes PFS übertrug [26]. Im aktuellen 5-Jahres-Update waren im D-Rd-Arm noch 52,1 % der Patienten rezidivfrei (vs. 29,6 % im Rd-Arm) und das mediane PFS betrug 61,9 Monate versus 36,4 Monate, was einer signifikanten Reduktion des Progressionsrisikos von 45 % entspricht (HR: 0,55) [27]. Fünf Jahre nach Therapiestart waren noch 66,7 % der Patienten im D-Rd-Arm gegenüber 53,7 % im Rd-Arm am Leben, was einer signifikanten Reduktion des Mortalitätsrisikos um 35 % zugunsten von D-Rd entspricht (HR: 0,65) [27]. Weiterhin wurde ermittelt, dass die in der ersten Therapielinie unter der Kombinationstherapie D-Rd langanhaltende Wirksamkeit einen deutlichen Überlebensvorteil bietet gegenüber einer Rd-Therapie in

der ersten Linie gefolgt von einer Daratumumabhaltigen Therapie in der Folgelinie [28]. D-Rd ist somit als Standard der Primärtherapie zu betrachten für Patienten, die nicht für eine Transplantation geeignet sind.

In der Phase III-Studie **ALCYONE** zeigte die Hinzunahme von Daratumumab zu VMP gefolgt von einer Daratumumab-Erhaltungstherapie im Vergleich zu VMP mit anschließender Beobachtung eine signifikante Verbesserung des PFS (18-Monats-PFS: 71,6 % vs. 50,2 %) sowie eine deutlich höhere Rate an MRD-Negativität (22,3 % vs. 6,2 %) [29], was sich auch auf das OS übertrug (36-Monats-OS: 78,0 % vs. 67,9 %) [30]. Im Januar 2020 wurde mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd) aufgrund der Phase III-Studie **CASSIOPEIA** [31] auch bei transplantationsgeeigneten Patienten mit NDMM die erste anti-CD38-Antikörper-basierte Vierfachkombination als Induktions- und Konsolidierungstherapie zugelassen und ist mittlerweile gut etablierter Standard. Die Hinzunahme des anti-CD38-Antikörpers zu VTd führte zu einer signifikanten Verbesserung des Ansprechens, einschließlich der MRD-Negativitätsrate sowie des PFS. Nach einem medianen Follow-up von 44,5 Monaten war das mediane PFS mit DVTd noch nicht erreicht gegenüber 51,5 Monaten mit VTd (HR: 0,58) [32].

Kombinationstherapien bereits jetzt schon im AMNOG berücksichtigt

Die hier ausführlich geschilderte Datenlage zum Multiplen Myelom belegt, dass umfassende Evidenz auch zu Kombinationstherapien vorliegt und dass diese den Gesamtnutzen für den Patienten massiv gesteigert haben. Vor allem aber werden Kombinationstherapien bereits jetzt

schon vollumfänglich und standardmäßig bei der Nutzenbewertung und anschließenden Preisfindung berücksichtigt. So wird beispielsweise bei Wirkstoffen, die auch in anderen Indikationen oder Teilpopulationen als Monotherapie oder in anderen Kombinationen zugelassen sind, ein Mischpreis gebildet. Selbst wenn es sich um neue Arzneimittel unterschiedlicher Hersteller handelt, war und ist die kombinierte Gabe Gegenstand der jeweiligen Erstattungsbeitragsverhandlungen und führt regelmäßig zu einem geringeren Erstattungsbetrag im Vergleich zur Einzelsubstanz. Ein pauschaler Rabatt ist daher kritisch zu bewerten, da die verschiedenen Einzelmaßnahmen durch das GKV-FinStG additiv zur Anwendung kommen und sich so zu Preisabschlägen kumulieren können.

Dass Kombinationstherapien im AMNOG-Verfahren bereits Berücksichtigung finden, zeigen auch einige Schiedsstellenentscheidungen. Als Beispiel sei an dieser Stelle die Erhaltungstherapie mit Olaparib in Kombination mit Bevacizumab beim Ovarialkarzinom kurz skizziert, bei der der G-BA initial im Juni 2021 aufgrund der noch fehlenden reifen Daten zum Gesamtüberleben zum Ergebnis kam, dass ein Zusatznutzen gegenüber der Bevacizumab-Monotherapie nicht belegt ist [33]. Von der Schiedsstelle wurde daraufhin der Erstattungsbetrag für Olaparib in diesem Anwendungsgebiet auf 0 Euro gesetzt. Der Beschluss wurde befristet, um Ergebnisse aus der finalen Auswertung zum Gesamtüberleben in einer späteren Neubewertung einbeziehen zu können. Nach Fristablauf wurde bei der Neubewertung im April 2023 ein beträchtlicher Zusatznutzen konstatiert [34]. Der Kombinationsrabatt stellt grundsätzlich eine Doppelregulierung dar und ist ein weiteres Instrument zur Preisregulierung, welches die forschenden pharmazeutischen Unterneh-

men und damit auch den Wirtschaftsstandort Deutschland massiv trifft. Sie führt zu unkalkulierbaren unternehmerischen Risiken, die eine wirtschaftliche Vermarktung der Arzneimittel infrage stellt und den Anreiz, weiterhin kombinierte Wirkmechanismen zu erforschen und zu entwickeln, senkt.

Befürchtungen über mögliche negative Folgen des Kombinationsrabatts auf die Versorgung von Patienten und deren Zugang zu innovativen Arzneimitteln wie auch auf den Forschungs- und Produktionsstandort Deutschland werden von der gegenwärtigen Bundesregierung nicht geteilt: Der Standort Deutschland bietet der Pharmabranche hinsichtlich des Marktzugangs, der vollumfänglichen Erstattung und dem auch international anerkannten Prozess der frühen Nutzenbewertung und anschließenden Preisbildung von neuen Arzneimitteln auch im internationalen Vergleich gute Rahmenbedingungen [3]. Denn Kombinationen mit einem beträchtlichen oder erheblichen Zusatznutzen seien vom Kombinationsrabatt nicht betroffen [3]. Deutschland belegt hinsichtlich des Zugangs zu neuen Arzneimitteln im internationalen Vergleich einen Spitzenplatz [3].

Diese auf die Gegenwart gerichtete Betrachtungsweise täuscht jedoch den Blick auf die Zukunft. Denn entscheidend ist die Frage, wie sich der Zugang in der Zukunft entwickeln wird. Im Moment hat Deutschland in Europa noch den Spitzenplatz beim Zugang zu Arzneimittelinnovationen inne [35] – dieser ist allerdings akut gefährdet, wie es in einer kürzlichen Stellungnahme des vfa heißt [36]. Dies ist auch vor dem Hintergrund zu sehen, dass die Anzahl der Zulassungen in der EU im Vergleich zu den USA wesentlich geringer ist. Bereits heute ist jedes vierte in den USA zugelassene Arzneimittel nicht in der EU zugelassen, wie jüngste Untersuchungen zeigen [36]. In Zukunft könnte

die Zahl der Marktrücknahmen durch das starre neue Verhandlungskorsett und die zusätzlichen Abschläge des GKV-FinStG wieder steigen [36].

Fazit für die Praxis

Die Bedeutung der Kombinationstherapien wurde am Beispiel des Multiplen Myeloms beleuchtet – einer Erkrankung, die aufgrund ihrer Biologie mit klassischen Monotherapien nur unzureichend und zeitlich limitiert kontrolliert werden kann. Die Evolution der Erkrankung basiert auf der Ausbildung von klonalen Resistenzen. Dabei kann der gleichzeitige Angriff auf verschiedene biologische Zielstrukturen den Prozess der klonalen Evolution stark verlangsamen oder aufhalten. Erst die Kombination von wirksamen Einzelsubstanzen brachte einen bahnbrechenden Erfolg in der Therapie des Multiplen Myeloms und hebt den wichtigen Stellenwert von Kombinationstherapien hervor.

Die Entwicklungen bei der Therapie des Multiplen Myeloms verdeutlichen die inkrementelle Innovation über die Zeit, die schließlich in der Kombination der innovativen Wirkstoffe kulminierte. Diese Entwicklung könnte als Blaupause auch für andere hämatologische und onkologische Erkrankungen herangezogen werden. In einer neuen Ära werden Immuntherapien einen weiteren wichtigen Baustein in der Therapie des Multiplen Myeloms darstellen, und auch hier scheint das Paradigma der Kombinationstherapien Wirkung zu zeigen, wie erste Studienergebnisse vermuten lassen [37]. Für neue Arzneimittel, die das Potenzial zur sinnvollen Kombination haben, wird die Hürde zum Markteintritt in Deutschland erhöht. Das Problem einer solchen Regelung, die nur „Sprunginnovationen“ honoriert, ist, dass medizinischer Fortschritt, der in den allermeisten Fällen durch inkrementelle Innovationen

erfolgt, damit benachteiligt wird und der medizinische Fortschritt damit zu Lasten von Patientinnen und Patienten ausgebremst wird. Inwiefern sich der mit dem GKV-FinStG eingeführte Kombinationsrabatt auf die Patientenversorgung und den Forschungs- und Produktionsstandort Deutschland auswirkt, bleibt abzuwarten, wobei erste Marktrücknahmen infolge des GKV-FinStG bereits zu beobachten sind [36]. Das ist umso problematischer, weil insbesondere Kombinationstherapien wie am Beispiel des Multiplen Myeloms sichtbar, eine feste und unverzichtbare Säule der Therapie darstellen. Aus Sicht der Autoren ist der Kombinationsrabatt regulatorisch fragwürdig und kontraproduktiv für den medizinischen Fortschritt und sollte daher bei der anstehenden Evaluation des GKV-FinStG wieder aus dem Gesetz gestrichen werden.

