

Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung (Band 38)
Andreas Storm (Herausgeber)

AMNOG-Report 2022

Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung (Band 38)

AMNOG-Report 2022

Orphan Drugs – Erstattungs- und Versorgungsherausforderungen

Herausgeber:

Andreas Storm, Vorsitzender des Vorstandes der DAK-Gesundheit
Nagelsweg 27–31, D-20097 Hamburg

Autoren:

Manuel Batram, Dr. Julian Witte (Vandage GmbH)
Prof. Dr. Wolfgang Greiner, Daniel Gensorowsky (Universität Bielefeld)

Mit Beiträgen von:

Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig	Dr. Detlev Parow
Han Steutel	Michael Weidlich

Unter Mitarbeit von:

Dr. Cordula Riederer (DAK-Gesundheit)
Dr. Felix Schönfeldt (DAK-Gesundheit)

Bibliografische Informationen der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© 2022 medhochzwei Verlag GmbH, Heidelberg
www.medhochzwei-verlag.de



ISBN 978-3-86216-859-0

Dieses Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Druck: mediaprint solutions GmbH, Paderborn
Titelbilder: Foto links ©istockphoto.com/jacoblund; Foto rechts: © istockphoto.com/Andrey Popov
Titelbildgestaltung: Natalia Degenhardt
Printed in Germany

Vorwort

Das Arzneimittelneuordnungsgesetz (AMNOG) regelt in Deutschland seit 2011 die Nutzenbewertung von Arzneimitteln, welche sich an die Zulassung anschließt. Das Ergebnis dieser Nutzenbewertung bildet die Grundlage für die Preisverhandlung mit dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und hat somit großen Einfluss auf den Preis, der ein Jahr nach Markteinführung für ein neues Arzneimittel durch die gesetzlichen Krankenkassen bezahlt wird.

Bis Ende 2020 wurden 291 Arzneimittel in 527 Verfahren einer frühen Nutzenbewertung unterzogen; in 58 % aller Verfahren konnte dabei ein Zusatznutzen belegt werden. Im Rahmen des AMNOG-Reportes sowie vielen begleitenden Diskussionsforen haben wir dabei in den vergangenen Jahren methodische und politische Herausforderungen erörtert, zum Beispiel die Akzeptanz von Lebensqualitätsdaten oder auch die beobachtete Marktentwicklung der neuen Arzneimittel in Relation zu ihrem belegten Vorteil für die Patientenversorgung. Seit zwei Jahren rücken jedoch methodische Themen verstärkt in den Hintergrund. Auf der politischen Agenda stehen inzwischen vielmehr Grundsatzfragen zum AMNOG. Zum Beispiel, ob das Verfahren noch geeignet ist, einen fairen Interessenausgleich zwischen Herstellern und den gesetzlichen Krankenkassen in der Erstattung neuer, jedes Jahr teurerer Medikamente zu gewährleisten.

Die vergangenen AMNOG-Reporte haben gezeigt, dass trotz jährlich steigender Preisvorstellungen der pharmazeutischen Unternehmen der durchschnittliche Rabatt nach erfolgter Nutzenbewertung konstant bei ca. 20 % verbleibt. Dies wird jedoch dann problematisch, wenn zunehmend mehr extrem hochpreisige Arzneimittel in immer mehr Indikationen auf den Markt kommen. 183 Medikamente gegen seltene Erkrankungen sind in den vergangenen zwanzig Jahren neu zugelassen worden, 81 davon seit Einführung der frühen Nutzenbewertung. Dabei war fast jedes fünfte Medikament mit neuem Wirkstoff, das im vergangenen Jahr in Deutschland neu eingeführt wurde, ein Orphan Drug für Krebspatienten. Eine grundsätzlich gute Nachricht für betroffene Patientinnen und Patienten, für die damit häufig erstmals eine medikamentöse Therapieoption zur Verfügung steht.

Die Entwicklung neuer Medikamente gegen seltene Erkrankungen ist deshalb besonders wichtig. In der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen sind für Orphan Drugs insofern besondere Regelungen vorgesehen: Gemäß den gesetzlichen Vorgaben gilt für diese Medikamente der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Nach über zehn Jahren Anwendungserfahrung werden jedoch verschiedene Herausforderungen und Problemstellungen sichtbar. Die heute verfügbare Evidenz

entspricht für viele Orphan Drugs nicht den Anforderungen des Verfahrens. Wissenslücken über den Nutzen dieser Arzneimittel sollen zukünftig mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung geschlossen werden. Doch wie gut kann dies gelingen? Und welche Konsequenzen haben diese Daten für die Preisbildung? Wie können geeignete Erstattungsmodelle für zum Teil sehr hochpreisige Arzneimittel mit nur sehr kleinen Patientengruppen aussehen, insbesondere wenn es sich um sogenannte Einmaltherapien handelt? Und welche Herausforderungen stellen sich in der Versorgungspraxis? Angesichts der anhaltenden Preisdynamik mit jährlich steigenden Jahrestherapiekosten für Orphan Drugs sind dies Fragen, auf die der AMNOG-Report Antworten geben möchte.

Der erste Abschnitt des Buches gibt zunächst ein kurzes politisches Update über die jüngsten Gesetzesänderungen am AMNOG sowie politischen Debatten. Wir werfen dabei auch einen Blick auf die politischen Forderungen der Partner der Selbstverwaltung für die Phase nach der Regierungsbildung. Ein dabei viel diskutiertes Thema sind mögliche zusätzliche Einspareffekte aus einer Rückwirkung des Erstattungsbetrages. Wir evaluieren deshalb in diesem Kapitel, wie hoch die tatsächlich möglichen Einsparungen aus verschiedenen Rückwirkungsszenarien sind (Kapitel 1). Wie in den vorherigen Reports geben wir mit einer systematischen Analyse der bis Ende 2020 abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren sowie einer Aufstellung der abgeschlossenen Erstattungsbetragsverhandlungen, Schiedsverfahren und Marktrücknahmen einen umfassenden Überblick über alle wesentlichen Fakten zur Nutzenbewertung (Kapitel 2). Im Schwerpunkt diskutieren wir Modelle für eine faire Preisbildung von Orphan Drugs aus (Kapitel 3). Zusätzlich haben wir enge Wegbegleiter des AMNOGs eingeladen, die Herausforderungen der Preisbildung und Erstattung von Orphan Drugs und insbesondere von ATMPs näher zu beleuchten (Kapitel 4). Im letzten Abschnitt des Reportes beleuchten wir zudem erneut verschiedene AMNOG-Mythen und fragen uns beispielsweise, ob die derzeitigen Kriterien zur Ermittlung eines Erstattungsbetrages von Orphan Drugs wirklich angemessen sind.

Wir hoffen, wie in den Vorjahren, auf breites Interesse an den vorliegenden Ergebnissen und freuen uns auf weitere spannende Diskussionen.

Prof. Dr. Wolfgang Greiner und Andreas Storm

Bielefeld und Hamburg, Januar 2022

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V
Abkürzungsverzeichnis	IX
Abbildungsverzeichnis	XI
Tabellenverzeichnis	XV
Executive Summary	XVII
1. Nutzenbewertung von Arzneimitteln – Politisches Update 2021	1
1.1 Gesetzgebungsverfahren und Gerichtsurteile	1
1.2 Positionen zur und nach der Bundestagswahl	10
1.3 Ausblick: Die nächsten Reformprojekte im AMNOG	18
1.4 Literatur	27
2. Zahlen, Daten, Fakten	29
2.1 Datengrundlage	29
2.2 Abgeschlossene Bewertungsverfahren	29
2.3 Ergebnisse der Nutzenbewertung	36
2.4 Vom Abgabepreis zum Erstattungsbetrag	45
2.5 Empirische Befunde zur Erstattungsbetragsbildung neuer Arzneimittel	53
2.6 Literatur	59
3. Erstattungsherausforderungen bei Orphan Drugs	63
3.1 Kostenentwicklung im AMNOG-Markt	63
3.2 Neue Vergütungsmodelle?	68
3.3 International diskutierte Preisbildungskonzepte	71
3.4 Wann ist ein Arzneimittelpreis fair?	73
3.5 „Faire“ Preisbildung von Orphan Drugs und ATMPs überhaupt möglich?	79
3.6 Literatur	81
4. Versorgungsherausforderungen bei Orphan Drugs	85
4.1 Hochpreisigkeit bei Orphan Drugs	85
<i>Ein Gastbeitrag von: Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig, Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft</i>	
4.2 Orphan Drugs: eine gemeinsame Erfolgsgeschichte	96
<i>Ein Gastbeitrag von: Han Steutel, Präsident des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V.</i>	
4.3 Hochpreisige Arzneimittel in Kombitherapien: Fakten und Handlungsoptionen	99
<i>Ein Gastbeitrag von Dr. Detlev Parow, Michael Weidlich, Dr. Julian Witte</i>	

5. AMNOG Fakten-Check107
5.1 Mythos 1: Eine Orphan-Zulassung ist häufig der Einstieg für Indikationserweiterungen107
5.2 Mythos 2: Die verfügbare Evidenz zum Nutzen von Orphan Drugs erfüllt regelhaft nicht die Anforderungen .	.112
5.3 Mythos 3: Klassische Erstattungsmodelle funktionieren bei Orphan Drugs nicht118
5.4 Mythos 4: Orphan Drugs diffundieren unkontrolliert in die Patientenversorgung129
5.5 Literatur141
Autoren143

Abkürzungsverzeichnis

AIS	Arztinformationssystem
AKdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AM-VSG	Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz
ApU	Netto-Herstellerabgabepreis
AV	außer Vertrieb
AVR	Arzneiverordnungs-Report
AWG	Anwendungsgebiet
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BPI	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.
BSC	Best Supportive Care
BSG	Bundessozialgericht
DDD	Defined daily dose; definierte Tagesdosen
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EAIMV	Elektronische Arzneimittelinformations-Verordnung
EBM	Evidenzbasierte Medizin
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment reports
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	Spitzenverband der Krankenkassen
GKV-VSG	GKV-Versorgungsstärkungsgesetz
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JTK	Jahrestherapiekosten
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LSG	Landessozialgericht
PKV	Private Krankenversicherung

PVS	Praxisinformationssysteme
PZN	Pharmazentralnummer
QALY	quality adjusted life year
RahmenV	Rahmenvereinbarung nach § 130b Abs. 9 SGB V
RCT	Randomized controlled trial; randomisierte kontrollierte Studie
SGB V	Sozialgesetzbuch, Gesetzliche Krankenversicherung
VerfO	Verfahrensordnung
vfa	Verband forschender Arzneimittelhersteller
Zi	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Mittlere Zeit bis zur Marktverfügbarkeit nach Zulassung neuer Arzneimittel in Europa.	12
Abbildung 2:	Rückwirkungsszenarien des § 130b-Erstattungsbetrages.	20
Abbildung 3:	Rückwirkungsszenarien des § 130b-Erstattungsbetrages, Zeitraumdefinitionen zur Berechnung jahresbezogene Einspareffekte.	21
Abbildung 4:	Durchschnittlicher Anteil des Packungsabsatzes innerhalb der ersten 12 Monate nach Markteinführung je Monat, 2011–2019.	23
Abbildung 5:	Anteil des monatlichen Absatzvolumens am Gesamtabsatz des ersten Jahres von Orphan Drugs (A) und Non-Orphan Drugs (B), 2011–2019 (schwarze Linie: Mittelwert, schraffierte Fläche: 20–80 %-Quantil)..	24
Abbildung 6:	Marktneueinführungen mit Jahrestherapiekosten über 100.000 € pro Jahr / Patient (n=73), 2011–2020.	25
Abbildung 7:	A: Umsätze alle neuen Arzneimittel mit Jahrestherapiekosten ≥ 100.000 Euro auf Basis des Markteinführungspreis sowie das darin enthaltene Einsparpotential bei Deckelung der Jahrestherapiekosten. B: Anteil des Einsparpotentials am Gesamtumsatz. 2011–2020.	26
Abbildung 8:	Anzahl abgeschlossener Nutzenbewertungsverfahren nach Jahr der Beschlussfassung und Verfahrenstyp	31
Abbildung 9:	Anzahl abgeschlossener Nutzenbewertungsverfahren nach Zulassungstyp und Jahr der Beschlussfassung, a) Erstbewertungen, b) Folgebewertungen.	34
Abbildung 10:	Anteil abgeschlossener Nutzenbewertungsverfahren nach Anwendungsgebiet und Jahr der Beschlussfassung, a) Erstbewertungen, b) Folgebewertungen.	36
Abbildung 11:	Anteil der Zusatznutzenzuschreibungen nach Jahr der Beschlussfassung, a) Erstbewertungen, b) Folgebewertungen.	39

Abbildung 12:	Größe der GKV-Zielpopulation auf Verfahrensebene in Abhängigkeit des Nutzenbewertungsergebnisses..	41
Abbildung 13:	Abhängigkeit der Zielpopulationsgröße mit belegtem Zusatznutzen von der Gesamtgröße der bewerteten Zielpopulation je abgeschlossenem Verfahren	42
Abbildung 14:	Europäische Länder, welche im Rahmen der nationalen Preisfindung auf den Deutschen Erstattungsbetrag referenzieren (entsprechende Länder in dunkelgrau)..	51
Abbildung 15:	Verteilung der Preisabschlagshöhe auf den ApU	55
Abbildung 16:	Verteilung der Abschläge auf den ApU nach Erstbewertung in Abhängigkeit des Ergebnisses der Nutzenbewertung	56
Abbildung 17:	Verteilung der Preisaufschläge auf die Jahrestherapiekosten der zVT bei erstbewerteten Wirkstoffen mit belegtem Zusatznutzen, a) unadjustiert, b) log-Transformiert	58
Abbildung 18:	Entwicklung der Jahrestherapiekosten neuer Arzneimittel bei Markteintritt in Abhängigkeit des Zulassungsstatus, 2011–2020	64
Abbildung 19:	Prognostizierte Anzahl der in den kommenden Jahren neuzugelassenen ATMPs..	66
Abbildung 20:	Hürden im Marktzugangsprozess neuer Arzneimittel..	67
Abbildung 21:	Entwicklung der durchschnittlichen Jahrestherapiekosten unter Markteintrittspreisen im Vergleich zu verhandelten Erstattungsbeträgen.	68
Abbildung 22:	Ausmaß des Zusatznutzens für Orphan-Arzneimittel..	91
Abbildung 23:	Exponentielles Umsatzwachstum der als Kombinationstherapie zugelassenen AMNOG-Arzneimittel mit und ohne Orphan-Status, 2011 bis 2020 (Quelle: GKV-Arzneimittelschnellinformation nach § 84(5) SGB V [GAmSi] Stand: 28.09.2021).	100
Abbildung 24:	Größe der bislang nutzenbewerteten neuen Anwendungsgebiete von Orphan Drugs, links als Anteil an der gesamten Zielpopulation je	