Referenzen

1. Gesetz zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung. Bundesgesetzblatt 2022 Teil I Nr. 42; 11. November 2022; 1990-2001. Abrufbar unter: <https://www.bgbl.de>. Letzter Zugriff: 7.9.2023.
2. Gesetz zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln. Bundesgesetzblatt. 2023 I Nr. 197. 26.07.2023 Ab-rufbar unter: <https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2023/197/VO>. Zugriff: 7.9.2023.
3. Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Fraktion der CDU/CSU; Drucksache 20/5696. Abrufbar unter: <https://dserver.bundestag.de/btd/20/059/2005904.pdf>. Zugriff am 20.9.2023.
4. Raje N et al. Clinical evidence for immune-based strategies in early-line multiple myeloma: current challenges in decision-making for subsequent therapy. *Blood Cancer J* 2023; 13(1): 104.
5. Zentrum für Krebsregisterdaten am RKI. Abrufbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Multiples%20Myelom/multi-ples_myelom_node.html. Letzter Zugriff: 7.9.2023.
6. Salomon-Perzy ski A et al. Clonal Evolution of Multiple Myeloma—Clinical and Diagnostic Implications. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(9): 1534.
7. Bergsagel DE et al. Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma. IV. L-Phenylalanine mustard (NSC-8806). *Cancer Chemother Rep* 1962; 21: 87-99.

8. Maas RE. A comparison of the effect of prednisone and a placebo in the treatment of multiple myeloma. *Cancer Chemother Rep* 2008; 16: 257-259.
9. Alexanian R et al. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1969; 208: 1680-1685.
10. Munshi NC. Plasma cell disorders: An historical perspective. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 1: 297.
11. Goldschmidt H. Multiples Myelom: Die Therapie ist im Umbruch. *Dtsch Arztebl* 2021; 118(11): [12]; DOI: 10.3238/PersOnko.2021.03.19.03
12. Jens Hillengass, Merz Maximilian, Hartmut Goldschmidt. Meeting report of the 4th Heidelberg Myeloma Workshop: Current status and developments in diagnosis and therapy of multiple myeloma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139(11): 1807-1811.
13. Avet-Loiseau H et al. Minimal Residual Disease Status as a Surrogate Endpoint for Progression-free Survival in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Studies: A Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020; 20(1): e30–e37.
14. Dimopoulos M et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated efficacy and safety results of the phase 3 Candor study. *ASH-Meeting* 2020; Abstr. 2325.
15. Usmani SZ et al. Final analysis of carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab vs carfilzomib and dexamethasone in the CANDOR study. *Blood Adv* 2023; 7(14): 3739-3748.
16. Dimopoulos M et al. Apollo: Phase 3 Randomized Study of Subcutaneous Daratumumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone (D-Pd) Versus Pomalidomide and Dexamethasone (Pd) Alone in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *ASH* 2020, Abstract 412.
17. Palumbo A et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375(8): 754-766
18. Facon T et al.: Overall Survival Results with Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Phase 3 MAIA Study. *EHA* 2021, Abstract LB1901.
19. Weisel KC et al. Efficacy and Safety of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (D-Vd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in First Relapse Patients (pts) with Multiple Myeloma (MM): Four-Year Update of Castor. *Blood* 2019; 134(Supplement 1): 3192.
20. Sonneveld P et al. Overall Survival With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CASTOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41(8): 1600-1609.
21. Attal M et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 394: 2096-107.
22. Richardson PG et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022; 23(3): 416-427.
23. Moreau P et al. Updated progression-free survival (PFS) and depth of response in IKEMA, a randomized Phase 3 trial of isatuximab, carfilzomib and dexamethasone (Isa-Kd) vs Kd in relapsed multiple myeloma (MM). *Controversies in Multiple Myeloma (COMy) World Congress* 2022; <https://comylive.cme-congresses.com/wp-content/uploads/2022/05/Moreau.pdf>. Letzter Zugriff: 10.05.2022.
24. Miguel JFS et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359(9): 906-917.
25. Benboubker L et al. Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. *N. Engl. J. Med* 2014; 371(10): 906-917.
26. Facon T et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(11): 1582-1596.
27. Kumar SK et al. Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Analysis of the Phase 3 Maia Study. *ASH* 2022, Abstract 4559.
28. Fonseca R et al. First-line use of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone confers survival benefit compared with second-line use of daratumumab-based regimens in transplant-ineligible patients with multiple myeloma: Analysis of different clinical scenarios. *ASH* 2021; Abstract 118
29. Mateos MV et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N. Engl. J. Med* 2018; 378(6): 518–528.
30. Mateos MV et al. Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone Versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Patients with Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Overall Survival in Alcyone. *ASH* 2019, Abstract 859.
31. Moreau P et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSI-OPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet* 2019; 394: 29–38.
32. Moreau P et al. Daratumumab (DARA) maintenance or observation (OBS) after treatment with bortezomib, thalidomide and dexamethasone (VTd) with or without DARA and autologous stem cell transplant (ASCT) in patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): CASSIOPEIA Part 2. *ASCO* 2021, Abstract 8004.
33. G-BA Nutzenbewertung von Olaparib vom 3. Juni 2021; BAnz AT 23.07.2021 B3. Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4858/>
- 2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-616_BAnz.pdf. Letzter Zugriff: 10.05.2023.
34. G-BA Nutzenbewertung von Olaparib vom 20. April 2023; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5972/2023-04-20_AM-RL-XII_Olaparib_D-885_BAnz.pdf. Letzter Zugriff: 10.05.2023.
35. Newton M et al. IQVIA 2023, EFPIA Patients W.A.I.T Indicator 2022 Survey, publiziert April 2023. Abrufbar unter: https://www.efpia.eu/media/s4qf1eqo/efpia_patient_wait_indicator_final_report.pdf. Letzter Zugriff: 23.10.2023.
36. Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa). Stellungnahme Evaluation der Auswirkungen des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes auf die Versorgung und den Wirtschaftsstandort. September 2023. Abrufbar unter: <https://www.vfa.de/download/stellungnahme-evaluation-gkvfinstg>. Letzter Zugang: 23.10.2023.
37. Cohen YC et al. First Results From the RedirecTT-1 Study With Teclistamab + Talquetamab Simultaneously Targeting BCMA and GPRC5D in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *ASCO* 2023, Abstract 8002.

Autoren:

Sebastian Fuchs
Medical and Scientific Affairs
Janssen-Cilag GmbH,
Pharmaceutical Companies of
Johnson & Johnson
Neuss, Germany.

**Susanne Huschens und
Arne Bartol**
Health Economics, Market
Access & Reimbursement
Janssen-Cilag GmbH,
Pharmaceutical Companies of
Johnson & Johnson
Neuss, Germany.

Korrespondenzadresse:

Arne Bartol
abartol5@its.jnj.com

Philipp Graef

Ist die Gebärmuttertransplantation in Deutschland zulässig?*

I. Einleitung

Weltweit wurden mittlerweile schon rund hundert Gebärmuttertransplantationen durchgeführt. In Deutschland beläuft sich die Zahl dieser bisher auf fünf, wovon eine noch vor der Implantation abgebrochen werden musste. Nicht nur international, sondern insbesondere auch national ist die humane Gebärmuttertransplantation – wenngleich langjährige Forschungserfahrung gerade mit Tieren und ein prinzipiell vorhandenes Knowhow durch gängige chirurgische Verfahren (bspw. die Hysterektomie, also die Entfernung der Gebärmutter) gegeben sind – noch (hoch) experimentell. Bisher kommt sie hauptsächlich bei Frauen mit dem seltenen Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom, bei dem die Gebärmutter anlagebedingt fehlt, und als Lebendspende mit der Mutter als Spenderin und der Tochter als Empfängerin infrage. Im Rahmen einer solchen Gebärmutter-Lebendspende ist die Spenderin, ohne durch die Transplantation Leben zu retten, sondern vielmehr um einen biografischen Wunsch der Empfängerin zu erfüllen, enormen Risiken ausgesetzt. Da aber in Deutschland die Leihmutter nicht erlaubt ist, dies aber die einzige Möglichkeit auf ein genetisch eigenes Kind bis dato als Alternative wäre (die Patientinnen mit dem

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom haben funktionierende Eierstöcke mit entsprechender Eizellproduktion), bleibt in diesen Fällen nur die Möglichkeit der Gebärmuttertransplantation. Im Gegensatz zur Leihmutter ist die Gebärmuttertransplantation rechtlich ein *Novum* – unklar, ob erlaubt oder nicht.

Für die rechtliche Einordnung ist die Differenzierung zwischen Lebend- und Totenspende von essenzieller Bedeutung. Gerade in Hinblick auf die in vielerlei Hinsicht für die Bevorzugung der Uterus-Totenspende sprechenden (u. a. medizinischen und ethischen) Gründe, wäre deren rechtliche Zulässigkeit wünschenswert. Nichtsdestotrotz wurde bisher v. a. die Uterus-Lebendspende durchgeführt – die Erfahrungen und Erfolgsraten damit sind besser. Würde sich die Uterus-Totenspende als zu unsicheres Verfahren herausstellen und die Uterus-Lebendspende noch mehr und mehr etablieren, dann hinge schließlich alles von deren alleiniger rechtlicher Zulässigkeit ab. Nicht auszuschließen ist auch, dass sowohl die Uterus-Lebendspende als auch die Uterus-Totenspende als Routineverfahren zur Behandlung von absoluter uteriner Infertilität Einzug in die Therapiemöglichkeiten finden und somit die rechtliche Zulässigkeit beider Uterusspendearten von äußerster Wichtigkeit wäre. Im Folgenden soll für die Uterus-Lebend- und -Totenspende die momentane Situation bzgl. der rechtlichen Zulässigkeit hinsichtlich der sich ergebenden Fallstricke in Deutschland erläutert, bewertet und folgerichtig ein-

geordnet werden. Dabei wird nicht einzig und allein die rechtliche Problematik beleuchtet, sondern diese vielmehr im Kontext von Medizin und Ethik dargestellt. Hierbei ergibt sich eine Vielzahl an offenen speziellen und allgemeinen Fragen zum Transplantationsrecht, die ebenso besonderer Beachtung bedürfen.

II. Ist die Gebärmuttertransplantation in Deutschland rechtlich zulässig?

1. Besondere Zulässigkeitskriterien aufgrund der Forschungssituation?

Es wurde bereits mehrfach erwähnt, dass sich die Uterustransplantation noch im Forschungsstadium befindet.¹ Dabei ist darauf aufmerksam zu machen, dass die Uterustransplantation i. R. d. Forschungsstadiums teilweise besonderen Regularien (Durchlauf verschiedener Kommissionen) unterliegt. Die entscheidende Frage ist allerdings, ob dies auch bzgl. der tatsächlich rechtlichen Zulässigkeit gilt oder nur bspw. hinsichtlich strengerer Aufklärungsmodalitäten².

Die Bundesregierung³ selbst hat die Uterustransplantation als Einzelfallentscheidung unter Abwägung aller Risiken für

* Teilweise angepasstes/verändertes Exzerpt der eigenen Masterarbeit zur Erlangung des Grades LL.M. im Rahmen des Masterstudiengangs „Medizinrecht“ mit dem Titel: „Ist die Gebärmuttertransplantation in Deutschland zulässig?“ an der Dresden International University; zur Veröffentlichung vorgesehen.

1 „in einem noch frühen klinischen Stadium“, BT-Drs. 19/16623, S. 2.

2 Vgl. Krüger (2012) Rechtsbrücke. 2:175–183, S. 180; Bozzaro et al. (2019) Ethik Med. 31:113–129, S. 118.

3 BT-Drs. 19/16623, S. 2.

Spender und Empfänger im Rahmen eines Heilversuches⁴ eingestuft.

Dies bedeutet aber nicht, dass sich der rechtliche Rahmen für den Heilversuch ändert.⁵ Vielmehr ist eine zweistufige Zulässigkeitsprüfung durchzuführen:

1. Zulässiger Heilversuch (dieser bedarf der Plausibilität, individuell oder gruppenbezogenem therapeutischen Nutzen sowie der Einwilligung nach gesteigerter Aufklärung) und sodann
2. Zulässigkeit des zulässigen Heilversuchs i. R. d. geltenden Rechts⁶.

Dementsprechend fragt sich weiter, nach welchem geltenden Recht die Durchführung der Uterustransplantation zu beurteilen ist.

2. Anwendbares Recht

Da die erfolgreiche Uterustransplantation viel mehr als nur die reine Ex- und Implantation des Uterus umfasst, sondern bis zur Geburt eines gesunden Kindes reicht, beinhaltet sie sowohl transplantations- als auch reproduktionsmedizinische Elemente⁷; vereinzelt wird sie sogar als eine neue Form der assistierten Reproduktion angesehen.⁸ Rechtlich sind diese Abschnitte getrennt und unabhängig voneinander zu bewerten. Dies führt dazu, dass das ESchG demnach richtigerweise und dem Wortlaut sowie den ursprünglichen Gedanken des Gesetzgebers folgend nur die Rahmenbedingungen für die Abschnitte, die die Gewinnung und Einsetzung von Embryonen umfassen, vorgibt; das TPG wiederum den rechtli-

chen Rahmen der reinen Uterustransplantation⁹. Dabei ist festzustellen, dass der Uterus die sowohl von § 3 Abs. 1 TPG als auch § 8 Abs. 1 TPG geforderte Organeigenschaft i. S. d. § 1a Nr. 1 TPG erfüllt. Der *Pschyrembel online* definiert den Uterus als „[r]und 7 cm langes muskelstarkes, birnenförmiges, intraperitoneal gelegenes Organ zwischen Harnblase und Rektum, in dem sich befruchtete Eizellen als Blastozyste einnisten (Nidation), als Embryo und Fetus über Plazenta und Dezidua ernährt werden und bis zur Geburtsreife heranwachsen.“¹⁰ Die Bundesregierung¹¹ sieht den Uterus ebenfalls als Organ i. S. d. § 1a Nr. 1 TPG an. Wenngleich bei der Uterustransplantation lediglich der Uterus ohne Eileiter, Eierstöcke und Teile der Vagina transplantiert wird, hat dies meines Erachtens jedenfalls nur insoweit eine Auswirkung, als dass es sich – je nach Annahme über die Zugehörigkeit zum Uterus – dann nur noch um ein „Organteil“ bzw. „Gewebe eines Organs“ handelt, die aber der Erfüllung des gleichen Zwecks im menschlichen Körper (Schwangerschaft mit Geburt eines Kindes) dienen; dies ist vergleichbar mit der Transplantation von Teilen des Darms¹², die im TPG bereits Normierung gefunden hat (§ 1a Nr. 2 TPG). Diese „Teile“ unterliegen aber genauso wie das Organ der Beurteilung nach dem TPG (s. § 1a Nr. 1 TPG).

Schließlich erfüllt die Uterustransplantation unweigerlich auch die für eine Transplantation nötigen Vorgaben des § 1a Nr. 7 TPG.

3. Die Gebärmutter-Lebendspende im Rahmen von § 8 TPG

Im Rahmen der Gebärmutter-Lebendspende stellt vor allem „die Übertragung des Organs oder Gewebes auf den vorgesehenen Empfänger nach ärztlicher Beurteilung geeignet ist, bei ihm eine schwerwiegende Krankheit zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder ihre Beschwerden zu lindern“ (§ 8 Abs. 1 S. 1 Nr. 2 TPG) ein Kernproblem der Zulässigkeit dar.

Handelt es sich bei der Uterustransplantation um eine schwerwiegende Krankheit? *Scholz* und *Middel*¹³ suggerieren, dass zulässige Uterustransplantationen dann nur in spezifisch zugelassene Zentren nach § 10 Abs. 1 TPG vorgenommen werden dürften und – den Gedanken von *Kreß*¹⁴ aufgreifend – die ungewollte Kinderlosigkeit einer schwerwiegenden Erkrankung gemäß § 8 Abs. 1 S. 1 Nr. 2 TPG gleichgesetzt werden müsste. Dieser nach Regelungsbedarf klingende Vorschlag wäre allerdings obsolet, wenn eine Gleichsetzung aufgrund eines bereits vorhandenen schwerwiegenden Krankheitsbildes überhaupt nicht vonnöten wäre.

Das BSG¹⁵ definiert Krankheit als „regelwidriger Körper- oder Geisteszustand [...], der die Notwendigkeit einer Heilbehandlung oder zugleich oder ausschließlich Arbeitsunfähigkeit zur Folge hat.“¹⁶ Dieser regelwidrige, von der Norm abweichende Zustand des Körpers und/oder Geistes müsse objektiv greifbar sein

13 *Scholz & Middel* (Fn. 9), Rn. 15.

14 *Kreß*, Xeno- und Uterustransplantation: Neuland in der Transplantationsmedizin. Ethischer Klärungs- und gesetzlicher Regelungsbedarf, in: *Jahrbuch für Recht und Ethik / Annual Review of Law and Ethics*, Vol. 24, Themenschwerpunkt: Neue Entwicklungen in Medizinrecht und -ethik *New Developments in Medical Law and Ethics* (2016), pp. 113-142, S. 127 f.

15 BSG, Urt. vom 18.06.1968 – 3 RK 63/66, BSGE 28, 114, SozR Nr. 28 zu § 182 RVO.

16 BSG, Urt. vom 18.06.1968 – 3 RK 63/66, a. a. O., Rn. 14 mit Verweis auf die Senatsentscheidung vom 28.04.1967, BSG 26, 241, 242 m. w. N.

4 Vgl. *Hart*, Heilversuch, in: *Lenk, Duttge, Fangerau*, Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen, Heidelberg-Berlin: 2014, S. 47 m. w. N.: Die Behandlung von Kranken im Gegensatz zum Humanexperiment mit Versuchen an Gesunden.

5 Vgl. auch: BT-Drs. 19/16623, S. 2.

6 So auch *Rixen*, Einführung, in: *Höfling*, TPG, Transplantationsgesetz Kommentar, 2. Auflage, Berlin: 2013, S. 116.

7 Ebenso: *Kreß* (2016) ZRP. 49:232–235, S. 234.

8 Vgl. *Catsanos et al.* (2013) *Bioethics*. 27(2):65–73, S. 72.

9 Vgl. auch *Scholz & Middel*, zu § 8 TPG Entnahme von Organen und Geweben, in: *Spickhoff*, *Medizinrecht*, 3. Auflage, München: 2018, Rn. 15.

10 *Schöller & Pschyrembel Redaktion*, Uterus, abgerufen am 29.07.2023 von: <https://www.pschyrembel.de/Uterus/KONET>.

11 BT-Drs. 19/16623, S. 2.

12 Regelmäßig nicht die Transplantation des gesamten Dünn- bzw. Dickdarms: vgl. u. a. *Huard et al.* (2017) *Choice of Allograft in Patients Requiring Intestinal Transplantation: A Critical Review*. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 1069726.

und „durch eine Heilbehandlung behoben, gelindert oder zumindest vor einer drohenden Verschlimmerung bewahrt werden [können]“.¹⁷ „Schwerwiegend“ bezeichnet das BSG¹⁸ sodann als lebensbedrohlich oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigend.

Die WHO zählt unter diesen den Gesundheitszustand negativ beeinflussenden Faktor „Krankheit“ seit 2009 auch die Infertilität¹⁹; dabei muss es sich aber nicht zwangsläufig um eine schwerwiegende Krankheit handeln.

Bozzaro et al.²⁰ beschreiben sodann zutreffend, dass es nicht um die Infertilität *per se* gehe, sondern vielmehr um das Leiden an der ungewollten Kinderlosigkeit bzw. dem unerfüllten Kinderwunsch, sprich der Infertilität. Westermann und Alkatout²¹ kommen nach sehr ausführlicher Auseinandersetzung mit dem Leidensbegriff in der Medizin und im Speziellen auch in Bezug auf den unerfüllten Kinderwunsch zu der Ansicht, dass der unerfüllte Kinderwunsch ein Leiden sei, das aber nicht jedwede Behandlung durch reproduktive Techniken rechtfertige. Dabei wird darauf aufmerksam gemacht, dass die Behandlung des psychoexistentiellen Aspektes von Leiden oftmals einer somatischen Behandlung sogar vorgehen müsse.²² Zudem könne die Kinderwunschbehandlung das Leiden überdies noch verstärken –²³ bspw. durch die

Behandlung selbst oder wenn die Uterustransplantation nicht erfolgreich sei, das Organ verworfen werden müsse und somit unnötigerweise ein gravierender Eingriff an der Spenderin vorgenommen worden wäre. Diese Ansichten überzeugen gewiss, denn eine infertile Frau (oder ein Paar) ohne Kinderwunsch würde ohnehin nicht die Möglichkeit einer Uterustransplantation in Betracht ziehen.