	Verfahren und rechts als absolute Größe der Zielpopulation..110
Abbildung 25:	Entwicklung der mittleren Jahrestherapiekosten unter Erstattungsbetrag in Abhängigkeit des Zulassungsstatus119
Abbildung 26:	Preisabschlag in Relation a) zur Größe der GKV-Zielpopulation, b) der Größe der GKV-Zielpopulation mit Zusatznutzen und c) dem Anteil der GKV-Zielpopulation mit Zusatznutzen121
Abbildung 27:	Preisabschläge in Relation zu a) den Jahrestherapiekosten bei Markteintritt und b) dem hypothetischen Budget Impact bei Markteintritt122
Abbildung 28:	Jahrestherapiekosten nach Abschluss der Erstattungsbetragsverhandlungen in Relation zur Größe der GKV-Zielpopulation für a) Orphan Drugs und b) Non-Orphan Drugs.123
Abbildung 29:	Jahrestherapiekosten nach Abschluss der Erstattungsbetragsverhandlungen in Relation zur Größe der GKV-Zielpopulation für Orphan Drugs124
Abbildung 30:	Durchschnittliche Absatz-Wachstumsraten innerhalb von 12 Monaten nach G-BA-Beschluss..135
Abbildung 31:	Absatzentwicklung neuer Arzneimittel in Abhängigkeit des Orphan Drug-Status innerhalb der ersten 12 Monate nach Markteintritt.136
Abbildung 32:	Dauer bis zur Überschreitung der 50-Millionen-EUR-Umsatzschwelle von Orphan Drugs.139

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Regulatorische Ereignisse seit Einführung des AMNOGs	1
Tabelle 2:	Änderungsgesetze der frühen Nutzenbewertung	2
Tabelle 3:	AMNOG-relevante Positionen der Bundestagsfraktionen	11
Tabelle 4:	Positionen der gesetzlichen Krankenkassen zur Neuregulierung des AMNOG.	13
Tabelle 5:	Fragestellungen und Optionen für die Festlegung von Interimspreisen.	16
Tabelle 6:	Geschätzte Einsparungen durch § 130b-Erstattungsbeträge	19
Tabelle 7:	Einsparungen bei vollständiger Rückwirkung des Erstattungsbetrages bzw. Rückwirkung auf den Zeitpunkt des G-BA-Beschlusses, 2011–2019.	22
Tabelle 8:	Einsparungen bei vollständiger Rückwirkung des Erstattungsbetrages bzw. Rückwirkung auf den Zeitpunkt des G-BA-Beschlusses, 2011–2019.	24
Tabelle 9:	GKV-Einsparungen aus der Einführung eines Markteinführungshöchstpreises in Relation zum Umsatz im ersten Jahr nach Markteinführung, 2011–2020.	26
Tabelle 10:	Anzahl und Verfahrensgrundlage der vom G-BA abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren	30
Tabelle 11:	Verfahren mit belegtem Zusatznutzen.	37
Tabelle 12:	Nutzenbewertungsergebnis nach Bewertungsperspektive.. . . .	38
Tabelle 13:	Zusatznutzenergebnisse nach Bewertungsperspektive, Bewertungsverfahren und Anwendungsgebiet	41
Tabelle 14:	Zusatznutzenergebnisse auf Verfahrensebene in Abhängigkeit der Gültigkeit des Nutzenbewertungsbeschlusses.. . . .	44
Tabelle 15:	Preisbildungskonstellationen im AMNOG.	46
Tabelle 16:	Verfügbarkeit von Abschlägen auf den ApU nach Erstbewertung.	54

Tabelle 17:	Preisaufläge auf die Jahrestherapiekosten der zVT	57
Tabelle 18:	Höhe der Jahrestherapiekosten nutzenbewerteter Arzneimittel unter Erstattungsbetrag. .	58
Tabelle 19:	Entwicklung der Jahrestherapiekosten neuer Arzneimittel bei Markteintritt in Abhängigkeit des Zulassungsstatus, 2011–2020	64
Tabelle 20:	Alternative Preisbildungsmodelle für ATMPs.	73
Tabelle 21:	Häufigste stationär eingesetzte NUB-Arzneimittel.	104
Tabelle 22:	Zulassungserweiterungen in Abhängigkeit des Orphan Drug-Status	110
Tabelle 23:	Relation Studiendesign und Evidenzlücke von Orphan Drug-Beschlüssen 2014–2020.	115
Tabelle 24:	Preisabschlüge in Abhängigkeit der Befristung	117
Tabelle 25:	Höhe der Jahrestherapiekosten nutzenbewerteter Arzneimittel unter Erstattungsbetrag. .	119
Tabelle 26:	Preisabschlüge in Abhängigkeit des Zulassungsverfahrens.	121
Tabelle 27:	Anteil seit 2011 neu zugelassener Wirkstoffe mit beschleunigtem Zulassungsverfahren.	126
Tabelle 28:	Systematik der Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung neuer Arzneimittel.	131
Tabelle 29:	Absatzanteile nach 6 Monaten am Gesamtumsatz nach 12 Monaten in Abhängigkeit des Orphan Drug-Status.	136
Tabelle 30:	Konstellationen einer erneuten Nutzenbewertung.	137
Tabelle 31:	Abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren für Orphan Drugs	138

Executive Summary

Mit dem Ziel, steigende Ausgaben für patentgeschützte Arzneimittel zu reduzieren, ist am 1. Januar 2011 das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) in Kraft getreten. Die damit eingeführte frühe Nutzenbewertung markierte eine ordnungspolitische Wende. Erstmals fanden in Deutschland evidenzbasierte Bewertungen neuer Arzneimittel im Verhältnis zum Therapiestandard statt. Die Ergebnisse dieser Bewertung sollten nicht nur die Markttransparenz über den Nutzen neuer Arzneimittel erhöhen, sondern stellen auch Grundlage für sich anschließende Verhandlungen zwischen dem pharmazeutischen Unternehmen und dem GKV-Spitzenverband über die Höhe eines Erstattungsbetrages dar. Vor 2011 oblag die Preisgestaltung allein dem pharmazeutischen Unternehmen.

Die bisherigen Verfahrensergebnisse zeigen, dass das Preisbildungsverfahren – der gesetzgeberischen Intention folgend – hoch sensitiv für einen nicht belegten Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie ist. Im Durchschnitt ergeben sich signifikant höhere Preisabschläge von über 26 % auf den Markteintrittspreis des pharmazeutischen Unternehmers, wenn ein neues Arzneimittel zum Zeitpunkt des Markteintrittes keinen Zusatznutzen gegenüber dem Therapiestandard nachweisen kann. Ein belegter Zusatznutzen ist hingegen mit deutlich geringeren Preisabschlägen von durchschnittlich 19 % verbunden, wobei sich auch das Ausmaß des Zusatznutzens in der Preisabschlagshöhe widerspiegelt. Dies gilt analog auch für Preisauflagen auf die Vergleichstherapie, welche bei belegtem Zusatznutzen im Durchschnitt bei dem Fünffachen der Kosten der Vergleichstherapie liegen. Dennoch haben die vergangenen AMNOG-Reporte bereits eine heuristische Orientierung an Preiskorridoren der Vergleichstherapien gezeigt. Aufgrund der vermehrten Zulassung von Hochpreistherapien ist die Orientierung an Vergleichspreiskorridoren nicht mehr bzw. nur noch sehr eingeschränkt umsetzbar, da diese neuartigen Therapien vielfach keine Referenzen im Markt haben. Diskutiert wird, ob die derzeitigen Preisbildungskriterien und -Mechanismen ausreichen, um die Erstattung hochpreisiger Arzneimittel auch zukünftig sicherzustellen, oder ob es ergänzender Regulierungsansätze bedarf. Der AMNOG-Report 2022 diskutiert deshalb die damit verbundenen Herausforderungen und Lösungsansätze in einem Schwerpunkt „Orphan Drugs“.

Schwerpunkt Orphan Drugs

Politisches Update 2020/2021

Das Jahr 2021 stand – neben der COVID-19-Pandemie – ganz im Zeichen der Wahl eines neuen Bundestags. Angesichts wachsenden Drucks auf die Finanzlage der gesetzlichen Krankenkassen haben sich Parteien, Verbände und Institutionen des Gesundheitswesens im Vorfeld der Wahl mit Vorschlägen und Forderungen zur nachhaltigen Sicherstellung eines leistungsfähigen Gesundheitssystems positioniert. Dabei wurden auch bekannte sowie neue Re-

gulierungsfragen der frühen Nutzenbewertung und Preisbildung von Arzneimitteln aufgegriffen und diskutiert.

- Rückwirkung des Erstattungsbetrages** Zentrales von Krankenkassenseite diskutiertes AMNOG-Thema ist die Reduktion der bei Markteinführung regelhaft noch bestehenden Unsicherheit über den tatsächlichen Nutzen und dessen Übersetzung in einen aus Sicht der Solidargemeinschaft angemessenen Erstattungsbetrag. Dies sollte nach Meinung der Krankenkassen zukünftig für regulär zugelassene Arzneimittel durch eine Abschaffung der freien Preisbildung im ersten Jahr und Rückwirkung des verhandelten Erstattungsbetrages auf den Zeitpunkt des Markteintrittes erfolgen. Der Koalitionsvertrag der neuen Bundesregierung aus SPD, GRÜNEN und FDP sieht jedoch eine Rückwirkung auf den Zeitpunkt des G-BA-Beschlusses vor. Der AMNOG-Report zeigt, dass in den vergangenen Jahren aufgrund in der Regel erst langsam wachsender Verordnungsvolumina anteilig größere Einsparungen auf die Phase nach dem G-BA-Beschluss (also ab Monat sieben) als auf die ersten sechs Monate nach Markteintritt entfallen. Insgesamt können bei vollständiger Rückwirkung jährliche Einsparungen in Höhe von ca. 140 Millionen Euro erwartet werden. Bei einer Rückwirkung auf den G-BA-Beschluss fallen die Einsparungen pro Jahr ca. 60 Millionen Euro geringer aus.
- Interimspreise** Um der häufig unsicheren Evidenzlage beim Markteintritt beschleunigt zugelassener Arzneimittel, insb. Orphan Drugs, Rechnung zu tragen, schlagen der GKV-Spitzenverband und einzelne Krankenkassen die Einführung kriterienbasierter Interims- bzw. Evidenzpreise für den Zeitraum vor, in dem noch kein verhandelter Erstattungsbetrag verfügbar ist. Der AMNOG-Report zeigt, dass bislang offene Fragestellungen zur Umsetzung eines Interimspreises in der Definition des Interims-Preisankers, dem festzulegenden Zeitraum zur Evidenzgenerierung sowie dem Aufzahlungsmodell bei Ablösung durch einen evidenzbasierten Erstattungsbetrag liegen.
- GVWG und Krebsregisterdaten** Trotz der Bundestagswahl als bestimmendem Thema verging auch das Jahr 2021 nicht ohne Gesetzesvorhaben mit mittelbarem oder unmittelbarem Bezug zur frühen Nutzenbewertung und/oder Preisbildung neuer Arzneimittel. Mit dem Gesetz zur Weiterentwicklung der Gesundheitsversorgung (Gesundheitsversorgungsweiterentwicklungsgesetz – GVWG) aus dem Juli 2021 erfolgte neben anderen kleineren Anpassungen ein weiterer Ausbau der Regelungen zur Fortgeltung des Erstattungsbetrages. Auf größtenteils positive Resonanz stieß das im August 2021 in Kraft getretene Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten. Mit dem neuen Gesetz sollen die Daten aus den Krebsregistern der Länder auf Bundesebene zusammengeführt und der Forschung zugänglich gemacht werden. Bezogen auf das AMNOG dürften die Neuregelungen zur Datenzusammenführung und Verfügbarkeit zukünftig insbesondere im Hinblick anwendungsbegleitende Datenerhebungen, welche der G-BA für Arzneimittel mit bedingter Zulassung, mit Zulassung unter

außergewöhnlichen Umständen sowie für Orphan Drugs vorsehen kann, eine Rolle spielen.

Zahlen, Daten, Fakten

Bis Ende 2020 wurden 291 Arzneimittel mit neuem Wirkstoff bzw. Wirkstoffkombination in 527 Verfahren einer frühen Nutzenbewertung durch den G-BA unterzogen. Nach einem neuen Höchstwert der abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren im Jahr 2019 (n=90) bleibt die Anzahl der Bewertungsverfahren auch in 2020 auf hohem Niveau (n=87). Allerdings ist in 2020 die Anzahl erneut nutzenbewerteter Orphan Drugs nach Überschreiten der 50-Millionen-Euro-Umsatzschwelle so hoch wie nie. Mehr als ein Drittel (n=5/13) aller uneingeschränkten Nutzenbewertungsverfahren von Orphan Drugs wurden 2020 durchgeführt.

Der Anteil neuzugelassener Orphan Drugs ist in den vergangenen Jahren noch einmal deutlich gestiegen. In den letzten fünf Jahren hat sich deren Anteil an allen neu zugelassenen Arzneimitteln gegenüber den ersten fünf Jahren des AMNOG-Verfahrens nahezu verdoppelt (2016–20: 34% an allen neuzugelassenen Arzneimitteln, 2011–15: 20%). Neue Orphan Drugs werden dabei überproportional häufig für onkologische und Stoffwechselerkrankungen zugelassen.

Die Ergebnisse der Nutzenbewertung sind weiterhin stabil. 64% aller bislang nutzenbewerteten Wirkstoffe konnten in wenigstens einem Teilanwendungsgebiet einen Zusatznutzen belegen. Dies gilt analog für die abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren (60%). Schlechter fällt die Bilanz auf Ebene der bewerteten Teilpopulationen aus. Lediglich in 41% der bewerteten Patientengruppen stellte der G-BA einen Zusatznutzen gegenüber den im Markt bereits verfügbaren relevanten Therapiealternativen fest.