Man könnte diese Krankheit der Infertilität nun also zweistufig betrachten:

1. Infertilität²⁴ und 2. Leiden an der Infertilität.²⁵

Wenn nun die WHO also die erste Stufe bereits als Krankheit beschreibt, dann könnte die zweite Stufe eine Steigerung der Krankheitsintensität bedeuten und somit eine „schwerwiegende Krankheit“ darstellen. Allerdings soll die gesetzliche Determinierung auf schwerwiegende Krankheiten i. R. d. Empfängerindikation gerade dafür sorgen, dass potenzielle Spenderinnen vor überdehnten Wünschen der Empfängerinnen – auch aus verfassungsrechtlicher Perspektive – geschützt werden.²⁶ Außerdem sollten die vorgegebenen Maßnahmen zur schwerwiegenden Krankheit in systematischer Hinsicht zumindest an die Schwelle der Lebensretung herankommen.²⁷

Allerdings obliegt die Einschätzung der Empfängerindikation der ärztlichen Beurteilung (§ 8 Abs. 1 Nr. 2 TPG). Die ausgewählten Patientinnen (hauptsächlich mit MRKH-Syndrom) sind über Jahr-

zehnte nicht nur medizinisch, sondern auch psychologisch mitbetreut, um ihnen dennoch ein optimales Leben als Frau ohne Schwangerschaft zu vermitteln.²⁸ Erst wenn alle therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft sind und der Leidensdruck aufgrund der Infertilität für die Betroffenen so groß ist, dann handelt es sich um ein schwerwiegendes Krankheitsbild, dessen *ultima ratio*-Behandlung²⁹ die Uterustransplantation darstellt.³⁰ Diese Entscheidung obliegt dem ärztlichen Beurteilungsspielraum³¹ insofern, als dass die dauerhafte Beeinträchtigung der Lebensqualität festgestellt wird, und stellt klar, dass zur erfolgsversprechenden Uterustransplantation zur Linderung des Leidens aufgrund der Infertilität³² ohnehin nur äußerst wenige³³ Patientinnen *lege artis* in Betracht kommen.

Hierfür sollte in naher Zukunft von der BÄK eine zusammenfassende, konkretisierende Richtlinie für die Empfängerindikation³⁴ erlassen werden.

Bei Bestehen dieser Voraussetzung und Einhaltung der übrigen ist die Gebärmutter-Lebenspende als zulässig einzustufen.

4. Das „Schlupfloch“ der Gebärmutter-Lebenspende über § 8b TPG?

Scholz und Middel³⁵ sehen die Uterustransplantation i. R. d. Verfahrensweisen bei der Lebenspende nicht vermittlungspflichtiger Organe als ungeregelt. Inte-

17 BSG, Urt. vom 18.06.1968 – 3 RK 63/66, a. a. O., I. Orientierungssatz.

18 BSG, Urt. v. 19.03.2002 – B 1 KR 37/00 R, JuS 2003, 414–415, S. 414.

19 Zegers-Hochschild et al. (2009) Fertil Steril. 92(5):1520–1524, Glossary: die Infertilität wird als Krankheit des Reproduktionssystems definiert, bei der es innerhalb von mindestens zwölf Monaten zu keiner Schwangerschaft trotz ungeschützten Geschlechtsverkehrs kommt.

20 Bozzaro et al. (Fn. 2), S. 116.

21 Westermann & Alkatout (2020) Ethik Med. 32:125–139, S. 127 ff. und insb. ab S. 130 ff. auf den unerfüllten Kinderwunsch bezogen.

22 Westermann & Alkatout, (Fn. 21) S. 134, 136.

23 Vgl. Westermann & Alkatout (Fn. 21) S. 134 f., 137.

24 Hierzu zählen u. a. die Ursachen für die Absolute Uterine Factor Infertility: Uterusagenesie, Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom und Z. n. Hysterektomie.

25 Dies ähnlich darstellend: Brucker, zitiert im Rahmen der Pressemitteilung „Gesunde Kinder nach Gebärmuttertransplantation. Nach ersten Gebärmuttertransplantationen Deutschlands kommen in Tübingen gesunde Babys zur Welt, 23.05.2019, abgerufen am 29.07.2023 von: https://www.medizin.uni-tuebingen.de/de/das-klinikum/pressemitteilungen/167?press_str=.

26 Scholz & Middel (Fn. 9), Rn. 15.

27 Ähnlich: Reinert (2021) MedR. 39:444–452, S. 445.

28 Brucker et al. (2021) Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date. 15(3):203–218, S. 206.

29 Vgl. BT-Drs. 13/4355, S. 20, „letzte Möglichkeit“.

30 Brucker et al. (Fn. 28), 206.

31 BT-Drs. 13/4355, S. 20.

32 So auch: Brucker et al. (Fn. 28), S. 205.

33 Von knapp 330 Interessentinnen wurden nur dreizehn in das Uterustransplantationsprogramm der Uniklinik Tübingen aufgenommen: Brucker et al. (Fn. 28), S. 206.

34 Wie allgemein vorgesehen: BT-Drs. 13/4355, S. 20; bspw. Kriterien des Leidensdrucks: Dauer, Intensität, Begleitsymptome.

35 Scholz & Middel (Fn. 9), Rn. 15.

ressant ist aber, dass sie mit § 8b TPG eine zulässige Möglichkeit anerkennen, eine Uterustransplantation durchzuführen. Dies dann, wenn es sich entweder um eine Hysterektomie aufgrund medizinischer Notwendigkeit oder um ein experimentelles Therapieverfahren im Sinne eines Heilversuches handele. Nachdem bereits festgestellt worden ist, dass eine Lebendspende nach § 8 TPG zulässig ist, bleibt v. a. die Rolle (bspw. als Auffangtatbestand) eines der erwähnten potenziellen Zulässigkeitszenarien nach § 8b TPG noch unklar: die Hysterektomie aufgrund medizinischer Notwendigkeit. Eine Hysterektomie aufgrund einer medizinischen Notwendigkeit bei der Spenderin, woraufhin der noch funktionstüchtige Uterus direkt transplantiert werden soll. Wenn gleich dieses letzte Szenario nur schwer vorstellbar ist – sind Hysterektomien doch grundsätzlich nur bei Krankheiten oder Fehlbildungen den Uterus betreffend vorzunehmen – gibt es dennoch Ausnahmen: Descensus genitalis, intra- oder postpartale Blutung und angleichende Operationen bei Transgendern (Frau zu Mann)³⁶. Diese „besonderen Fälle“ die Uterustransplantation betreffend sind auch gerade aufgrund ihrer Rarität als solche einzustufen und entsprechend zu prüfen. Es zeigt sich jedenfalls, dass es bei diesen Fällen gerade nicht um eine „gezielte“ Uterustransplantation geht, sondern diese sich vielmehr „eröffnet“ aufgrund der vorangehenden Intervention, die v. a. auf die Behandlung eines anderen Umstandes der Spenderin abzielte. Hiermit wird sodann der Systematik des TPG Rechnung getragen: § 8 TPG ist auch für die Uterus-Lebendspende *lex generalis*; § 8b TPG *lex specialis* im erwähnten Sinne und mit Verdrängungscharakter hinsichtlich dieser besonderen Fälle.

36 Vgl. Jones et al. (2019) Uterine transplantation in transgender women. BJOG. 126(2):152–156, S. 155.

5. Die Zulässigkeit der Gebärmutter-Totenspende

Mit der Möglichkeit der Uterus-Totenspende ist ein *sui generis*-Bereich innerhalb der Transplantationsmedizin geschaffen worden und damit auch innerhalb des Transplantationsrechts zu schaffen, da die Uterus-Totenspende – mangels Vermittlungspflichtigkeit i. S. d. § 1a Nr. 2 TPG, aber trotz Allokationspflichtigkeit mangels ausreichender Ressourcen auf der einen, aber der nicht lebensrettenden, sondern den biografischen Wunsch erfüllenden und höchstpersönlichen Eigenschaften auf der anderen Seite – besondere Eigenheiten aufweist, die eine entsprechend abgewandelte Normierung rechtfertigen. Sprich, der Einschätzung der Bundesregierung³⁷ ist in der Hinsicht zu folgen, dass die Uterus-Totenspende unter den entsprechenden Voraussetzungen der im TPG vorgesehenen Vorschriften der Totenspende (insb. §§ 3, 4 TPG) ohne in § 1a Nr. 2 TPG aufgeführt zu sein – also auch unabhängig von § 9 Abs. 2 S. 3 i. V. m. § 12 Abs. 3 S. 1 TPG – zulässig ist, aber unter der Prämisse, dass eine spezielle, allein auf den Uterus bezogene Allokation stattfindet. Hierfür bedarf es einer klaren Regelung (bspw. in Form einer Richtlinie³⁸), die insbesondere umfasst, seit wann ein Leiden an der Infertilität besteht und dieses therapierelevant ist; hinzukommen müssen auf der einen Seite die bisherige Compliance der Patientin (die ohnehin Rückschlüsse auf die weitere Compliance gibt) und auf der anderen Seite wie sehr das Leiden die Patientin und ihren Alltag eingenommen hat. Schließlich wird eine besondere *sui generis*-Einwilligung für die Uterus-To-

37 BT-Drs. 19/16623, S. 3 f.

38 Vgl. BÄK, Richtlinien für die Wartelistenführung und die Organvermittlung gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG, abgerufen am 29.07.2023 von: <https://www.bundesaerztekammer.de/richtlinien/richtlinien/transplantationsmedizin/richtlinien-fuer-die-wartelistenuehrung-und-die-organvermittlung/>.

tenspende nötig, die ähnlich der engen Zustimmungslösung nur hierfür von der jeweiligen Spenderin *ante mortem* selbst erteilt werden kann und das Fortbestehen dieses Willens aufgrund des besonderen Charakters sowie zum Schutze des Selbstbestimmungsrechts *post mortem* zusätzlich von den nächsten Angehörigen bestätigt werden muss.³⁹

6. Die empfängergerichtete Gebärmutter-Totenspende

Die empfängergerichtete Totenspende meint, dass eine potenziell organspendende Person nicht bloß angeben kann, dass sie ihre Organe und Gewebe (oder nur bestimmte) spenden möchte, sondern auch an wen. Hierzu hat bereits eine umfassende Erörterung stattgefunden, die sodann zu dem Ergebnis gekommen ist, dass eine solche empfängergerichtete Totenspende zulässig sein muss.⁴⁰ Wenn dies also selbst für die eigentlich vermittlungspflichtigen Organe gilt, dann muss dies im Sinne eines Erstrecht-Schlusses auch für den prinzipiell nicht nach diesen Regeln vermittlungspflichtigen Uterus gelten. Vielmehr müsste entsprechende Aufklärung stattfinden, dass der Uterus mittlerweile (aus medizinischer Sicht) gespendet werden kann, sodass Betroffene eine Erklärung diesbezüglich überhaupt abgeben können. Sodann ist es mit Hinblick auf die ethisch-moralischen Aspekte der Uterustransplantation sogar zwingend, dass eine Empfängergerichtetheit gewährt wird; denn „gespaltene Mutterschaft“⁴¹ wird eher dann verhindert, wenn der Uterus nicht von irgendeiner fremden Tote stammt, sondern vielmehr dann, wenn es eine bekannte Tote, bspw. die Mutter (wobei dies ohnehin nur

39 S. hierzu schon Graef (2019) GesR 18(9):551–559, S. 557.

40 Graef (2020) RPG. 26(4):83–94.

41 BT-Drs. 13/4899, S. 82; zuvor schon: BT-Drs. 11/5460, S. 1, 7.

wenige Fälle umfasst, da der Uterus aus medizinischer Sicht nicht zu „alt“ bei der Übertragung sein sollte – „Menopause plus fünf Jahre“⁴²), ist. Gleiches gilt entsprechend auch für ein früheres Ableben anderer Familienmitglieder, die potenziell als Spenderinnen eines Uterus in Betracht kämen (bspw. Schwester). Trotz dieser ethisch-moralischen Bevorzugung der soeben beschriebenen Spenderinnen heißt dies nicht, dass eine nicht empfängergerichtete Uterus-Totenspende *per se* nicht zulässig sein soll. Vielmehr wird es wohl ohnehin logische Konsequenz sein, dass die Eintragung einer präferierten Bevorzugung Usus sein wird.

7. Gesamtergebnis

Die Uterus-Lebendspende i. R. d. derzeitigen TPG ist zulässig; die Uterus-Totenspende auch, bedarf allerdings der Aufklärung zwecks besonderer Spenderin-Einwilligung und der Etablierung eines speziellen Allokationssystems.

III. Ist die Gebärmuttertransplantation in Deutschland ethisch zulässig?

Im Jahre 2008 wurde die Uterustransplantation von dem Komitee der FIGO⁴³, das zuständig für die ethischen Aspekte von humaner Reproduktion und Frauengesundheit ist, noch als ethisch unangemessen angesehen:

„Given the lack of data on safety and the known hazards to live donors, the procedure is considered ethically inappropriate.“⁴⁴

42 Vgl. Brännström & Dahm-Kähler, Medical Work-Up of the Live Donor, in: Brännström, Uterus Transplantation, Cham: 2020, S. 83-87.

43 The FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) Committee for the Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health.

44 Milliez (2009) Int J Gynaecol Obstet. 106(3):270, S. 270.

Da die Uterustransplantation kein lebenserhaltender Eingriff sei, der besondere Risiken – für Mutter, Kind und Spenderin –⁴⁵ trage, können die Gründe, warum und schließlich dass eine Uterustransplantation überhaupt nötig sei, nicht überwogen werden. Hierzu zähle insbesondere, dass manchen Frauen eine Adoption oder Leihmutterchaft aus persönlichen, sozialen oder religiösen Gründen verboten sei; außerdem hätten Tierversuche gezeigt, dass Schwangerschaften nach Uterustransplantationen möglich seien.⁴⁶

Diese Versuchsreihen sollten allerdings zunächst an Primaten ausgereift sein, bevor schließlich zu „Versuchen“ an den Menschen übergegangen werden sollte. Kein sozialer oder politischer Druck solle dazu führen, dass Forschungsschritte übersprungen oder vernachlässigt werden, nur um den betroffenen Frauen vorzeitig eine Uterustransplantation anbieten zu können. Wahrscheinlich um Ausbeutungen und Organhandel von vornherein im Keim zu ersticken, sollten die Uteri nicht von jungen Frauen kommen, die ihren Kinderwunsch noch nicht abgeschlossen haben oder einen Uterus mit Verformungen (oder auch Fehlbildungen) haben.⁴⁷

Hiernach setzten sich wenig später Lefkowitz *et al.*⁴⁸ umfassend mit den ethischen Aspekten der Uterustransplantation auseinander und kamen auf einen *Consensus* – die sogenannten *Montreal Criteria for the Ethical Feasibility of Uterine Transplantation*.

In dem kurze Zeit später verfassten Update⁴⁹ wurden einige der Punkte des *Consensus* unter Einbezug des „Indi-

45 Vgl. u. a. auch: Kreß (2018) Gynäkologe. 51:627–632, S. 631.

46 Vgl. Milliez (Fn. 2) S. 270.

47 Vgl. ebd.

48 Lefkowitz *et al.* (2012) Transpl Int. 25(4):439–447.

49 Lefkowitz *et al.* (2013) Fertil Steril. 100(4):924-926, insb. S. 924 Table 1.

apolis consensus“⁵⁰ angepasst und teilweise ergänzt. Dabei zielte der neue *Consensus*⁵¹ v. a. darauf ab, klarzustellen, dass nur genetische Frauen, Empfängerinnen – also weder Transgender noch Cis-Männer⁵² – sein sollen; dies sei auch durch die erste von Moore⁵³ gemachte Bestimmung unterstützt, die erfordert, dass neuartige chirurgische Verfahren u. a. einen angemessenen Forschungshintergrund haben. Frauen, die sich „lediglich“ in ihrer weiblichen Integrität durch das Fehlen eines Uterus eingeschränkt fühlen, sollen von der Möglichkeit der Uterustransplantation ausgenommen werden; sie müssten lebenslang eine Medikation zur Immunsuppression einnehmen – ohne dabei die Funktion des Uterus für eine Schwangerschaft tatsächlich zu nutzen –, weswegen die Patientenautonomie hier deutlich dem Nichtschadensprinzip⁵⁴ unterliege. Vielmehr soll diesen eine psychologische Therapie angeboten werden.⁵⁵

Bei den Frauen, die als Spenderinnen in Frage kommen, befinden sich sodann die ethischen Fallstricke eine Stufe weiter verschoben. Dabei kommt es bei der Uterus-Lebendspende v. a. zum Konflikt von

50 Del Priore *et al.* (2013) Hum Reprod. 28:288–291, insb. S. 290, hierbei werden vorrangig die medizinischen Hintergründe und Möglichkeiten beleuchtet, während man sich i. R. d. ethischen Debatte v. a. zwischen den Prinzipien von Beauchamp & Childress, Principles of Biomedical Ethics, 7. Auflage, New York 2013, S. 13 sowie Moore (Fn. 11) wägt und größtenteils lediglich klarstellt, dass diese zu berücksichtigen sind, schließlich wird die Wichtigkeit verschiedener Forschungsvorhaben erläutert und empfohlen.

51 Vgl. Lefkowitz *et al.* (Fn. 7), S. 924-926.

52 Zur Erklärung der Begrifflichkeiten: Aultman (2014) TSQ Transgender Studies Quarterly. 1(1-2):61–62, hier: S. 61.

53 Vgl. Moore (2000) Arch Surg. 135:14–16.

54 Die vier ethischen Prinzipien nach: Beauchamp & Childress (Fn. 8), S. 13; siehe für eine ausführliche Auseinandersetzung mit den Prinzipien auf die Uterustransplantation bezogen: Bozzaro *et al.* (Fn. 2), insb. ab S. 118, sowie: Vgl. Ngaage *et al.* (2020) Transpl Int. 33:260–269.

55 Vgl. Müller (2009) Am J Bioethics. 9:36–43.

Nichtschadens- und Autonomieprinzip⁵⁶. Zwar spricht die Autonomie einer jeden Patientin dafür, auch einen Eingriff ohne unmittelbaren medizinischen Zweck für sie selbst vornehmen zu lassen.⁵⁷ Die Risiken und möglichen Komplikationen erhöhen allerdings das Gewicht der Waage auf der Nichtschadensprinzip-Seite immens. Solange diese weiterhin so umfangreich und vielzählig⁵⁸ bleiben, halten einige selbst nach den ersten Lebendgeburten nach Uterus-Lebendspende an der ehemaligen Meinung der FIGO fest, nach der die Uterus-Lebendspende (noch) nicht ethisch vertretbar ist.⁵⁹ Vielmehr soll die Uterus-Totenspende vorzuziehen sein,⁶⁰ da für die Spenderin kein Schaden entstehe und somit das Wohltätigkeitsprinzip diese Prozedur rechtfertige.⁶¹ Es komme dann lediglich auf die i. R. d. Autonomie zuvor getroffenen Einwilligung oder der mutmaßlichen Einwilligung der Angehörigen zur Spende an.⁶² Da aber die meisten noch nichts von der Möglichkeit einer Uterusspende wissen (können), hängt diese Einwilligung dann von den Angehörigen ab. Da diese aber zum jetzigen Zeitpunkt genauso wenig über die Uterustransplan-

tation wissen (können), soll dieses Vorgehen (noch) abzulehnen sein.⁶³ Sollte sich aber herausstellen, dass es überhaupt nicht genügend Uteri durch Totenspende gibt und die Uterus-Lebendspende deutlich wirksamer ist als die Uterus-Totenspende,⁶⁴ dann sollte die Uterus-Lebendspende vorzuziehen sein. *Vice versa*: Sollte sich die Uterus-Totenspende gleichwertig zur Uterus-Lebendspende herausstellen und genügend Uteri hierdurch bereitgestellt werden könnten,⁶⁵ dann wäre die Uterus-Lebendspende obsolet.⁶⁶ Im Moment wird noch vorgeschlagen beide Formen anzubieten, um mehr Spenderinnen und eine bessere Lernkurve zu erhalten.⁶⁷ Allerdings seien die *Montreal Criteria* dynamisch und je nach Forschungsstand und -entwicklung jederzeit weiter anpassbar.⁶⁸

63 Ebenso: Vgl. *Bruno & Arora* (Fn. 14), S. 4; *Woessner et al.* (2015) *Medicolegal and Bioethics*. 5:81–88, S. 85, meinen sogar, dass die alleinige Einwilligung durch Angehörige diesbezüglich nicht angemessen sein soll.