Für mehr als zwei Drittel aller Orphan Drugs konnte im Rahmen der Erstbewertung nach Markteintritt das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifiziert werden. In den letzten fünf Jahren ist dieser Anteil von 46% zwischen 2011 bis 2015 auf 78% zwischen 2016 und 2020 gestiegen, ein Plus von 70%.

In 46% der Verfahren bewertet der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens differenziert nach Untergruppen im zugelassenen Anwendungsgebiet. Im Durchschnitt bildet der G-BA in diesen Verfahren drei Teilpopulationen, wobei gegenüber den Vorjahren ein leichter Rückgang in 2020 zu beobachten ist. In 31% dieser Teilpopulationen befinden sich laut Schätzung des G-BA weniger als 1.000 Patienten in Deutschland. Dieser Anteil ist in den vergangenen Jahren konstant angestiegen und hat im Jahr 2020 mit 41% an allen Verfahren einen Höchstwert eingenommen. Darüber hinaus sind zwei Drittel aller Orphan Drugs für Anwendungsgebiete mit weniger als eintausend Patienten zugelassen. In mehr als der Hälfte aller bewerte-

Verfahrenszahlen

Orphan Drug-Zulassungen

Zusatznutzen

Immer unsichere Nutzenbewertung

Teilpopulationen

ten Anwendungs- oder Teilanwendungsgebiete ist die Schätzung der Prävalenz zudem sehr unsicher.

**Ausgaben-
entwicklung in der
GKV**

Insgesamt hat die GKV im Jahr 2020 43,3 Mrd. Euro für Arzneimittel ausgegeben. Das entspricht einer Kostensteigerung von 5,5 % im Vergleich zum Vorjahr. Bei den neuen patentgeschützten Arzneimitteln betragen die Ausgaben 14,3 Mrd. Euro, wobei die Kostensteigerung bei fast 25 % gegenüber dem Vorjahr lag. Ein Haupttreiber liegt in der Kostenentwicklung neuer patentgeschützter Arzneimittel und insbesondere neuer Orphan Drugs.

**Ungebremste
Kosten-
entwicklung bei
Orphan Drugs**

Die Jahrestherapiekosten neuer Arzneimittel sind in den vergangenen Jahren kontinuierlich angestiegen. Im Durchschnitt fallen für ein zwischen 2011 und 2020 neu eingeführtes Arzneimittel Jahrestherapiekosten in Höhe von 126 Tausend Euro an. Werden auch Kombinationstherapien berücksichtigt, liegen die durchschnittlichen Therapiekosten einer Marktneueinführung bei 131 Tausend Euro. Dabei ist in den vergangenen beiden Jahren insbesondere eine deutliche Kostendynamik bei Orphan Drugs zu beobachten. Für in den letzten zehn Jahren neuzugelassene Orphan Drugs fallen im Durchschnitt Jahrestherapiekosten in Höhe von 295 Tausend Euro an. Mit durchschnittlich 390 Tausend bzw. 540 Tausend Euro sind die Jahrestherapiekosten neuer Orphan Drugs in den Jahren 2019 und 2020 jeweils stark angestiegen. Der jährliche Anstieg der Therapiekosten bei Markteintritt von Orphan Drugs liegt in den vergangenen zehn Jahren bei durchschnittlich 16 %, unter regulär zugelassenen Arzneimitteln beträgt die Steigerungsrate der Therapiekosten von Marktneueinführungen nur 10 %.

**Deutliche
Zunahme von
Kombinations-
therapien**

Kombinationstherapien haben in den letzten Jahren im stationären Sektor immer mehr an Bedeutung gewonnen. Die Anzahl der Krankenhausfälle von Versicherten der DAK-Gesundheit mit extrabudgetär abgerechneten Arzneimitteln hat im Zeitraum von 2017 bis 2020 um 22,1 % zugenommen. Der Anteil der Kombinationstherapien an den extrabudgetären Arzneimitteln ist im gleichen Zeitraum von 13,7 % auf 20,2 % angestiegen, was einer überproportionalen Steigerung von 47,4 % entspricht. Besonders dynamisch entwickeln sich Onkologika und Medikamente für seltene Erkrankungen.

Herausforderung Orphan Drugs und ATMPs

**Unsichere
Datenlage und
offene Fragen zur
Preisbildung**

Die zunehmende Verfügbarkeit von neuartigen Gentherapien stellt die frühe Nutzenbewertung und Preisbildung vor große Herausforderungen. Von den insgesamt neun gentherapeutischen Arzneimitteln, die seit 2014 in Deutschland eingeführt worden sind, stehen sieben Arzneimittel aktuell in der Versorgung zur Verfügung. Da diese Arzneimittel häufig in einem beschleunigten Verfahren zugelassen werden, sind bestimmte Fragestellungen insbesondere zu Langzeiteffekten zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung regelhaft noch nicht beantwortbar. Dies macht eine frühe nutzenbasierte Preisbildung nahezu unmöglich. Als Reaktion darauf hat der Ge-

setzgeber in den letzten Jahren das AMNOG angepasst und mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sowie der Definition von Anforderungen an die Qualität der Anwendung Instrumente zur Verbesserung der Evidenzqualität implementiert. Dennoch bleiben derzeit verschiedene Fragen zur Preisbildung insbesondere von Einmaltherapien ungeklärt: Wie können Therapiekosten einer Einmaltherapie in zeitlicher Relation zu einem vergleichbaren Arzneimittel in Dauertherapie gesetzt werden? Zudem erscheinen Pay-for-Performance-Verträge aufgrund fehlender Dateninfrastruktur und Fehlansätzen im Risikopool des Morbi-RSA aktuell nicht sinnvoll anwendbar.

AMNOG Fakten-Check

Das AMNOG wird von vielen Mythen umgeben. Folgende Fragestellungen bzw. Aussagen haben wir im diesjährigen Report einem Fakten-Check unterzogen:

Orphan Drug-Mythen stimmen zumindest teilweise

AMNOG-Mythos	Fakten-Check
Eine Orphan-Zulassung ist häufig der Einstieg für Indikationserweiterungen.	Stimmt zum Teil
Die verfügbare Evidenz zum Nutzen von Orphan Drugs erfüllt regelhaft nicht die Anforderungen.	Stimmt zum Teil
Klassische Erstattungsmodelle funktionieren bei Orphan Drugs nicht.	Stimmt
Orphan Drugs diffundieren unkontrolliert in die Patientenversorgung und nutzen die Phase der freien Preisfestsetzung aus.	Stimmt zum Teil

1. Nutzenbewertung von Arzneimitteln – Politisches Update 2021

1.1 Gesetzgebungsverfahren und Gerichtsurteile

1.1.1 Übersicht der Änderungsgesetze

Seit Einführung des AMNOG haben sich verschiedene politische und interessensverbandsgestützte Diskussions- und Austauschforen rund um die Themen der frühen Arzneimittelnutzenbewertung entwickelt. Dies hat nicht nur dazu geführt, dass es umfangreiche wissenschaftliche und verfahrensbegleitende Literatur in Form von Stellungnahmen und Arbeitspapieren gibt; auch der Gesetzgeber hat Impulse aus den politischen und wissenschaftlichen Debatten aufgegriffen und das AMNOG in vielen Detailfragen überarbeitet und weiterentwickelt. Die maßgeblichen § 35a SGB V zur frühen Nutzenbewertung sind bis Anfang 2020 durch Änderungsgesetze insgesamt achtmal und die § 130b SGB V zur Erstattungsbetragsbildung bislang zehnmal durch insgesamt 14 Änderungsgesetzes angepasst worden (Tabelle 1, Tabelle 2). Viele Verfahrensgegenstände des AMNOG sind zudem einer gerichtlichen Prüfung bzw. Entscheidung zugeführt worden. Mittlerweile liegen 14 Entscheidungen des für sozialrechtliche Fragestellungen zuständige Landessozialgericht (LSG) Berlin-Brandenburg und sechs Urteile des Bundessozialgerichtes (BSG) vor, die sich mit einigen grundlegenden Fragen des AMNOG-Verfahrens, insbesondere zur Preisbildung neuer Arzneimittel, beschäftigt haben.

Tabelle 1: Regulatorische Ereignisse seit Einführung des AMNOGs

Ebene	Anzahl
Änderungsgesetze des AMNOG	14
Kleine Anfragen an die Bundesregierung	23
Urteile des Bundessozialgerichts	6
Urteile des Landessozialgerichts Berlin-Brandenburg	14

Quelle: Eigene Darstellung.

In bislang 14 Gesetzgebungsverfahren wurde das AMNOG in kleineren und größeren Detailfragen überarbeitet (Tabelle 2). Die bedeutendsten Veränderungen sind dabei sicherlich auf drei Gesetzgebungsverfahren zurückzuführen:

1. 14. SGB V-Änderungsgesetz (Aufhebung des Bestandsmarktauf-rufes).
2. Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (Einführung des AM-NOG-Arztinformationssystems).

**Änderungs-
gesetze**

3. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (Einführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung).

Anpassungen an Nutzenbewertung und Preisbildung

Jüngere Anpassungsgesetze aus den Jahren 2020 bzw. 2021, darunter insbesondere das Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz oder das Gesundheitsversorgungsweiterentwicklungsgesetz führten zuletzt nur noch zu geringeren Anpassungen der Nutzenbewertung bzw. Preisbildung neuer Arzneimittel in Detailfragen (siehe hierzu die nachfolgenden Abschnitte). Angesichts der Bundestagswahl im Herbst 2021 ist vielmehr davon auszugehen, dass einige der nach wie vor offenen Verfahrensherausforderungen im Jahr 2022 auf die politische Agenda kommen werden. Einen Ausblick darauf gibt Kapitel 1.3.

Tabelle 2: Änderungsgesetze der frühen Nutzenbewertung

Änderungsgesetz	Datum	§ 35a SGB V Frühe Nutzenbewertung	§ 130b SGB V Erstattungsbetragsverhandlungen
GZK	31.08.2021	X	–
GVWG	11.07.2021	–	X
MAK-VO	21.04.2021	X	–
GKV-FKG	22.03.2020	X	X
DVG	09.12.2019	X	–
GSAV	09.09.2019	X	X
TSVG	06.05.2019	X	X
AMVSG	04.05.2017	X	X
EGKuaÄndG	21.12.2015	–	X
GKV-VSG	16.07.2015	–	X
14. SGB V-Änd-G	27.03.2014	X	X
3. AMGuaÄndG	07.08.2013	X	X
2. AMGuaÄndG	19.10.2012	X	X
GKV-VStG	22.12.2011	–	X

Änderungs-gesetz	Datum	§ 35a SGB V Frühe Nutzen-bewertung	§ 130b SGB V Erstattungsbetrags-verhandlungen
<p>GZK: Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten; GVWG: Gesundheitsversorgungsweiterentwicklungsgesetz; MAK-VO: Monoklonale-Antikörper-Verordnung; GKV-FKG: Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz; DVG: Digitale-Versorgung-Gesetz; GSAV: Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung; TSVG: Terminservice- und Versorgungsgesetz; AMVSG: GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz; EGKuaÄndG: Gesetz für sichere digitale Kommunikation und Anwendungen im Gesundheitswesen sowie zur Änderung weiterer Gesetze; GKV-VSG: GKV-Versorgungsstärkungsgesetz; 14. SGB V-ÄndG: 14. SGB V-Änderungsgesetz; 3. AM-GuaÄndG: Drittes Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften; 2. AM-GuaÄndG: Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften; GKV-VStG: GKV-Versorgungsstrukturgesetz</p>			

Quelle: Eigene Darstellung, Stand: 01.08.2021.

1.1.2 Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz (GKV-FKG)

Mit dem Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz (GKV-FKG), welches im März 2020 beschlossen wurde, hat der Gesetzgeber auch Anpassungen am Prozess der Arzneimittelnutzenbewertung und Preisfindung vorgenommen. Zum einen wurde Rechtsklarheit in Bezug auf den Umgang mit Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMPs) geschaffen. So wurde in § 35a Abs. 1b SGB V festgeschrieben, dass künftig alle ATMPs das AMNOG-Verfahren durchlaufen müssen. Zum anderen sind seit dem GKV-FKG auch Hersteller von Reserveantibiotika von der Pflicht zur Vorlage eines Value Dossiers im Rahmen des AMNOG-Prozesses entbunden. Bislang waren einzig Orphan Drugs von der Dossierpflicht befreit. Ein Zusatznutzen gilt hier automatisch als belegt und es erfolgt nur noch eine Quantifizierung des Ausmaßes. Die Regelung wurde vorgesehen, um pharmazeutischen Unternehmen Anreize zu geben, weiter Forschung für Arzneimittel für Patienten mit seltenen Krankheiten zu betreiben.

GKV-FKG

Das GKV-FKG hat diese Anreize auf den Bereich der Antibiotika gegen durch multiresistente bakterielle Erreger verursachte Infektionen, für die es nur eingeschränkte Therapiealternativen gibt, ausgeweitet. Kriterien zur Einordnung eines Wirkstoffes als Reserveantibiotikum sollen vom Robert-Koch-Institut im Einvernehmen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte entwickelt werden. Als dritte Anpassung mit direktem Bezug zum AMNOG wurde im GKV-FKG die Fortgeltung des Erstattungsbetrages nach 130b SGB V auch nach Ablauf des Unterlagenschutzes geregelt. Demnach gilt ein verhandelter Erstattungsbetrag so lange für alle Arzneimittel mit dem gleichen Wirkstoff fort, bis dieser von einem Festbetrag abgelöst wird. Die Möglichkeit neuer Erstattungsbetragsverein-

barungen entfällt. Ein Inflationsausgleich wurde trotz entsprechender industrieseitiger Forderungen im Gesetz nicht vorgesehen.