64 Bisher wurden wohl nur im unteren zweistelligen Bereich Uterus-Totenspenden durchgeführt: laut *Ricci et al.* (Fn. 16), S. 503 f. *Table 1*, 10; *Malasevskaia & Al-Awadhi* (Fn. 16), S. 11 *Table 1* geben sogar 18 an; *Liu et al.* (Fn. 16), S. 363 mit *Figure 2*, sprechen von zwölf und meinen, dass China die Uterus-Nachfrage bedienen könne.

65 Diesen Gedanken ablehnend und bereits jetzt ein Allokationssystem vorschlagend: Vgl. *Bruno & Arora* (Fn. 14), S. 9; in Frankreich gibt es hochgerechnet ca. 30.000 Frauen mit absoluter uterinerer Infertilität, aber nur ca. 200 Totenspendeinnen unter 50 Jahren bzw. nur ca. 100 unter 40 Jahren: *Lavoué et al.* (2017) *Transplantation*. 101(2):267–273, S. 269.

66 Vgl. *Müller*, Eine ethische Auseinandersetzung mit Bedingungen für die postmortal und lebend erfolgende Spende eines Uterus vor dem Hintergrund der Montreal Criteria for the Ethical Feasibility of Uterine Transplantation und aktueller Entwicklungen im Bereich der Uterustransplantation, Mainz 2020, S. 81; *Williams* (Fn. 17), S. 424.

67 Vgl. *Lavoué et al.* (Fn. 23), S. 263; zustimmend *Brucker*, pers. Gespräch: die Nachfrage kann ihrer Meinung nach nicht allein durch Lebendspenden gedeckt werden, sodass für sie die bisher noch nicht in Deutschland vorgenommene Uterus-Totenspende interessant und wichtig sei.

68 Vgl. *Lefkowitz et al.* (Fn. 7), 924 f.

Schnell wurde darauf aufmerksam gemacht,⁶⁹ dass die Uterustransplantation besonders in Entwicklungsländern, in denen gerade auch die grundlegende medizinische Versorgung rückständig ist, dazu führen könnte, dass diese Möglichkeit missbraucht wird. In Ländern wie Pakistan bspw. ist der Druck, Kinder zu kriegen, extrem hoch, die Vorkehrungen gegen illegalen Organhandel aber geringer, Adoption und Leihmutterchaft sind nicht akzeptiert und eine adäquate Aufklärung⁷⁰ der potenziellen Beteiligten nur eingeschränkt möglich, sodass die *Montreal Criteria* schon gar nicht erfüllt werden könnten.⁷¹ Dementsprechend wurde schon damals die kritische Frage gestellt, ob die Uterustransplantation und deren Technologie überhaupt „erfunden“ bzw. etabliert werden sollte.⁷² Auch heute noch – nachdem es mittlerweile sowohl erfolgreiche Uterustransplantationen nach Lebend- als auch Totenspende gibt – stellt sich die grundlegende Frage:

Ist die Uterustransplantation ein Luxusproblem? Ist sie eine weitere medizinische Erfindung im Sinne des *disease mongering*⁷³?

Hierfür ist wichtig, die derzeitige Situation der Uterustransplantation (weltweit) zunächst einmal in die entsprechende Phase des chirurgischen Innovationsprozesses einzuordnen. Dieser Einordnung dient das sogenannte IDEAL-Modell⁷⁴

69 Vgl. *Mumtaz & Levay* (2012) *J Clinic Res Bioeth.* S1-004:1–5, insb. S. 4.

70 *Krause* (2019) *Ethik Med.* 31:131–141, S. 135, stellt dies grundsätzlich für alle Patientinnen i. R. d. aufgrund derer besonderen Vulnerabilität in Frage.

71 Vgl. *Mumtaz & Levay* (Fn. 27), S. 1 f.

72 Vgl. *Mumtaz & Levay* (Fn. 27), S. 4.

73 Zum Begriff: vgl. *Payer*, *Disease-mongers: how doctors, drug companies, and insurers are making you feel sick*, 1. Auflage, New Jersey 1992; dies ebenfalls bzgl. Uterustransplantation schon aufwerfend: *Krebs* (Fn. 3), S. 630.

74 Vgl. *McCulloch et al.* (2009) *Lancet*. 374(9695):1105–1112.

56 Vgl. *Bruno & Arora* (2018) *Am J Bioeth.* 18(7):6–15, S. 7; *Lefkowitz et al.* (2013) *Fertil Steril.* 100(4):924–926, 925; *Lefkowitz et al.* (Fn. 6), S. 445 *Figure 3*, S. 446.

57 Vgl. *Bruno & Arora* (Fn. 14), S. 7.

58 Vgl. nur die Zusammenstellung von: *Ricci et al.* (2021) *JMIG*. 28(3):502–512, S. 503 f. *Table 1*, *Malasevskaia & Al-Awadhi* (2021) *Cureus*. 13(1):e12772, S. 3 f. mit *Figure 2*, oder *Liu et al.* (2020) *J Obstet Gynaecol Res.* 46:357–368, S. 361 *Table 1*.

59 Vgl. *Williams* (2016) *Bioethics*. 30(6):415–424, S. 424; in Abhängigkeit von gewissen Voraussetzungen, wie bspw. die umfangreiche Aufklärung, soll die Lebendspende gerechtfertigt sein: Vgl. *O'Donovan et al.* (2019) *British medical bulletin*. 131(1):19–28, 23.

60 Vgl. *Flynn Ramji*, N. (2019) *IJFAB*. 12(1):1–23, S. 3; *Nair et al.* (2008) *N Y Acad Sci.* 1127:83–91, S. 86.

61 Vgl. *Bruno & Arora* (Fn. 14), S. 4.

62 In einer New Yorker Studie wurde nur in 6% (9 von 150) der untersuchten und für die Uterustransplantation verfügbaren Fälle eine Einwilligung abgegeben: *Del Priore et al.* (Fn. 8), S. 103.

(*Idea/Innovation, Development, Exploration, Assessment, Long-term study*).

Die Uterus-Lebendspende befindet sich derzeit im Übergang von Phase 2a (Entwicklungsphase) zu Phase 2b (Erkundungsphase)⁷⁵. Sie wird von Chirurginnen und Chirurgen in verschiedenen klinischen Zentren angewendet⁷⁶, nachdem die Prozedur weitgehend beschrieben und die technischen Hauptaspekte ausgearbeitet worden sind; die Patientinnen werden auf einige Hundert⁷⁷ ausgeweitet und jeder einzelne Fall systematisch im Rahmen einer unkontrollierten Studie in einer prospektiven Forschungsdatenbank dokumentiert. Die Uterus-Totenspende befindet sich hingegen erst ziemlich am Anfang (Phase 1, ggf. mittlerweile Phase 2a)⁷⁸.

Das heißt, dass es sich ohnehin noch nicht um eine etablierte neue chirurgische Prozedur handelt; die Frage ist also vielmehr: sollte sich die Uterustransplantation als Routineverfahren bei absoluter uteriner Infertilität etablieren? Hierfür spielen aus ethischer Sicht sicherlich die erweiterten *Montreal Criteria* eine herausragende Rolle. Hinzukommt auch, dass Forderungen laut werden, mit-

tels Uterustransplantation eigene reproduktive Rechte auszuüben und damit zur Vervollkommnung als aktive(r) sowie verantwortungsvolle(r) reproduktive(r) Bürgerin bzw. Bürger zu gelangen.⁷⁹ Dennoch ist das Problem der Entwicklungsländer bzgl. des Drucks auf die Spenderin auch in Industrieländern nicht zu verkennen: familiärer oder sozialer Druck⁸⁰ kann dazu führen, dass eine Uterusspende als Wohltat gegenüber der Empfängerin vorgenommen wird und das Einverständnis der Spenderin hierfür aber rechtlich nicht zu beanstanden ist, da ja gerade von Seiten der die Uterustransplantation vornehmenden Institution und deren Personal (insb. den Ärztinnen und Ärzten) kein Druck ausgeübt worden ist.⁸¹ Dies kann sich auch in einem „rewarded gifting“⁸² ausdrücken – für das gespendete Organ bekommt die Spenderin (als Mutter nicht nur ein Enkelkind) einen materiellen Gegenwert. Dass dies unter Fremden höchst fragwürdig in legaler und ethischer Sicht ist, scheint klar. Doch auch innerhalb der Familie kann dies – je nach Ausmaß (des *rewarded gifts*) – problematisch sein. Je nach Ausweitung könnte dies dazu führen, dass mit allen Mitteln um des Kindeswunsches Willen versucht wird, eine Spenderin zu

„rekrutieren“. Ähnliches könnte passieren, wenn bei einer Hirntoten die Angehörigen über die potenzielle Totenspende mit Uterusspende entscheiden müssten. Dennoch fallen bei der Totenspende die bei der Lebendspende so problematischen Risiken und möglichen Komplikationen für die Spenderin weg; es kommt hier also hauptsächlich auf die Zustimmung zur Uterusspende an. Diese sollte vor dem Tod abgegeben worden sein – denn beim Uterus handelt es sich um ein sensibles, nicht lebensrettendes Organ, das dann nach dem Tod der Frau nochmal im Körper einer anderen neues Leben gebären soll.⁸³ Dann lastet der medizinische und psychische (Erfolgs-)Druck alleine auf der Empfängerin; wenngleich noch nicht absehbar ist, was es für das Kind bedeuten könnte, aus einem fremden von einer Toten stammenden Uterus geboren worden zu sein. Sollte sich die Uterus-Totenspende aber als gleichwertig zur Uterus-Lebendspende herausstellen, ist sie dennoch zu bevorzugen.⁸⁴

Nach alledem stellt sich die zentrale Frage anders: Sollte die Gebärmuttertransplantation in Deutschland zulässig sein?

Nach hier vertretener Ansicht: Ja.

IV. Ausblick

Bereits 2018 wurde der Antrag⁸⁵ gestellt, altruistische Organlebendspenden, wozu insb. die seit Langem in der Diskussion stehende Cross-Over-Spende steht, zu erlauben. Dieser Antrag wurde auch in der darauffolgenden wissenschaftlichen

75 Die Uterustransplantation bereits 2017 als in Phase 2a angesehen: *Akouri et al.* (2017) *Middle East Fertil Soc J.* 22(3):163–169, S. 164; *Lavoué et al.* (Fn. 23), S. 269, *Table 1*.

76 Hierunter u. a. nach den erfolgreichen ersten Uterustransplantationen in Schweden: Deutschland, Amerika, China und Indien, vgl. die übersichtliche Darstellung auf der Weltkarte: *Liu et al.* (Fn. 16), S. 363, *Figure 2* oder auch tabellarisch: *Ricci et al.* (Fn. 16), S. 503 f. *Table 1*.

77 Mitte 2019 sollen es etwa 60 Uterustransplantationen gewesen sein: Vgl. *Marcickiewicz & Brännström*, *Surgical Technique in Preparation of Recipient*, in: *Brännström*, *Uterus Transplantation*, Cham 2020, S. 130; dies bestätigend: *Ricci et al.* (Fn. 16), S. 502 ff. mit *Table 1*; 65 Uterustransplantationen soll es nach *Malasevskaia & Al-Awadhi* (Fn. 16), S. 11 *Table 1* gewesen sein; *Liu et al.* (Fn. 16), S. 357, 366 bzw. 360 *Table 1*, berichten von etwa 70 vorgenommenen, aber bisher nur 43 publizierten Uterustransplantationen; laut ISUTx, SOTA webinar, tatsächlich in etwa 70 Fälle, dies bestätigend: *Brännström*, *Introduction: Uterus Transplantation*, in: *Brännström*, *Uterus Transplantation*, Cham 2020, S. 7.

78 Vgl. *Lavoué et al.* (Fn. 23), S. 272; *Liu et al.* (Fn. 16), S. 364.

79 Vgl. *Kroløkke & Petersen*, *Keeping it in the Family*, in: *Brännström*, *Uterus Transplantation*, Cham 2020, S. 194; die reproduktiven Rechte und das Potenzial im Kontext der Empfängerausweitung der Uterustransplantation anerkennend schon: Vgl. *Lefkowitz et al.* (Fn. 7), S. 924.

80 Vgl. hierzu auch: *Taneja et al.* (2019) *Sci Eng Ethics.* 25(2):635–642, S. 638; Nationale Ethikkommission im Bereich der Humanmedizin NEK (Schweiz), Präsidentin: *Büchler*, *Das Verfahren der Uterustransplantation – ethische Erwägungen*, Stellungnahme Nr. 29/2018, Bern, 23. März 2018, S. 12.

81 Vgl. *Dickens* (2016) *Int J Gynaecol Obstet.* 133(1):125–128, S. 126, auf die Lebendspende bezogen.

82 Vgl. *Daar et al.*, *Reimbursement, ‘rewarded gifting’ financial incentives and commercialism in living organ donation*, in: *Collins, Dubernard, Land, Persijn*, *Procurement, Preservation and Allocation of Vascularized Organs*, Dordrecht 1997, S. 301–316.

83 So auch: *Kreß* (2016) *MedR.* 34:242–247, S. 245 f.

84 So auch: *Müller* (Fn. 24), S. 81; vgl. *Peters et al.* (2020) *Hum Reprod Open.* 2020(2):hoz032, 1–9, S. 6; *Gomel* (2019) *Uterine Transplantation. Climacteric.* 22(2):117–121, S. 120; *Williams* (Fn. 17), S. 424.

85 BT-Drs. 19/5673, mit entsprechendem Gesetzesvorschlag auf S. 2 f.

Stellungnahme⁸⁶ befürwortet. Dabei wird sogar empfohlen über die Cross-Over-Spende hinaus, deren Ermöglichung aufgrund der Erfahrungen aus anderen Ländern⁸⁷ am dringendsten und am wenigsten kontrovers erscheine, die Ketten-Spende sowie bspw. Nierentausch⁸⁸ zu erlauben.⁸⁹ Bis heute wurde allerdings kein entsprechender rechtlicher Rahmen geschaffen. Dabei könnten dadurch nicht nur die Organspenden im Gesamten, sondern wohl im Speziellen auch die Gebärmuttertransplantationen gesteigert werden⁹⁰. Es gilt folglich, dieses immense Potenzial nicht bloß zur Kenntnis zu nehmen, sondern endlich auch zur angemessenen Wahrnehmung des Auftrags zur

Förderung der Organspendebereitschaft (§ 1 Abs. 1 S. 1 TPG) zu nutzen, indem benötigte gesetzliche Normierungen oder Anpassungen vorgenommen werden.

Bei all dem Potenzial, das die Uterustransplantation mit sich bringt, ist es äußerst bedauerlich, dass die Bundesregierung bislang, wo sie doch keinen gesetzgeberischen Handlungsbedarf sieht, keine Förderung von Forschungsvorhaben beabsichtigt.⁹¹

Ändern könnte sich diese Einstellung aber möglicherweise im Jahr 2024, wenn insbesondere der Abschlussbericht der Arbeitsgruppe zwei der Kommission zur reproduktiven Selbstbestimmung und Fortpflanzungsmedizin vorliegt – dieser soll nämlich Möglichkeiten zur Legalisierung der Eizellspende und – für die Zukunft der Uterustransplantation viel wichtiger – der altruistischen Leihmutterchaft enthalten.⁹² Zur Frage der Legalisierung der Leihmutterchaft stellte bereits 2019 *Gomel*⁹³ die zutreffende Frage, ob es denn für die potenzielle Spenderin nicht praktischer und weniger belastend wäre, wenn sie statt der Spende die Schwangerschaft austragen würde. Die Leihmutterchaft und die Uterustransplantation als gleichwertige Optionen nebeneinander anzubie-

ten,⁹⁴ würde dem persönlichen und damit v. a. sexuellen Selbstbestimmungsrecht hinsichtlich der Verwirklichung biografischer Wünsche sowie der Wahrnehmung bzw. Erfüllung reproduktionsmedizinischer Rechte⁹⁵ Rechnung tragen. Allerdings wäre die Uterustransplantation dann nicht mehr *ultima ratio*, die das Kind austragende Frau nach deutschem Recht zunächst Mutter und eine mögliche gespaltene Mutterschaft⁹⁶ würde nicht verhindert, dem optimalen Kindeswohl damit nicht gedient. Dementsprechend halte ich an meiner Meinung⁹⁷, von einer Legalisierung der Leihmutterchaft in Deutschland abzusehen, fest. Bleiben wir gespannt, wie der Abschlussbericht hierzu ausfallen wird.

Autor:

Ass. iur. Dr. med. Philipp Graef (LL.M.)

Holzbronner Str. 55

75365 Calw-Stammheim

graef.philipp@googlemail.com

86 Kübler & Ockenfels, Stellungnahme zum Antrag „Chancen von altruistischen Organlebenspenden nutzen – Spenden erleichtern“ (Drucksache 19/5673), Berlin und Köln: 2019, Deutscher Bundestag, Ausschuss für Gesundheit, Ausschussdrucksache 19(14)0056(13) gel. ESV zur öAnh am 30.01.2019, abgerufen am 29.07.2023 von: https://www.bundestag.de/resource/blob/589678/01ca576ae0be138bf0cb-c7b692387b05/19_14_0056-13_esv-prof--dr--ockenfels_organspende-data.pdf.

87 In der Schweiz bspw. in Art. 6 Abs. 2 lit. d. TPG aufgeführt; s. zusätzlich die Überkreuz-Lebenspende-Verordnung.

88 S. hierzu auch: *Fink & Kurz*, Nieren-Tausch kann Leben retten, IREF (20.06.2018), abgerufen am 29.07.2023 von: <https://fabian-kurz.com/iref-nieren-tausch-kann-leben-retten-mit-dr-alexander-fink/> sowie: *Sack*, 60 Lives, 30 Kidneys, All Linked, The New York Times (18.02.2012), abgerufen am 14.09.2021 von: <https://www.nytimes.com/2012/02/19/health/lives-forever-linked-through-kidney-transplant-chain-124.html>.

89 Kübler & Ockenfels (Fn. 44), S. 12 f.

90 So *Brucker*, pers. Gespräch, die viele Anfragen bzgl. altruistischer Gebärmutterpenden erhalten hat und meint, dass damit der Bedarf viel besser gedeckt werden könnte.

91 BT-Drs. 19/16623, S. 4.

92 Abgerufen am 14.09.2023 von: <https://www.bmfsfj.de/bmfsfj/aktuelles/alle-meldungen/sachverstaendigenkommission-nimmt-arbeit-auf-223464>.

93 Vgl. *Gomel* (2019) Uterine Transplantation. *Climacteric*. 22(2):117–121, S. 117.

94 Dies befürwortend: *Brucker*, pers. Gespräch.

95 Hierzu vgl. *Kroløkke & Petersen*, Keeping it in the Family: Debating the Bio-intimacy of Uterine Transplants and Commercial Surrogacy, in: *Shaw*, *Bioethics Beyond Altruism. Donating and Transforming Human Biological Materials*, Cham 2017, S. 194.

96 BT-Drucks. 11/5460, S. 6 f.

97 *Graef* (2019) *GesR*. 18(9):551–559, S. 558.

Keine Erlaubnis für den Erwerb des Betäubungsmittels Natrium-Pentobarbital zum Zweck der Selbsttötung

Die im Betäubungsmittelgesetz (BtMG) vorgesehene Versagung einer Erlaubnis für den Erwerb von Natrium-Pentobarbital zur Selbsttötung ist angesichts der Möglichkeiten, das eigene Leben medizinisch begleitet mit anderen Mitteln zu beenden, mit dem durch das Grundgesetz geschützten Recht auf selbstbestimmtes Sterben vereinbar. Das hat das Bundesverwaltungsgericht in Leipzig entschieden.

Die Kläger leiden an schweren Erkrankungen. Ihre Anträge auf Erteilung einer Erlaubnis für den Erwerb von Natrium-Pentobarbital zum Zweck der Selbsttötung lehnte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte ab. Die dagegen gerichteten Klagen hatten in den Vorinstanzen keinen Erfolg.