1.1.3 Verordnung zur Vergütung der Anwendung von monoklonalen Antikörpern (Monoklonale Antikörper-Verordnung– MAK-VO)

Monoklonale Antikörper-Verordnung– MAK-VO

Bereits im Januar 2021 sicherte sich das BMG Bestände der monoklonalen Antikörper Bamlanivimab, Casirivimab und Imdevimab zur Behandlung von Patienten mit COVID-19. Aufgrund fehlender Zulassung für COVID-19 erfolgt die Behandlung seither „off label“ unter individueller Nutzen-Risiko-Abschätzung der behandelnden Klinikärzte. Die Kosten für die Bereitstellung der Arzneimittel trägt der Bund. Die Rahmenbedingungen zur Vergütung weiterer Leistungen im Rahmen der Anwendung hat das BMG im April 2021 in der sogenannten Verordnung zur Vergütung der Anwendung von monoklonalen Antikörpern (Monoklonale Antikörper-Verordnung– MAK-VO) geregelt, welche rückwirkend zum 1. Januar in Kraft getreten ist.

Im Vorfeld kam es zu zum Teil erheblicher Kritik an dem entsprechenden Referentenentwurf zur Verordnung. Aus Sicht des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin widerspricht die Einführung einer Vergütung für nicht hinreichend erforschte und potenziell schädliche medizinische Interventionen „zentralen und konsentierten wissenschaftlich-medizinischen Prinzipien“. Sowohl der G-BA als auch der Verband der Ersatzkassen (vdek) forderten daher, den Einsatz der nicht zugelassenen Arzneimittel aufgrund der bislang unzureichenden Evidenz zwingend an weitere Datenerhebungen zu knüpfen, um Aussagen zu Nutzen und Risiken der Therapien abzuleiten. In der Stellungnahme des G-BA zum Referentenentwurf heißt es hierzu: „Aus der Versorgung gewonnene relevante Erkenntnisse zum Einsatz der [monoklonalen Antikörper] können so auch im Rahmen der Zulassung und ggf. späteren Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Berücksichtigung finden.“ Ferner regte der G-BA an, in der Verordnung klarzustellen, „dass durch die Begründung eines Anspruchs auf Anwendung von (noch) nicht zugelassenen monoklonalen Antikörpern nach § 1 MAK-VO eine an die Erstattung entsprechender Arzneimittel anknüpfende Verpflichtung der pharmazeutischen Unternehmer zur Vorlage eines Dossiers nach § 35a Absatz 1 SGB V nicht intendiert ist.“ Eingang in die abschließende Version der Verordnung fanden diese Anpassungsvorschläge allerdings nicht.

1.1.4 Gesetz zur Weiterentwicklung der Gesundheitsversorgung (Gesundheitsversorgungweiterentwicklungsgesetz – GVWG)

Mit dem Gesetz zur Weiterentwicklung der Gesundheitsversorgung (Gesundheitsversorgungweiterentwicklungsgesetz – GVWG) aus

dem Juli 2021 erfolgte ein weiterer Ausbau der Regelungen zur Fortgeltung des Erstattungsbetrages. Diese sind nun im neuen § 130b Abs. 8a SGB V verankert und sehen zusätzlich Regelungen für Arzneimittelneueinführungen mit demselben Wirkstoff vor. Für diese soll der pharmazeutische Unternehmer den höchstens zulässigen Abgabepreis zukünftig auf Grundlage des fortgeltenden Erstattungsbetrages und des diesem zugrundeliegenden Preisstrukturmodells bestimmen. Insbesondere von Industrieseite stieß die Neuregelung auf harsche Kritik. So bemängelte etwa der Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa) in einer Stellungnahme, dass die entsprechenden Regelungen nicht nur für Generika oder Biosimilars gelten sollen: „Eine innovative Weiterentwicklung von ‚Alt-Wirkstoffen‘, die einen neuen Unterlagenschutz begründet, wird [...] wenig attraktiv, wenn der Erstattungsbetrag auf einem Preisniveau eingefroren ist und keine Möglichkeit für eine neue Erstattungsbetragsvereinbarung besteht.“ Ferner sei die vorgesehene Veröffentlichung des Preisstrukturmodells des erstmalig zugelassenen Arzneimittels durch den GKV-Spitzenverband (GKV-SV) problematisch, da damit wesentliche Informationen aus den vertraulichen Erstattungsbetragsvereinbarungen offengelegt würden. Der GKV-SV begrüßte die zusätzlichen Regelungen für Neueinführungen bekannter Wirkstoffe, da diese nun eine Umgehung des fortgeltenden Erstattungsbetrages (etwa durch Einführung neuer Dosierungen oder Packungsgrößen) ausschließen. Allerdings sprach sich der Spitzenverband im Zuge des Gesetzgebungsverfahrens gegen die nun verankerte Pflicht zur Veröffentlichung des Preisstrukturmodells. Vielmehr fielen Informationen zur Preisstruktur in die Verantwortungssphäre des pharmazeutischen Unternehmers.

GVWG

Neben den Änderungen am fortgeltenden Erstattungsbetrag enthält das GVWG weitere gesetzliche Anpassungen, die den Bereich der AMNOG-Arzneimittel tangieren. So kam der Gesetzgeber dem Wunsch des G-BA nach, pharmazeutischen Unternehmern „generalisierte Informationen“ zu den Nutzenbewertungsvorgaben auf seiner Internetseite bereitzustellen. Die entsprechenden Informationen sollen differenziert nach Therapiegebieten dargestellt werden. Der vfa betonte in diesem Zusammenhang, dass das neue Zusatzangebot nicht zu einer Einschränkung des Rechtsanspruches von pharmazeutischen Unternehmen auf zeitnahe Beratungen im Vorfeld der Nutzenbewertung führen dürfe. Darüber hinaus wurde im Hinblick auf den Ausgleich von Mehr- oder Mindererlösen der Krankenhäuser bei zusätzlichen Entgelten für neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) gesetzlich nachjustiert. Es ist nun vorgesehen, dass, wenn die Entgelte erst nach Beginn des Vereinbarungszeitraums vereinbart und genehmigt werden, ein entsprechender Ausgleich erfolgt. Die sogenannten NUB-Entgelte spielen bei der Anwendung neuer hochpreisiger ATMPs im stationären Sektor eine Rolle. Insbesondere nach Einschätzung der Industrie sind die bestehenden Regelungen jedoch nicht ausreichend, um die Finanzierung von neuen Hochpreistherapien nachhaltig sicherzustellen.

Anpassung am NUB-Antrags- verfahren

len. Abhilfe schaffen könne demnach beispielsweise die Verpflichtung des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK), vier Wochen nach Markteintritt eines innovativen Arzneimittels die Voraussetzungen für die Abrechnung eines krankenhausesindividuell zu vereinbarendes Entgeltes zu schaffen, wenn die Kosten nicht im Rahmen der DRG-Vergütungssystematik sachgerecht abgebildet sind. Auch ein ganzjähriges Antragsrecht der Krankenhäuser mit engen Bearbeitungs- und Vereinbarungsfristen wird diskutiert.

1.1.5 Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten

Zusammenführung von Krebsregisterdaten

Im August 2021 trat das „Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten“ in Kraft. Mit dem neuen Gesetz sollen die Daten aus den Krebsregistern der Länder auf Bundesebene zusammengeführt und der Forschung zugänglich gemacht werden. So ist vorgesehen, den derzeit von den Krebsregistern der Länder an das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) beim Robert Koch-Institut (RKI) zu übermittelnden Datensatz zusammenzuführen und zu erweitern, um umfassendere Analysen zu Therapie und Verlauf von Krebserkrankungen in Deutschland zu ermöglichen. Dreh- und Angelpunkt des neuen Datenverbundes soll eine Plattform darstellen, welche die bundesweite anlassbezogene Zusammenführung und Analyse von Landeskrebsregisterdaten sowie deren Verknüpfung mit anderen Daten erlaubt. Durch die Verbindung der Krebsregisterdaten mit den Daten zu den Krebsfrüherkennungsprogrammen des G-BA sollen beispielsweise Erkenntnisse zum Erfolg der Krebsfrüherkennung gewonnen werden.

Die Gesetzesinitiative stieß in Fachkreisen größtenteils auf positive Resonanz. Im Zuge einer Anhörung im Gesundheitsausschuss des Bundestages bezeichnete etwa der Direktor des Instituts für Sozialmedizin und Epidemiologie und des Instituts für Krebsepidemiologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Alexander Katalinic, das Gesetz als „großen Schritt in die richtige Richtung“. Monika Klinkhammer-Schalke, Vorsitzende der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren, betonte im gleichen Rahmen, dass die Verbindung von Krebsregisterdaten mit anderen Datenquellen die Zukunft sein werde. Bezogen auf das AMNOG dürften die Neuregelungen zur Datenzusammenführung und Verfügbarkeit zukünftig insbesondere im Hinblick anwendungsbegleitende Datenerhebungen, welche der G-BA für Arzneimittel mit bedingter Zulassung, mit Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen sowie für Orphan Drugs vorsehen kann, eine Rolle spielen. Nach Einschätzung des IQWiG kommen für versorgungsnahе Untersuchungen aufgrund fehlender qualitätsgesicherter Alternativen derzeit in erster Linie Patientenregister als Datenquellen infrage. Die hauptamtlichen unparteiischen Mitglieder des G-BA begrüßten die Gesetzesinitiative in einer Stellungnahme daher ebenfalls ausdrücklich. Sie machten jedoch Forderungen nach notwendigen Detailänderungen (z. B. hinsichtlich

verlängerter Löschfristen) geltend, um eine umfassende Nutzbarkeit der neugeschaffenen Datenquelle zum Zwecke der Nutzenbewertung sicherzustellen.

1.1.6 Kleine Anfragen an die Bundesregierung

„Wir haben viele differenzierte Fragen zu verschiedenen Pay-for-Performance-Modellen gestellt und haben nur eine pauschale Antwort erhalten“, kritisierte Andrew Ullmann, Obmann der FDP-Bundestagsfraktion im Gesundheitsausschuss im Sommer 2021. Die Bundesregierung zeige damit, dass sie gar nicht an neuen Modellen zur Erstattung hochpreisiger Arzneimittel interessiert sei. „Der Wille zu Innovationen und neuen Lösungen darf nicht an der Eingangstür des Gesundheitsministeriums abgelegt werden“, so Ullmann.

Die FDP-Fraktion hatte die Bundesregierung in einer Kleinen Anfrage (Drs. 19/23209) um eine Bewertung von Pay-for-Performance-Verträgen, also erfolgsabhängigen Erstattungsmodellen, gebeten. Solche Modelle basieren auf dem Prinzip, dass eine Vergütung durch die Krankenkassen nur zu leisten ist, wenn der Therapieerfolg einer Behandlung nachgewiesen werden kann. Dadurch würde das finanzielle Risiko zwischen Hersteller und Krankenkassen aufgeteilt. Angesichts der hohen Kosten, die die GKV zum Beispiel in der Erstattung neuartiger Einmal- oder Gentherapien (sog. „advanced therapy medicinal products“, ATMP) zu tragen habe, ist eine Diskussion um alternative und stärker am tatsächlichen Nutzen dieser Arzneimittel orientierte Erstattungsmodelle derzeit Gegenstand kontroverser Diskussionen.

In den kommenden Jahren werden bedingt durch den medizinischen Fortschritt weitere innovative Behandlungsmethoden in Deutschland zur Verfügung stehen. Ein Beispiel von solchen Innovationen sind Gentherapien. Diese Innovationen mit einem hohen Preis am Anfang der Behandlung sollen künftig auch weiterhin in gewohnter Weise allen Patienten je nach Bedarf zukommen. Erfolgsabhängige Erstattungsmodelle teilen das finanzielle Risiko zwischen pharmazeutischem Unternehmer und der gesetzlichen Krankenversicherung auf und basieren auf dem Prinzip, dass eine Vergütung vom Kostenträger nur dann zu zahlen ist, wenn der Therapieerfolg einer Behandlung nachgewiesen werden kann. Dies kann einmalig erfolgen oder, wie im Fall von kurativen Therapien, in Form von erfolgsbasierten Ratenzahlungen.

Unter den aktuellen Rahmenbedingungen können Krankenkassen und pharmazeutische Unternehmen grundsätzlich bilaterale Vereinbarungen treffen, die eine Bezahlung vom Therapieerfolg abhängig machen (auf Basis von § 130a Absatz 8 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V), ab Inkrafttreten einer Erstattungsbetragsvereinbarung: § 130c SGB V). Es gibt verschiedene Möglichkeiten, erfolgsabhängige Vergütungsmodelle auszugestalten. So können im

Diskussion um P4P-Verträge

P4P-Verträge besonders für Gentherapien relevant

Erfolgsfall über mehrere Jahre Ratenzahlungen der gesetzlichen Krankenversicherung an den pharmazeutischen Unternehmer geleistet werden. Ein weiterer Weg ist, dass der pharmazeutische Unternehmer bei Misserfolg der Therapie einen Teil des Kaufpreises an die gesetzliche Krankenversicherung zurückzahlt.

Fehlsteuerung durch Risikopool im RSA

Mit GSAV hat der Gesetzgeber bereits erste Grundlagen für erfolgsabhängige Erstattungen geschaffen. Zudem wurde mit dem GKV-FKG der Risikopool zur Erstattung von Ausgaben über 100.000 Euro wiedereingeführt. Dieser kann jedoch ein Hindernis für Pay-for-Performance-Verträge darstellen, weil er erfolgsbasierte Ratenzahlungen gegenüber der einmaligen Bezahlung eines Gesamtbetrags strukturell benachteiligt.¹ Prospektive Ratenzahlungsmodelle sind für Krankenkassen durch den Risikopool im Vergleich zur herkömmlichen einmaligen Erstattung des Gesamtpreises finanziell unattraktiv, da die Krankenkassen bei Ratenzahlungen den Selbstbehalt des Risikopools von 100.000 Euro für jede einzelne Rate tragen müssen. Vorteilhafter ist es jedoch, durch eine Einmalzahlung den Selbstbehalt nur einmal zu übernehmen und auf diese Weise einen größeren Teil des Erstattungsbetrags aus dem Risikopool zu erhalten. Auch bei Rückzahlungsmodellen bestehen Verzerrungen gegenüber der Einmalzahlung. Findet eine Rückzahlung an die Krankenkasse bei Therapieversagen nach dem zweiten Jahr statt, wird sie vom Risikopool nicht mehr erfasst und fließt ausschließlich der Krankenkasse zu, obwohl ein Teil der Gelder aus dem Risikopool stammen. Da erfolgsorientierte Vergütungsmodelle jedoch einen wichtigen Bestandteil der zukünftigen Finanzierung insbesondere von Hochpreisarzneimitteln darstellen können, ist davon auszugehen, dass der Gesetzgeber die derzeitige Ausgestaltung des Risikopools noch einmal überprüfen wird.

Schwierige Erfolgsdefinition

Eine weitere aktuelle Hürde der P4P-Verträge stellen die Daten dar, welche benötigt werden, um den definierten Erfolg einer Therapie auch feststellen zu können. Hierzu ist es erforderlich, dass jeder behandelte Patient über einen für die jeweilige Therapie und das Indikationsgebiet entsprechenden Zeitraum individuell beobachtet wird, um die einem erfolgsabhängigen Vergütungsmodell zugrundeliegenden Erfolgsparameter zu messen. Dies kann arzneimittelspezifisch zu einem hohen Aufwand bei der Erfassung der Daten und komplexen Herausforderungen sowohl bei der Vertragsgestaltung als auch bei der Vertragsumsetzung und zu dementsprechend hohen Transaktionskosten führen. Es ist daher Aufgabe der jeweiligen Vertragspartner, zu prüfen, ob diese Transaktionskosten in einem angemessenen Verhältnis zu den erhofften Vorteilen solcher erfolgsabhängigen Vergütungsmodelle stehen.

Evaluationszeiträume

Für die Wahl der jeweiligen konkreten Ausgestaltung eines erfolgsabhängigen Vergütungsmodelles können z. B. die erforderliche Beobachtungszeit des Patienten, relevante Erfolgsparameter, die zur

¹ Ulrich (2021).

Auswertung zur Verfügung stehenden Datenquellen, der Monitoring-Aufwand und der Preis des jeweiligen Arzneimittels ausschlaggebende Faktoren sein. So bieten sich etwa für Gentherapeutika mit einem mehrjährigen Therapieeffekt Ratenzahl-Modelle an, während für Arzneimittel mit einem tendenziell eher kurzfristigen Behandlungserfolg Rückerstattungs-Modelle oder adjustierbare Erstattungsbeträge geeigneter sein können (siehe hierzu ausführlich Kapitel 3). Praktisch stellt sich dabei jedoch die Herausforderung, dass Gesetzliche Krankenkassen für eine langjährige Vertragsevaluation aktuell die Versichertendaten nicht lange genug speichern dürfen. Hier wäre eine Ausweitung des derzeitigen fünfjährigen Speicherzeitraumes durch den Gesetzgeber erforderlich.

1.1.7 Urteile des Bundessozialgerichtes

Mit einem umfassenden Urteil hat das Bundessozialgericht (BSG) im Sommer 2021 verschiedene Fragen zur Preisbildung für neue Arzneimittel geklärt.² Danach muss die Schiedsstelle nicht einen Mischpreis aus einem „Versorgungsmix“ aller bisherigen Vergleichstherapien bilden. Und sie darf auch ein Generikum einbeziehen, das zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch gar nicht auf dem Markt war. Gleichzeitig sicherte das BSG aber einen umfassenden Rechtsschutz für die Hersteller. Konkret bestätigte das BSG die Nutzenbewertung des G-BA und den darauf aufbauenden Schiedsspruch zum Erstattungsbetrag für das Arzneimittel Tecfidera® mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat. Es ist bereits seit 2014 zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose zugelassen.

**Kein
Versorgungsmix
für Preis-
ermittlung
erforderlich**

Zur Nutzenbewertung betonte das BSG, dass es sich nicht um ein sogenanntes Amtsermittlungsverfahren handelt. Vielmehr werde es „wesentlich gesteuert durch die Anträge und das Vorbringen des pharmazeutischen Unternehmens“. Daher sei es „allein dessen Entscheidung [...], ob ein Zusatznutzen eines neuen Wirkstoffs für alle zugelassenen Anwendungsgebiete oder beschränkt für einzelne Patientengruppen festgestellt werden soll“. Entsprechend habe hier der G-BA die Nutzenbewertung „am gesamten Anwendungsgebiet von Dimethylfumarat ausrichten“ müssen. Den Hinweis auf „besondere Therapieoptionen“ des Wirkstoffs wies das BSG ab. Auch der darauf aufbauende Schiedsspruch sei aus Sicht des BSG nicht zu beanstanden. Für diesen sei „die Sach- und Rechtslage zum Zeitpunkt des Schiedsspruchs“ maßgeblich. Daher habe sich der Erstattungsbetrag für Tecfidera® an den Jahrestherapiekosten des Arzneimittels Clift® mit dem Wirkstoff Glatirameracetat ausrichten dürfen, obwohl dies zum Zeitpunkt der Nutzenbewertungsentscheidung noch gar nicht auf dem Markt war. Dabei habe die Schiedsstelle aus Sicht des BSG auch nicht einen Mischpreis mit weiteren Wirkstoffen, konkret den Interferonen beta-1a und 1b, bilden müssen. Denn

² Az.: B 3 KR 3/20 R.

schon dem Wortlaut nach muss die in dem Beschluss des G-BA gebrauchte Formulierung „Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat“ nicht in diesem Sinne verstanden werden. Wenn laut Nutzenbewertung mehrere zweckmäßige Vergleichstherapien bestehen, sei vielmehr im Regelfall die wirtschaftlichste Alternative maßgebend.

Bei dem von der Schiedsstelle herangezogenen Arzneimittel Clift® handelt es sich um das bislang einzige Hybrid-Generikum unter allen verfügbaren MS-Therapeutika, welches in Deutschland zu ca. 10 Prozent geringeren Jahrestherapiekosten als das Originalprodukt Capoxone® verfügbar ist. Alternativ zu diesem Vorgehen wäre auch eine absatzgewichtete Mischpreiserrechnung auf Basis der tatsächlichen Absätze der verschiedenen in der Versorgung eingesetzten Vergleichstherapien gewesen. Im Anwendungsgebiet von Dimethylfumarat ist aufgrund des bislang nicht einsetzenden Generikawettbewerbes ein trotz weiterer Markteintritte stabil hohes Preisniveau zu beobachten. Ob die Entscheidung des BSG nachhaltig Einfluss auf die Preisfindung in anderen Therapiegebieten mit vergleichbarer wenig dynamischer Preisstruktur haben wird, bleibt abzuwarten. Der GKV-Spitzenverband hat vielmehr 2019 beklagt, dass sich die vereinbarten Jahrestherapiekosten von Wirkstoffen mit nicht belegtem Zusatznutzen in mehr als drei Viertel aller Fälle eher an teureren und nicht der günstigsten zVT orientiert haben.³

1.2 Positionen zur und nach der Bundestagswahl

Positionen im Bundestagswahlkampf

Im Bundestagswahlkampf 2021 standen unter anderem Themen wie die Bekämpfung der Folgen der COVID-19-Pandemie sowie der Klimawandel im Mittelpunkt medialer Diskussionen. Weiterführende Gesundheitsthemen sind insbesondere mittelfristige Finanzierungsherausforderungen der Gesetzlichen Krankenkassen. In diesem Zusammenhang wurden auch bekannte sowie neue Regulierungsfragen der frühen Nutzenbewertung und Preisbildung von Arzneimitteln diskutiert. Der nachfolgende Abschnitt gibt einen Überblick über die Positionen der Bundestagsfraktionen, der Selbstverwaltung, der Gesetzlichen Krankenkassen sowie der pharmazeutischen Industrie. Trotz inzwischen vorliegendem Koalitionsvertrag der neuen Regierungskoalition aus SPD, GRÜNEN und FDP kann diese Aufstellung Aufschluss darüber geben, welche arzneimittelpolitischen Regulierungsthemen in der kommenden Legislaturperiode prominent auf der Agenda stehen könnten.

1.2.1 Positionen der Bundestagsfraktionen

Bundestagsfraktionen

In allen Wahlprogrammen der derzeitigen sechs Bundestagesfraktionen fanden sich Abschnitte zur Gesundheits- und in der Regel

³ Zitiert in: Jablonka et al. (2021)

auch zur Arzneimittelversorgung. Konkrete AMNOG-relevante Positionen sind dabei bei einigen Parteien zumindest indirekt zu entnehmen (Tabelle 3).

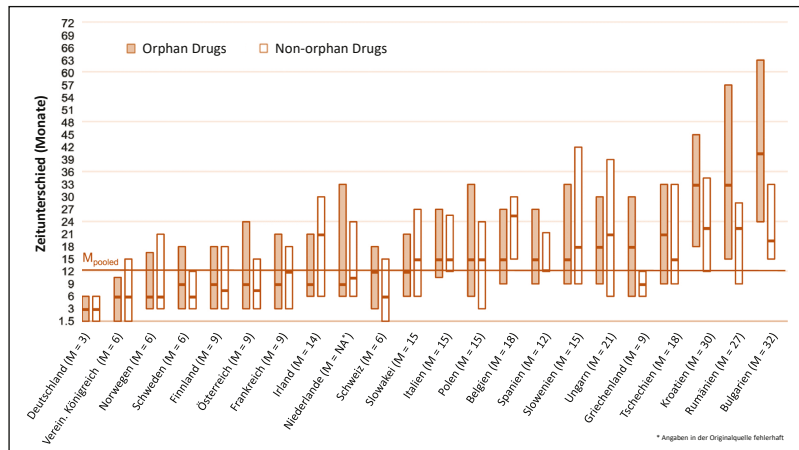
Tabelle 3: AMNOG-relevante Positionen der Bundestagsfraktionen

Fraktion	AMNOG-Relevante Positionen
CDU/CSU	– Schnelle Verfügbarkeit neuer Therapieoptionen sicherstellen.
SPD	– Förderung der Forschung zur personalisierten Medizin.
B.90/Grüne	– Keine.
FDP	– Förderung der Forschung im Bereich „Biomedizin“. – Patentsicherheit bei Orphan Drugs.
Linke	– Effektive Begrenzung der Arzneimittelpreise. – Öffentliche Finanzierung der Arzneimittelforschung. – Ermäßigter Steuersatz für Arzneimittel.
AfD	– Nutzenbewertung des Bestandsmarktes.

Quelle: Eigene Darstellung.

So beschreibt die CDU/CSU-Fraktion unter anderem das Ziel, die schnelle Verfügbarkeit neuer Therapieoptionen und Arzneimittel für schwerkranke Patienten in Deutschland zu erhalten und durch die richtigen Anreize im Vergütungssystem zu stärken. Dabei ist zu konstatieren, dass diese Position weniger eine bedeutende Gesetzesänderung als vielmehr ein Beibehalten der aktuellen Regulierungsstruktur des uneingeschränkten und nicht preisregulierten Markteintrittes neuer Arzneimittel im ersten Jahr implizieren dürfte, da Deutschland bereits heute innerhalb der Europäischen Union die durchschnittlich kürzeste Zeit ab Zulassung bis zur Marktverfügbarkeit hat (Abbildung 1).

Abbildung 1: Mittlere Zeit bis zur Marktverfügbarkeit nach Zulassung neuer Arzneimittel in Europa.



Quelle: Eigene Darstellung nach Detickéck et al. 2018.

Demnach beträgt in Deutschland die mediane Zeit bis zur ersten Anwendung drei Monaten nach der Marktzulassung, sowohl für Orphan Drugs als auch für Arzneimittel für nicht seltene Erkrankungen. In Großbritannien, in Schweden, Norwegen und der Schweiz lag der Medianwert bei 6 Monaten. In Österreich, Finnland, Frankreich und Griechenland war die Hälfte der Orphan Drugs innerhalb eines Jahres nach Marktzulassung verfügbar. In anderen Ländern dauerte es ein bis 2,6 Jahre, bis wenigstens die Hälfte der auf dem Markt befindlichen Arzneimittel verfügbar waren.

Mit Ausnahme der Position der AfD, Bestandsmarktarzneimittel nun doch – trotz inzwischen evidentem Rückgang der Verordnungsvolumina und bestehenden rechtlichen Bedenken eines sukzessiven Aufrufes von Bestandsmarktprodukten – in die Nutzenbewertung und Preisbildung einzubeziehen, waren die weiteren Positionen der derzeitigen Bundestagsfraktionen eher inhaltlich unspezifisch. Im Wahlprogramm von Bündnis 90/Die Grünen fanden sich ebenfalls Positionen zur Arzneimittelversorgung, allerdings ohne erkennbaren Bezug zur frühen Nutzenbewertung und Preisbildung neuer Arzneimittel.

1.2.2 Inhalte des Koalitionsvertrages

Koalitionsvertrag Am 24.11.2021 wurde der Koalitionsvertrag der neuen Bundesregierung aus SPD, GRÜNEN und FDP veröffentlicht. Im Gegensatz zu Regulierungsvorhaben aus dem Sondierungspapier der Regierungsparteien, unter anderem die Anhebung des Herstellerabschlages, sind die im Koalitionsvertrag formulierten Pläne mit Bezug zu patentgeschützten Arzneimitteln eher knapp formuliert. Die Regierung hielt im Koalitionsvertrag fest, dass

- das AMNOG weiterentwickelt wird,
- die Möglichkeiten der Krankenkassen zur Begrenzung der Arzneimittelpreise gestärkt werden und dass
- der verhandelte Erstattungsbetrag zukünftig ab dem siebten Monat nach Markteintritt gilt.⁴

Welche konkreten Regulierungsvorhaben mit einer „Weiterentwicklung des AMNOG“ verbunden sein könnten, wird in Kapitel 1.3 dieses Reportes diskutiert.

1.2.3 Positionen der Gesetzlichen Krankenkassen und der pharmazeutischen Industrie

Verschiedene gesetzliche Krankenkassen und ihre Verbände haben im Vorfeld der Bundestagswahl Positionspapiere veröffentlicht, in denen sie auch Forderungen für die Arzneimittelnutzenbewertung und -Preisfindung für die kommende Legislaturperiode formulieren. Eine Übersicht über die in diesen Papieren genannten Einzelforderungen gibt Tabelle 4.

Positionen vor der Wahl

Tabelle 4: Positionen der gesetzlichen Krankenkassen zur Neuregulierung des AMNOG.

	GKV-SV ⁵	AOK-BV ⁶	vdek ⁷	IKK ⁸
Rückwirkung Erstattungsbetrag	-	X	X	X
Interims-/Evidenzpreis	X	X	X	-
Zentreneinsatz bei ATMPs	-	-	X	-
Uneingeschränkte Nutzenbewertung für Orphan Drugs	-	-	X	-
Verlängerung Preismoratorium	-	-	X	-
Anpassung Verhandlungskriterien	-	X	-	-
Veröffentlichungspflicht bei Studien	-	-	-	X

Quelle: Eigene Darstellung.