Das Bundesverwaltungsgericht hat die Revisionen der Kläger zurückgewiesen. Das Berufungsgericht hat im Einklang mit Bundesrecht entschieden, dass die beantragte Erlaubnis gemäß § 5 Abs. 1 Nr. 6 BtMG zu versagen ist. Der Erwerb von Natrium-Pentobarbital zur Selbsttötung ist grundsätzlich nicht mit dem Zweck des Gesetzes vereinbar, die notwendige medizinische Versorgung der Bevölkerung sicherzustellen. Medizinische Versorgung im Sinne der Vorschrift meint die Anwendung eines Betäubungsmittels zur Heilung oder Linderung von Krankheiten oder krankhaften Beschwerden. Eine solche therapeutische Zielrichtung hat die Beendigung des eigenen Lebens grundsätzlich nicht.

Die Versagung der Erlaubnis verletzt die Kläger nicht in ihren Grundrechten.

Zwar greift der Erlaubnisvorbehalt für den Erwerb von Betäubungsmitteln (§ 3 Abs. 1 Nr. 1 BtMG) in Verbindung mit der zwingenden Versagung einer solchen Erlaubnis für den Erwerb zum Zweck der Selbsttötung (§ 5 Abs. 1 Nr. 6 BtMG) in das durch Art. 2 Abs. 1 in Verbindung mit Art. 1 Abs. 1 GG gewährleistete Recht des Einzelnen ein, selbstbestimmt die Entscheidung zu treffen, sein Leben eigenhändig bewusst und gewollt zu beenden. Dieses Recht ist, wie das Bundesverfassungsgericht durch Urteil vom 26. Februar 2020 (2 BvR 2347/15 u. a.) entschieden hat, nicht auf schwere oder unheilbare Krankheitszustände oder bestimmte Lebens- und Krankheitsphasen beschränkt und bedarf keiner Begründung oder Rechtfertigung. Im Ausgangspunkt geschützt ist damit nicht nur die Freiheit des Einzelnen, selbstbestimmt zu entscheiden, ob er sein Leben beenden möchte, sondern auch, wann und wie das geschehen soll. § 3 Abs. 1 Nr. 1 i. V. m.

§ 5 Abs. 1 Nr. 6 BtMG schränkt diese Freiheit ein. Menschen, die freiverantwortlich entschieden haben, sich mithilfe von Natrium-Pentobarbital töten zu wollen, können ihren Entschluss ohne Zugang zu diesem Betäubungsmittel nicht in der gewünschten Weise umsetzen.

Der Grundrechtseingriff ist aber gerechtfertigt. Das Betäubungsmittelgesetz verfolgt mit dem generellen Verbot, Betäubungsmittel zum Zweck der Selbsttötung zu erwerben, u. a. das legitime Ziel, Miss- und Fehlgebrauch von tödlich wirkenden Betäubungsmitteln zu verhindern. Die Verbotsregelung ist zur Erreichung dieses Ziels geeignet und erforderlich. Sie ist auch angemessen, weil der mit ihr verfolgte Zweck und die zu erwartende Zweckerreichung nicht außer Verhältnis

zu der Schwere des Grundrechtseingriffs stehen; für Menschen, die selbstbestimmt entschieden haben, ihr Leben beenden zu wollen, gibt es andere zumutbare Möglichkeiten zur Verwirklichung ihres Sterbewunsches.

Nach den für das Revisionsverfahren verbindlichen Feststellungen des Oberverwaltungsgerichts besteht für Sterbewillige die realistische Möglichkeit, über eine Ärztin oder einen Arzt Zugang zu (verschreibungspflichtigen) Arzneimitteln zu erhalten, mit denen eine Selbsttötung durchgeführt werden kann. Diese Alternativen sind für die Sterbewilligen mit Belastungen verbunden. Sie müssen eine ärztliche Person finden, die bereit ist, die notwendige pharmakologische und medizinische Unterstützung zu leisten. Sie können sich bei der Suche allerdings helfen lassen. Nachdem das Bundesverfassungsgericht mit Urteil vom 26. Februar 2020 das in § 217 StGB normierte Verbot der geschäftsmäßigen Förderung der Selbsttötung für nichtig erklärt hat, haben – wie das Oberverwaltungsgericht festgestellt hat – mehrere Organisationen die Vermittlung von zur Suizidhilfe bereiten Ärzten wiederaufgenommen. Erschwernisse für die Sterbewilligen ergeben sich außerdem bei der oralen Anwendung der Arzneimittel, weil eine größere Menge eingenommen werden muss als bei der Lebensbeendigung mit Natrium-Pentobarbital. Das kann für Sterbewillige mit Schluckbeschwerden schwierig sein und erhöht das Risiko von Komplikationen. Es besteht auch die Möglichkeit, ein Arzneimittel intravenös einzusetzen, das hinsichtlich Wirkweise und Risiken keine wesentlichen Unterschiede zu Natrium-Pentobarbital aufweist. Das erfordert aber eine fachkundige medizinische Begleitung und belastet damit Sterbewillige, die – wie die Kläger – eine solche

AUS DER RECHTSPRECHUNG

Begleitung nicht wünschen. Diesen Belastungen der Sterbewilligen stehen wichtige Gemeinwohlbelange gegenüber, die durch die Nichteröffnung des Zugangs zu Natrium-Pentobarbital geschützt werden. Die Gefahren für Leben und Gesundheit der Bevölkerung durch Miss- oder Fehlgebrauch des Mittels sind angesichts seiner tödlichen Wirkung und der einfachen Anwendbarkeit besonders groß und wiegen schwer. Diese besonderen Gefahren sind die Kehrseite der dargelegten Vorzüge des Mittels für die Sterbewilligen.

In der Abwägung stehen die mit dem fehlenden Zugang zu Natrium-Pentobarbital verbundenen Belastungen für Sterbewillige, die selbstbestimmt entschieden haben, ihr Leben beenden zu wollen, nicht außer Verhältnis zu dem dadurch erreichbaren Rechtsgüterschutz. Dem Gesetzgeber kommt bei der Gewichtung der Gefahren des Betäubungsmittelverkehrs und der Ausgestaltung des Schutzkonzepts zur Verhinderung von Miss- und Fehlgebrauch ein Spielraum zu. Dessen Grenzen sind mit dem Verbot des Erwerbs von Natrium-Pentobarbital zur Selbsttötung nicht überschritten. Die Einschränkung der Selbstbestimmung bei der Wahl des Mittels hat zwar Gewicht; es geht um die Gestaltung des eigenen Lebensendes. Die Gefahren, die durch den Erwerb von Natrium-Pentobarbital und die Aufbewahrung des Mittels durch die Sterbewilligen entstehen können, sind jedoch groß. Angesichts dieser Gefahren und der bestehenden Alternativen zum Einsatz des gewünschten Mittels ist es nicht zu beanstanden, dass das Gesetz seinen Erwerb zum Zwecke der Selbsttötung nicht zulässt.

Schließlich ergibt sich ein Anspruch auf die beantragte Erwerbserlaubnis auch nicht ausnahmsweise unter dem Gesichtspunkt einer extremen Notlage im Sinne des Urteils des Bundesverwaltungsgerichts vom 2. März 2017 (BVerwG 3 C 19.15). Die Voraussetzungen einer solchen Notlage liegen bei den Klägern schon deshalb nicht vor, weil eine zumutbare Alternative zur Selbsttötung mit Natrium-Pentobarbital nach den verbindlichen Feststellungen des Oberverwaltungsgerichts auch für sie besteht. Sollte für einen der Kläger aufgrund seiner krankheitsbedingten Schluckbeschwerden nur ein intravenös anwendbares Arzneimittel in Betracht kommen, ergibt sich nichts Anderes. Das Oberverwaltungsgericht hat dargelegt, dass dieser vom Schultergürtel abwärts gelähmte Kläger das Mittel mithilfe eines Infusionsautomaten anwenden könnte, den er selbst steuert.

**Urteil vom 07.11.2023,
Az.: BVerwG 3 C 8.22**

Bahnsurfender Schüler unfallversichert

Ein Schüler ist in der Schülerunfallversicherung versichert, wenn er beim Bahnsurfen auf dem Heimweg von der Schule einen Stromschlag erleidet. Dies hat der 2. Senat des Bundessozialgerichts entschieden.

Der damals knapp 16jährige Kläger war Gymnasiast und bestieg nach Schulende den Regionalexpress, um nach Hause zu fahren. Während der Fahrt öffnete er die verschlossene Durchgangstür des letzten Waggons mit einem mitgeführten Vierkantschlüssel und stieg auf die dahinterliegende, den Zug schiebende Lok. Auf dem Dach erlitt er einen Starkstromschlag aus der Oberleitung und stürzte brennend von der Lok. Er überlebte schwer verletzt

und zog sich unter anderem hochgradige Verbrennungen zu.

Das Bundessozialgericht hat einen Wegeunfall festgestellt und damit anders als die Vorinstanz Versicherungsschutz des Klägers in der Schülerunfallversicherung bestätigt. Schüler sind bei spielerischen Betätigungen im Rahmen schülergruppenspezifischer Prozesse unfallversichert. Auch im Falle des Klägers ging es darum, im befreundeten Schülerkreis „cool“ zu sein. Die von ihm selbstgeschaffene Gefahr schließt den Unfallversicherungsschutz nicht aus. Mit seinen erfolgreichen Surfaktionen in der Vergangenheit hat der Kläger vielmehr eine Sorglosigkeit erworben, die zu einer massiven alterstypischen Selbstüberschätzung führte und ihn darauf vertrauen ließ, es werde weiterhin alles gut gehen.

Entgegen der Vorinstanz bieten gute Schulzeugnisse insoweit auch bei hohem Risiko keinen Schutz vor alterstypischer Selbstüberschätzung. Weder hat schließlich die räumliche Entfernung von den anderen Schülern die Gruppendynamik entfallen lassen noch der Aufstieg auf die Lok den unmittelbaren Heimweg mit dem Regionalexpress unterbrochen oder sonst gelöst.

**Entscheidung vom 30.03.2023,
Az.: B 2 U 3/21 R**