Zentrales Regulierungsthema, welches von allen Krankenkassen adressiert wurde, ist der zukünftige Umgang mit neuen, hochpreisigen Therapien, welche nicht selten unter bedingter Zulassung und

Rückwirkung des Erstattungsbetrages

⁴ SPD, GRÜNE und FDP (2021).

⁵ GKV-Spitzenverband (2021a); GKV-Spitzenverband (2021b).

⁶ AOK Bundesverband (2021).

⁷ Vdek (2021).

⁸ IKK (2021).

häufig auf Basis unreifer – da sehr früher Evidenz – auf dem Markt verfügbar gemacht werden. Zur Eindämmung der finanziellen Belastung für die Gesetzliche Krankenversicherung fordern viele der betrachteten Krankenkassen bzw. deren Verbände die Einschränkung bzw. Abschaffung der freien Preisbildung im ersten Jahr durch Rückwirkung des verhandelten Erstattungsbetrages auf den Zeitpunkt des Markteintrittes. Inwiefern sich aus einer Rückwirkung des Erstattungsbetrages Einsparungen generieren lassen, wurde bereits im Pharma-Dialog 2015/2016 u. a. zwischen dem Bundesministerium für Gesundheit, den maßgeblichen Herstellerverbänden sowie dem GKV-Spitzenverband diskutiert. Die Regierungsfractionen aus CDU/CSU und SPD haben in einem Abschlussbericht zum Pharmadialog 2016 die Einführung eines rückwirkenden Erstattungsbetrages ab Überschreiten einer Umsatzschwelle vorgesehen, welche es zunächst auch in den Gesetzesentwurf des AM-VSG 2016 schaffte. Letztlich hat sich der Gesetzgeber jedoch gegen die Einführung dieses Rückwirkungsmodells entschieden.

Interimspreis bei unsicherer Evidenzlage

Einen gänzlich neuen Ansatz zur Preisbildung von beschleunigt zugelassenen Arzneimitteln, darunter überwiegend Orphan Drugs, sieht die Einführung eines sog. Interimspreises vor. Hintergrund ist, dass sich der Anteil beschleunigter Zulassungen an allen Neuzulassungen zwischen 2011 und 2020 mehr als verdreifacht hat.⁹ Um der vielfach unsicheren Evidenz zum Zeitpunkt des Markteintrittes dieser Arzneimittel Rechnung zu tragen, schlagen der GKV-Spitzenverband, der AOK-Bundesverband (AOK-BV)¹⁰ und der Verband der Ersatzkassen (vdek) die Einführung kriterienbasierter Interims- bzw. Evidenzpreise für den Zeitraum vor, in dem noch kein verhandelter Erstattungsbetrag verfügbar ist. Ein solcher Interimspreis soll jedoch rückwirkend durch einen späteren Erstattungsbetrag ersetzt werden. Über- oder Unterzahlungen aus der Preisdifferenz zwischen Interimspreis und endgültigem Erstattungsbetrag würden dann zwischen den Krankenkassen und dem Hersteller ausgeglichen. Bislang sind für die Rückwirkung keine Regel klar definiert. Wird für die Phase der Evidenzgenerierung und der damit potenziellen Rückwirkung des verhandelten Erstattungsbetrages kein maximaler Zeitraum definiert, kann es jedoch zur Herausforderung größerer Rückstellungen bei den gesetzlichen Krankenkassen kommen. Ein maximaler Rückzahlungszeitraum ist deshalb zu diskutieren, um einen weiteren Anreiz für eine rasche Evidenzgenerierung zu setzen.

Dies ist ein zu den beschriebenen Rückwirkungsmodellen des Erstattungsbetrages alternativer Regulierungsvorschlag, welcher die Unsicherheit über die tatsächliche Erstattungshöhe eines neuen Arzneimittels innerhalb des ersten Jahres der Marktverfügbarkeit stärker auf die Seite der pharmazeutischen Industrie verschiebt. Die Kriterien, an denen sich dieser Interimspreis orientiert, sind in den

⁹ AOK-Bundesverband (2020); AOK-Bundesverband (2021); GKV-Spitzenverband (2021b), vdek (2021).

¹⁰ Vgl. hierzu zusätzlich Jablonka et al. (2021).

derzeitig diskutierten Modellen jedoch zum Teil noch vage. Dies betrifft insbesondere folgende Fragen (Tabelle 5):

- Definition des Interims-Preisankers
- Festzulegender Zeitraum zur Evidenzgenerierung
- Aufzahlungsmodell bei Ablösung durch einen evidenzbasierten Erstattungsbetrag

Im Fall von Arzneimitteln mit verfügbarer Vergleichstherapie ist eine Orientierung an der Höhe der Therapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie in bisherigen Diskussionspapieren zum Interimspreis einheitlich beschrieben.¹¹ Liegt keine zVT vor, handelt es sich also um einen therapeutischen Solisten, sind alternative Preisanker zu diskutieren.¹² Vorschläge hierzu liegen bislang nicht vor. Bei diesen Wirkstoffen, gemäß Orphan Designation der EMA immerhin 37 Prozent aller bislang nutzenbewerteten Orphan Drugs, wäre alternativ eine Orientierung des Interimspreises an den historisch konsentierten Kosten anderer Orphan-Solisten unter Adjustierung der erwarteten Zielpopulationsgröße denkbar (siehe hierzu ausführlich Kapitel 3.5 und 5.3). Berücksichtigt man den gesellschaftlichen Wunsch nach Neuentwicklungen insbesondere in Indikationen ohne bislang verfügbare Therapieoptionen, so kommt der Interimspreisregulierung dieser Arzneimittel mit Solisten-Status besondere Steuerungswirkung zu, um keine langfristigen Fehlanreize zu setzen. Wenig sinnvoll erscheint vor diesem Hintergrund auch die Optionen, einen allgemeingültigen Höchstbetrag für neue Arzneimittel ohne zVT festzulegen.

Preisanker für Interimspreise

Hinsichtlich des Zeitraums zur Evidenzgenerierung sind in der Vergangenheit verschiedene Vorschläge formuliert worden. Neben einem flexiblen Zeitraum, welcher nach Ansicht des GKV-Spitzenverbandes beispielsweise wenigstens 18 Monate betragen könnte, sind auch flexible Zeiträume in Abhängigkeit zum Beispiel der (zunehmenden) Anzahl behandelter Patienten (entspricht der Anzahl der Beobachtungen) orientieren könnte. Auch ist zu definieren, wie das Aufzahlungsmodell, also der Ausgleich der Differenz zwischen Interimspreis und Erstattungsbetrag im Fall einer erfolgreichen Evidenzgenerierung, ausgestaltet werden soll. Denkbar ist, dass der Hersteller für den gesamten Zeitraum der Evidenzgenerierung ab Markteintritt einen Ausgleich der Differenz erhält. Um einen höheren Anreiz für eine rasche Evidenzgenerierung an den pharmazeutischen Unternehmer zu setzen und gleichzeitig den Rückstellungszeitraum für die gesetzlichen Krankenkassen zu begrenzen, wäre es auch denkbar, den Aufzahlungszeitraum auf einen festen Zeitraum zu begrenzen.

¹¹ GKV-Spitzenverband (2021b).

¹² GKV-Spitzenverband (2021b).

Tabelle 5: Fragestellungen und Optionen für die Festlegung von Interimspreisen.

Fragestellung	Interimspreisoptionen, wenn ...	
	zVT verfügbar ist	zVT nicht verfügbar ist
Interims-Preisanker	Jahrestherapiekosten der zVT	<ul style="list-style-type: none"> • Allgemeiner Höchstpreis • Historische Zahlungsbereitschaft für Solisten • Ggf. Adjustiert um relevante Budgetfaktoren (z. B. Zielpopulationsgröße)
Zeitraum zur Evidenzgenerierung	<ul style="list-style-type: none"> • Flexibler Zeitraum • Fester Zeitraum für Evidenzgenerierung 	
Aufzahlungsmodell	<ul style="list-style-type: none"> • Vollständige Rückzahlung bei Evidenzgenerierung • Fester Zeitraum für Anzahlung unabhängig von Evidenzgenerierung 	

Quelle: Eigene Darstellung.

Interimspreis für Zynteglo

Am Beispiel von Zynteglo® lässt sich die praktische Umsetzung eines solchen Interimspreises für ein beschleunigt zugelassenes Orphan-Arzneimittel illustrieren. Ergebnis der Nutzenbewertung im Jahr 2020 war ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen. Da auf dieser Grundlage keine Einigung zwischen dem GKV-SV und dem pU über den Erstattungsbetrag erzielt werden konnte, wurde die Schiedsstelle angerufen. Zur Preisbildung zog diese die unter Zynteglo in der Zulassungsstudie beobachtete Wirksamkeit von 80 % heran und bildete einen Interimspreis in Höhe von 629.974 Euro und für den Fall einer 100-prozentigen Wirksamkeit einen höheren, den Interimspreis abzulösenden Erstattungsbetrag in Höhe von 787.467 Euro.¹³ Die Schiedsstelle begründet in ihrem Schiedsspruch den Preis mit den Kosten für die Alternativtherapie pro Jahr multipliziert mit der potenziellen Wirkungsdauer von Zynteglo® von 15 Jahren sowie einer von ihr vorgenommenen Monetarisierung des Zusatznutzens für den gleichen Zeitraum. Darüber hinaus wurde der europäische Marktpreis von über 1,5 Mio. Euro mit einer Gewichtung von 10 % einbezogen. Der pharmazeutische Unternehmer reagierte auf diesen Schiedsspruch mit der Marktrücknahme des Produktes, da nach seiner Angabe der festgesetzte Erstattungsbetrag die Produktionskosten nicht decke und eine Vermarktung in Deutschland entsprechend unwirtschaftlich sei.¹⁴

Verkürzte Verhandlungsdauer

Ergänzend zu der Forderung eines Interimspreises wurde kassenseitig vorgeschlagen, die Phase bis zum Vorliegen des Erstattungs-

¹³ Wasem et al. (2021).

¹⁴ Bluebird bio (2021).

betrags von derzeit sechs auf vier Monate zu verkürzen.¹⁵ Für regulär zugelassene Arzneimittel wäre damit die Phase der freien Preisbildung verkürzt. Für beschleunigt zugelassene Arzneimittel und Orphan Drugs liegt unter einem Interimspreis hingegen schneller der tatsächliche Erstattungsbetrag vor, womit sich der Rückwirkungszeitraum verkürzen wurde.

Weitere von Seiten der Ersatzkassen vorgetragene Forderungen sind die alleinige Anwendung und Erprobung von ATMPs in spezialisierten Zentren, die Ausweitung der Dossierpflicht bzw. obligatorischen Nachweispflicht, eines Zusatznutzens für Orphan Drugs sowie die Verlängerung bzw. Verstetigung des zu Ende 2022 auslaufenden Preismoratoriums. Die Kaufmännische Krankenkasse (KKH) fordert zudem die Senkung der Mehrwertsteuer für Arzneimittel sowie die Anhebung des Herstellerabschlages.

Im Hinblick auf die Preisfindung bei neuen Arzneimitteln regt der AOK-BV eine Überprüfung der relevanten Parameter der Erstattungsbetragsverhandlungen an. Neben dem Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als zentralem Kriterium zur Ermittlung eines Erstattungsbetrages fließen weitere Verhandlungsparameter in die Preisfindung neuer Arzneimittel ein. Regelmäßig kritisiert wird das Kriterium der Abgabepreise eines Arzneimittels in anderen europäischen Ländern, da die Hersteller statt der tatsächlichen Abgabepreise häufig nur „Schaufensterpreise“ nennen, welche nicht das tatsächliche Erstattungsniveau reflektieren. Ebenfalls kritisiert wird eine Orientierung des Preises neuer Arzneimittel an den Jahrestherapiekosten weiterer, neben der zweckmäßigen Vergleichstherapie vergleichbarer Arzneimittel, was zu einer automatischen Übertragung des ggf. hohen Preisniveaus des Bestandsmarktes auf neue Arzneimittel führt.

Vergleichbare Arzneimittel sind für das Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, deren Zweckmäßigkeit sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergibt. Sie sind folglich auf Basis wissenschaftlicher Studien oder, falls solche nicht verfügbar sind, durch Expertenmeinungen zu bestimmen.¹⁶ Aufgrund des zentralen Stellenwertes der zVT wirkt die im Rahmen der Preisbildung vorgesehene Hinzunahme weiterer Alternativtherapien als Preisreferenz zunächst wenig intuitiv. Denn anhand der zVT wird nicht nur das Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet, sondern deren Jahrestherapiekosten dienen auch als Orientierungswert bei belegtem bzw. als Referenzwert bei nicht belegtem Zusatznutzen. Die Festlegung der zVT erfolgt in einem standardisierten und transparenten Prozess unter Hinzunahme gutachterlicher Stellungnahmen aus den medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Für die Definition „vergleichbarer Arzneimittel“ ist ein solcher Prozess nicht implementiert. So besteht grundsätzlich die Möglichkeit, dass

Zentreneinsatz von ATMPs

Streichung der EU-Preise als Verhandlungskriterium?

Streichung der Preise vergleichbarer Arzneimittel?

¹⁵ GKV-Spitzenverband (2021b).

¹⁶ Zipperer (2014).

Kriterien Eingang in die Preisverhandlungen finden, deren wissenschaftliche Aussagekraft und Eignung zu einer sachlich fundierten Verhandlung eingeschränkt sind.

Andererseits kann in bestimmten Konstellationen die Hinzunahme weiterer vergleichbarer Arzneimittel die Unsicherheit über die maßgeblichen zur Preisbildung heranzuziehenden Preise im derzeitigen Therapiegefüge auch reduzieren. Insbesondere in den beschriebenen „oder“-Kombinationen, in welchen der G-BA keine eindeutige zVT festgelegt hat, und in denen sich zwischen der günstigsten und teuersten zVT größere Preisspannen ergeben, können weitere Preispunkte vergleichbarer Arzneimittel eine sinnvolle Orientierung bzw. Gewichtung der definierten zVTen ermöglichen. Hinzu kommt, dass die Kosten vergleichbarer Arzneimittel in Orphan Drug-Verfahren, in welchen der G-BA keine zVT bestimmt, einen sinnvollen Orientierungswert innerhalb des nationalen Preisgefüges bieten (vorausgesetzt, dass vergleichbare Arzneimittel bestimmt werden können). Dieser ist auch deshalb von besonderer Bedeutung, weil der weitere monetäre Preispunkt, europäische Referenzpreise, für Orphan Drugs unmittelbar nach Markteintritt regelhaft noch nicht zur Verfügung steht, da Deutschland im europäischen Vergleich einen überdurchschnittlichen schnellen Markteintritt ermöglicht. In diesem Zusammenhang ist bereits empirisch belegt, dass Deutschland eine der kürztesten Verfügbarkeitsspannen nach erfolgter Zulassung in Europa hat.¹⁷

Industrie- positionen

Anders als die genannten Gesetzlichen Krankenkassen bzw. deren Verbände haben sich die Verbände der pharmazeutischen Industrie bis Redaktionsschluss nicht in Form eigener Positionspapiere geäußert. Allerdings hat der vfa in einem Positionspapier im Winter 2021 formuliert, dass das AMNOG grundsätzlich erhalten bleiben sollte und lediglich in bestimmten Detailfragen weiterzuentwickeln ist.¹⁸ Zu diesen zählen eine verbesserte Berücksichtigung der verfügbaren und im Rahmen der Zulassung noch genutzten Studienevidenz, die Vertraulichkeit der verhandelten bzw. festgesetzten Erstattungsbeiträge, die Förderung von P4P-Verträgen sowie eine weitere europäische Harmonisierung der Nutzenbewertung.

1.3 Ausblick: Die nächsten Reformprojekte im AMNOG

Ausgehend von den in Kapitel 1.2 beschriebenen kassenseitig vorgeschlagenen Regulierungsoptionen soll im nachfolgenden Abschnitt dargelegt werden, wie hoch potenzielle Einsparvolumina aus entsprechenden AMNOG-Anpassungen wären. Dabei soll im Wesentlichen ausgeführt werden, welche Effekte jährlich bzw. insgesamt seit Einführung des AMNOG mit folgenden Regulierungsoptionen erzielbar wären:

¹⁷ Busse et al. (2015), S. 18.

¹⁸ Vfa (2021).

- Rückwirkung des Erstattungsbetrages
- Einführung einer Hochpreisschwelle

Gemein ist diesen Regulierungsoptionen, dass sie sich jeweils auf das erste Jahr der Marktverfügbarkeit eines neuen Arzneimittels bzw. eines neuzugelassenen Anwendungsgebietes beziehen. Zu klären ist jedoch, ob mit entsprechenden preis- bzw. Ausgabenbezogenen Modellen nennenswerte zusätzliche Einsparungen zu realisieren sind, oder ob es sich dabei im Wesentlichen um eine auf potenzielle zukünftige hochpreisige Markteintritte gerichtete Regulierung handelt.

1.3.1 Welche Einsparungen generiert das AMNOG bislang?

Der durchschnittliche Nutzenbewertungsrabatt liegt seit 2012 relativ stabil bei knapp über 20 %. Diese Rabatte realisieren ein in den vergangenen Jahren konstant wachsendes Einsparvolumen für die GKV-Versorgung. Hierzu liegen unterschiedliche, jedoch hinsichtlich der Größenordnung vergleichbare Angaben vor. Je nach Quelle belief sich das Einsparvolumen im Jahr 2017 auf 1,6 bis 1,8 Mrd. EUR. Für 2020 wurden – aufgrund zunehmender Marktdurchdringung der nutzenbewerteten Arzneimittel – Einsparungen in Höhe von 3,9 Mrd. Euro berichtet (Tabelle 6), womit sie die Gesamteinsparungen aus Erstattungsbeträgen seit Einführung des AMNOG auf 13,4 Mrd. Euro summieren.

**13,4 Mrd. Euro
Einsparungen bis
2020**

Tabelle 6: Geschätzte Einsparungen durch § 130b-Erstattungsbeträge

Quelle	2011 – 2015	2016	2017	2018	2019	2020
AVR ¹⁹	1.543	1.350	1.750	2.650	n. a.	n. a.
Atlas ²⁰	1.421	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
GKV-SV ²¹	1.555	1.350	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
IQVIA ²²	1.284	1.150	1.573	2.306	3.153	3.900

Quelle: Eigene Darstellung, Datenquellen sind in Tabelle angegeben. ^{19 20 21 22}

Da Einsparungen aus § 130b-Erstattungsbeträgen auch für die PKV gelten, sind Einsparungen in dieser Versichertenpopulation ebenfalls zu berücksichtigen. Für das Jahr 2018 wurden diese auf 303 Mio. Euro quantifiziert.²³

Das im Gesetzesentwurf genannte jährliche Einsparziel von zwei Mrd. Euro wurde demnach auch ohne Berücksichtigung der PKV-seitigen Effekte spätestens im Jahr 2018 erreicht. Die bis dahin als

¹⁹ Schwabe et al. (2019), S. 29.

²⁰ Häussler (2016).

²¹ BT-Drs. 19/916.

²² IQVIA (2020).

²³ IQVIA (2019).

verfehlt bezeichneten Einsparergebnisse des AMNOG relativieren sich in mehrerer Hinsicht. Eine simple Gegenüberstellung des vom Gesetzgeber 2010 antizipierten Einsparvolumens mit den bislang realisierten Einsparungen in einer einfachen Summenrechnung wird der Komplexität der Sachlage daher nicht gerecht. Vielmehr hat auch der Gesetzgeber mit der genannten Größenordnung eher eine Prognose („[...] bei vollständiger Umsetzung des Vertragsmodells [...]“)²⁴ der erzielbaren Einsparungen formuliert.

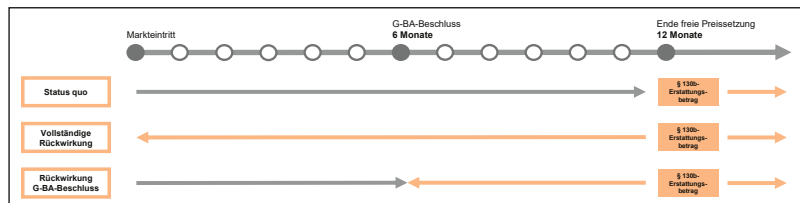
1.3.2 Rückwirkung des Erstattungsbetrages

Rückwirkungs-szenarien

Der zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem pharmazeutischen Unternehmer vereinbarte Erstattungsbetrag gilt derzeit ab dem 13. Monat nach der Markteinführung. Die überwiegende Anzahl der Regulierungsvorschläge verschiedener Krankenkassen sieht vor, auch zukünftig an der freien Arzneimittelpreisbildung im ersten Jahr nominell grundsätzlich festzuhalten. Zur Ausgabendämpfung soll jedoch der auf Basis der Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung verhandelte Erstattungsbetrag rückwirkend ab dem ersten Tag nach Markteinführung gelten. Darüber hinaus sind theoretisch weitere Rückwirkungsszenarien denkbar (Abbildung 2):

- Rückwirkung auf den Zeitpunkt des G-BA-Beschlusses
- Rückwirkung auf den Zeitpunkt des G-BA-Beschlusses bei unreifer Evidenz
- Rückwirkung bei Überschreiten einer Umsatzschwelle

Abbildung 2: Rückwirkungsszenarien des § 130b-Erstattungsbetrages



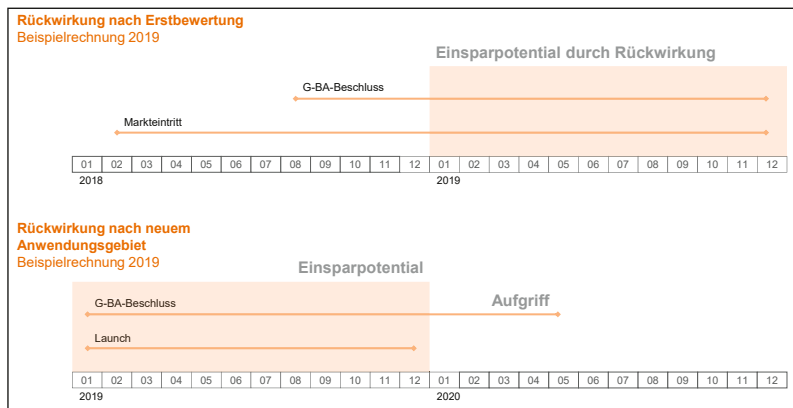
Quelle: Eigene Darstellung.

Methodik

Bei der Berechnung der erzielbaren Einsparungen durch Rückwirkung der Erstattungsbeträge sind nicht nur Preissenkungen nach Markteintritts-/Erstbewertung zu berücksichtigen, sondern auch jene nach Anwendungsgebietserweiterungen (Abbildung 3).

²⁴ BT.-Drs. 17/2413, S. 38.

Abbildung 3: Rückwirkungsszenarien des § 130b-Erstattungsbetrages, Zeitraumdefinitionen zur Berechnung jahresbezogene Einspareffekte.



Quelle: Eigene Darstellung.

Die nachfolgenden Berechnungen erfolgen auf Basis den Verordnungsdaten aller DAK-Versicherten. Dabei werden die tatsächlichen Abgabemengen innerhalb des ersten Jahres nutzenbewerteter Arzneimittel unter Berücksichtigung des Markteintrittspreises in Relation zu den reduzierten Erstattungsbeträgen gesetzt. Aus der Differenz der Absatzvolumina der ersten zwölf Monate lässt sich das theoretische Einsparpotenzial ableiten. Abgelöste Herstellerabschläge werden dabei berücksichtigt. Dieses wird dann auf Basis des Versichertenanteils der DAK-Gesundheit an allen GKV-Versicherten hochgerechnet.

Hätten die beschriebenen Rückwirkungsmodelle in 2019 gegolten, so hätten sich mit 89 Mio. Euro die höchsten Einsparungen durch eine vollständige Rückwirkung des Erstattungsbetrages erzielen lassen (Tabelle 7). Eine Rückwirkung auf den Zeitpunkt des G-BA-Beschlusses hätte in 2019 zwei Drittel der Einsparungen (im Vergleich zu einer vollständigen Rückwirkung) generiert.²⁵ Allerdings ist erst in den letzten Jahren zu beobachten, dass sich der größere Ausgabenanteil innerhalb des ersten Jahres in die Phase nach dem G-BA-Beschluss verschiebt. Bis einschließlich 2016 wären bei Rückwirkung auf den G-BA-Beschluss jeweils weniger als 50 % der möglichen Einsparungen realisiert worden. Dies ist jedoch unter anderem auf die Markteinführungen von Hepatitis C-Präparaten zurückzuführen, welche in 2015 und 2016 rasch hohe Umsätze nach Zulassung erreichten. Insgesamt können bei vollständiger Rückwirkung jährliche Einsparungen in Höhe von ca. 140 Millionen Euro erwartet werden. Bei einer Rückwirkung auf den G-BA-Beschluss fallen die Einsparungen pro Jahr ca. 60 Millionen Euro geringer aus.

**89 Mio. Euro
mögliche
Einsparungen in
2019**

²⁵ Der GKV-Spitzenverband rechnet aktuell auf Basis anderer Daten mit etwas höheren jährlichen Einsparungen bei Rückwirkung auf den Zeitpunkt des G-BA-Beschlusses von ca. 110 Millionen Euro pro Jahr. Vgl. hierzu Woratschka (2022).

Tabelle 7: Einsparungen bei vollständiger Rückwirkung des Erstattungsbetrages bzw. Rückwirkung auf den Zeitpunkt des G-BA-Beschlusses, 2011–2019.

Jahr	Rückwirkungsmodell		Anteil Einsparungen durch Rückwirkung auf G-BA-Beschluss an möglichen Gesamteinsparungen
	G-BA-Beschluss	Markteinführung	
2011–2015	-221 Mio. Euro	-526 Mio. Euro	42 %
2016	-43 Mio. Euro	-109 Mio. Euro	39 %
2017	-109 Mio. Euro	-176 Mio. Euro	62 %
2018	-98 Mio. Euro	-185 Mio. Euro	53 %
2019	-62 Mio. Euro	-89 Mio. Euro	70 %
Summe	-533 Mio. Euro	-1.085 Mio. Euro	49 %

Quelle: Eigene Berechnungen, Daten: Hochrechnung auf Basis von Daten der DAK-G.

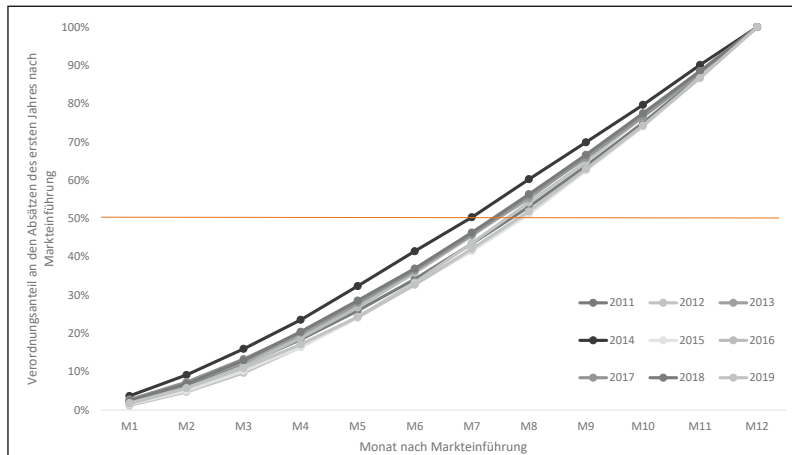
Rückwirkung auf G-BA-Beschluss als Kompromiss?

Zum Redaktionsschluss des vorliegenden Reportes diskutierte Koalitionspläne der Regierungskoalition aus SPD, GRÜNEN und FDP lassen vermuten, dass zeitnah eine Rückwirkung des Erstattungsbetrages auf den Zeitpunkt des G-BA-Beschlusses eingeführt werden könnte. Dies könnte nach Meinung der Beteiligten einen gut realisierbaren Kompromiss zwischen den Forderungen der gesetzlichen Krankenkassen nach einer vollständigen Rückwirkung des Erstattungsbetrages und einer damit verbundenen faktischen Aufhebung der freien Preisbildung sowie dem vonseiten der pharmazeutischen Industrie geforderten Beibehalten eines preislich unregulierten ersten Jahres darstellen.

Größerer Absatz nach G-BA-Beschluss

Dieser mögliche Regulierungskompromiss trägt dabei auch dem Umstand Rechnung, dass neue Arzneimittel in der Vergangenheit innerhalb der (dann zukünftig vielleicht nach wie vor preislich unregulierten) ersten sechs Monate nach Markteintritt nur selten sprunghafte Absatzentwicklungen realisierten. Vielmehr ist auf Basis von Verwaltungsdaten der DAK-Gesundheit zu beobachten, dass neue Arzneimittel innerhalb der ersten sechs Monate nach Markteintritt im Durchschnitt ein Drittel des Packungsabsatzes des gesamten ersten Jahres realisieren. Ferner zeigt sich, dass neu zugelassene Wirkstoffe der vergangenen Jahre im Durchschnitt erst nach acht Monaten mehr als 50 Prozent des Packungsabsatzes des ersten Jahres realisieren (Abbildung 4). Eine Rückwirkung auf den ersten Tag der Marktverfügbarkeit hätte demnach zwischen den Jahren 2011 bis 2019 lediglich einen kleinen Teil des preislich unregulierten Marktvolumens erfasst.

Abbildung 4: Durchschnittlicher Anteil des Packungsabsatzes innerhalb der ersten 12 Monate nach Markteinführung je Monat, 2011–2019.

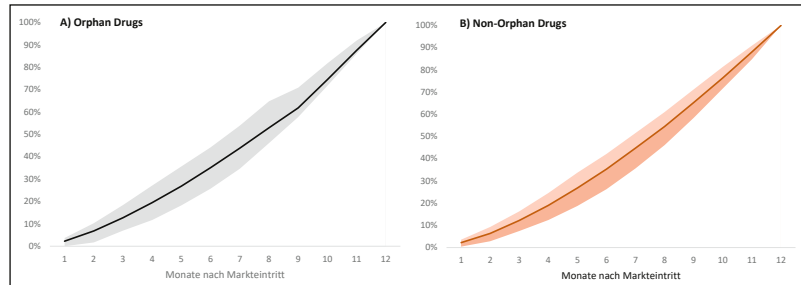


Quelle: Eigene Berechnungen auf Basis von Daten der DAK-G.

Aufgrund der Veränderungen des Arzneimittelmarktes hin zu Einmaltherapien sowie hochpreisigen Arzneimitteln lassen sich diese Ergebnisse bzw. lässt sich dieser Trend nicht zwangsweise extrapolieren. Vielmehr könnten sich zukünftig höhere Einsparpotentiale ergeben. Aus den bisherigen Marktabsatzdaten lässt sich beispielsweise eine geringfügig höhere Marktdurchdringung von Orphan Drugs innerhalb der ersten sechs Monate nach Markteintritt als bei Non-Orphan Drugs beobachten, allerdings auf geringem Niveau. Abbildung 5 zeigt hierzu den Anteil des monatlichen Absatzvolumens am Gesamtabsatz des ersten Jahres von Orphan Drugs (A) und Non-Orphan Drugs aller bis Ende 2019 nutzenbewerteten neuen Arzneimittels. Während die mittlere Verordnungsentwicklung von Orphan und Non-Orphan Drugs innerhalb des ersten Jahres nach Markteintritt nahezu gleich verläuft, gibt es unter den Orphan Drugs einige Produkte mit einer höheren und früheren Marktdurchdringung (Verlauf der oberen grauen Teilfläche, welche das 80 %-Quantil aller Orphan Drugs repräsentiert).

**Regulierungs-
lücke durch
Einmaltherapien?**

Abbildung 5: Anteil des monatlichen Absatzvolumens am Gesamtabsatz des ersten Jahres von Orphan Drugs (A) und Non-Orphan Drugs (B), 2011–2019 (schwarze Linie: Mittelwert, schraffierte Fläche: 20–80 %-Quantil).



Quelle: Eigene Berechnungen auf Basis von Daten der DAK-G.

Einsparungen durch Rückwirkung bei Orphan Drugs

Gleichzeitig entsprechen die Einsparungen, welche bei einer Rückwirkung des Erstattungsbetrages auf den Zeitpunkt des G-BA-Beschlusses auf Orphan Drugs entfallen, nur einem geringen Anteil der Gesamteinsparungen aus diesem Rückwirkungsmodell. 13,1 % der bis Ende 2019 theoretisch erzielbaren Einsparungen durch ein solches Rückwirkungsmodell seit 2011 entfallen auf Orphan Drugs. Allerdings sind in diesen Daten neuere ATMPs noch nicht berücksichtigt. Insofern ist es möglich, dass sich in Zukunft höhere Einsparpotenziale im Orphan Drug-Marktsegment durch eine Rückwirkung auf den Zeitpunkt des Nutzenbewertungsbeschlusses erschließen lassen.

Tabelle 8: Einsparungen bei vollständiger Rückwirkung des Erstattungsbetrages bzw. Rückwirkung auf den Zeitpunkt des G-BA-Beschlusses, 2011–2019.

Jahr	Einsparungen aus der Rückwirkung des Erstattungsbetrages auf den Zeitpunkt des G-BA-Beschlusses		
	Orphan Drugs	Non-Orphan Drugs	Anteil der Orphan attributablen Einsparungen
2011–2015	-32 Mio. Euro	-189 Mio. Euro	14,4 %
2016	-14 Mio. Euro	-29 Mio. Euro	33,1 %
2017	-10 Mio. Euro	-99 Mio. Euro	9,0 %
2018	-12 Mio. Euro	-86 Mio. Euro	11,8 %
2019	-5 Mio. Euro	-57 Mio. Euro	8,8 %
Summe	-73 Mio. Euro	-460 Mio. Euro	13,1 %

Quelle: Eigene Berechnungen, Daten: Hochrechnung auf Basis von Daten der DAK-G.

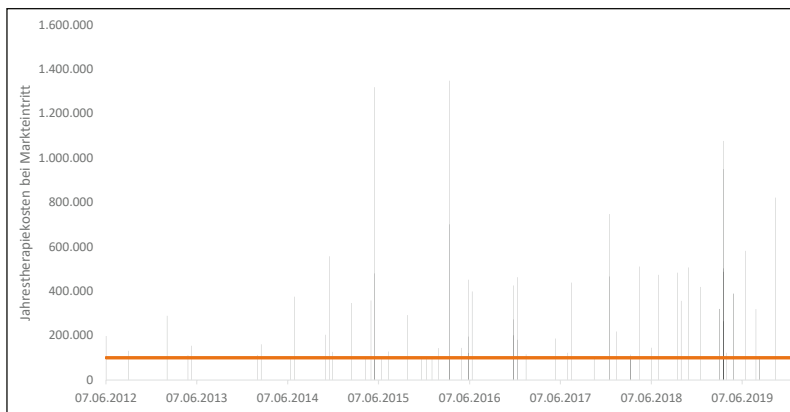
1.3.3 Einführung einer Höchstpreisschwelle im ersten Jahr

Ein pauschalerer Ansatz zur Neugestaltung der Preisregulierung im ersten Jahr sieht nicht eine Rückwirkung des späteren Erstattungsbetrages auf einen bestimmten Zeitpunkt oder in Abhängigkeit eines bestimmten Verfahrensergebnisses vor, sondern begrenzt die maximal möglichen Ausgaben der GKV durch Einführung von Höchstpreisen. Die Idee ist, durch Einführung einer Höchstpreisschwelle für das erste Jahr die Ausgaben zu begrenzen. Die Regulierungslogik ist dabei nicht mit dem zuvor beschriebenen Interimspreis vergleichbar, da keine rückwirkende Erstattung bzw. Zahlungsabwicklung vorgesehen ist. Alternativ wäre jedoch auch denkbar, dass eine Höchstpreisschwelle als Preisanker in einem Interimspreis genutzt wird.

Höchstpreisschwelle

Zur Berechnung der durch eine Höchstpreisschwelle erzielbaren Einsparungen sind alle Verordnungsumsätze neuer Arzneimittel mit Jahrestherapiekosten bei Markteintritt von über 100.000 EUR (fiktive Schwelle) auf Basis des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers zu berücksichtigen. Bei der Ermittlung der Jahrestherapiekosten wurden teilpopulationsspezifische Kosten anteilig über die im G-BA-Beschluss geschätzte Prävalenz gewichtet. Die Berechnung der Einsparungen erfolgt dann über die Multiplikation eines hypothetischen Rabattes auf den Marktführungspreis zu dessen Limitation auf 100.000 EUR mit den innerhalb des ersten Jahres erzielten Volumina. Bis 2020 hätte eine entsprechende Regelung 73 neue Arzneimittel erfasst, wobei mehr als 50 % erst nach 2018 auf den Markt gekommen sind (Abbildung 6).

Abbildung 6: Marktneueinführungen mit Jahrestherapiekosten über 100.000 € pro Jahr / Patient (n=73), 2011–2020.



Quelle: Eigene Berechnungen, Daten: G-BA.

Würden die Jahrestherapiekosten neuer Arzneimittel im ersten Jahr nach Markteinführung auf 100.000 EUR pro Patient gedeckelt, so hätten sich beispielsweise in 2019 zusätzliche Einsparungen in Höhe von 22 Mio. Euro generieren lassen (Tabelle 9).

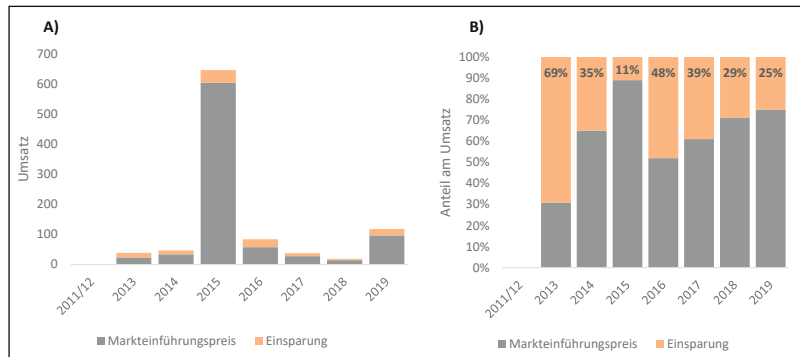
Tabelle 9: GKV-Einsparungen aus der Einführung eines Markteinführungshöchstpreises in Relation zum Umsatz im ersten Jahr nach Markteinführung, 2011–2020.

Jahr	Jährliche Ausgaben der Hochpreis- arzneimittel (>100.000 € Jahrestherapiekosten)		Jährliche Einsparungen aus Deckelung der Jahrestherapie- kosten im ersten Jahr der Markt- verfügbarkeit
	ohne Deckelung der Jahresthera- piekosten	mit Deckelung der Jahresthera- piekosten	
2011–2015	662 Mio. €	592 Mio. €	70 Mio. €
2016	58 Mio. €	32 Mio. €	26 Mio. €
2017	28 Mio. €	18 Mio. €	10 Mio. €
2018	15 Mio. €	10 Mio. €	5 Mio. €
2019	97 Mio. €	75 Mio. €	22 Mio. €
Summe	860 Mio. €	727 Mio. €	133 Mio. €

Quelle: Eigene Berechnungen, Daten: Hochrechnung auf Basis von Daten der DAK-G.

Unter Einbezug aller bis Ende 2020 nutzenbewerteten Hochpreis-
arzneimittel hätten sich Gesamteinsparungen für die GKV in Höhe
von 133 Mio. Euro ergeben. Die hohen Ausgaben im Jahr 2015 sind
indes auf die hohen Umsätze von Harvoni® (Ledipasvir/Sofosbuvir)
unter dem Markteinführungspreis des pharmazeutischen Unterne-
mers zurückzuführen (Abbildung 7). Es ist allerdings unklar, welche
Folgewirkungen mit einem solchen Höchstpreismodell verbunden
gewesen wären, z.B. ob es zu höheren Marktabwanderungen ge-
kommen wäre und ob die betroffenen Arzneimittel dann in Einzelfal-
lentscheidungen (und zu höheren Preisen) aus dem Ausland bezo-
gen worden wären.

Abbildung 7: A: Umsätze alle neuen Arzneimittel mit Jahrestherapiekosten ≥ 100.000 Euro auf Basis des Markteinführungspreis sowie das darin enthaltene Einsparpotential bei Deckelung der Jahrestherapiekosten. B: Anteil des Einsparpotentials am Gesamtumsatz. 2011–2020.



Quelle: Eigene Berechnungen, Daten: Hochrechnung auf Basis von Daten der DAK-G

Nach aktuellem Planungsstand ist nicht davon auszugehen, dass mit einer neuen Regulierungskoalition im Jahr 2022 eine Detailregulierung von Hochpreisarzneimitteln erfolgt. Vielmehr ist eine pauschalere Generierung zusätzlicher Einsparvolumina im Arzneimittelmarkt durch eine erneute Anhebung des Herstellerabschlages von 7 Prozent auf 16 Prozent, wie in einem Sondierungspapier der Regierungsparteien vor Veröffentlichung des Koalitionsvertrages beschrieben wurde, sowie eine weitere Verlängerung des Preismatoriums wahrscheinlich.

1.4 Literatur

AOK Bundesverband (2020): Perspektiven für die Arzneimittelversorgung. Positionspapier. Stand: Oktober 2020. URL: https://aok-bv.de/imperia/md/aokbv/positionen/positionspapiere/positionspapier_perspektiven_fuer_die_arzneimittelversorgung_2020_final.pdf

AOK Bundesverband (2021): Neue Nähe für ein gesünderes Deutschland. AOK-Positionen zur Gesundheitspolitik nach der Bundestagswahl 2021.

Bluebird bio (2021): bluebird bio provides update on severe genetic disease programs and business operations. URL: <https://investor.bluebirdbio.com/news-releases/news-release-details/bluebird-bio-provides-update-severe-genetic-disease-programs-and>

Busse, R.; Panteli, D.; Henschke, C. (2015): Arzneimittelversorgung in der GKV und 15 anderen europäischen Gesundheitssystemen. Ein systematischer Vergleich. Hg. v. Universitätsverlag der TU Berlin. Berlin (Working papers in health policy and management, Band 11).

GKV-Spitzenverband (2021a): Positionspapier des GKV-Spitzenverbandes für die 20. Legislaturperiode 2021–2025 beschlossen vom Verwaltungsrat des GKV-Spitzenverbandes am 23.06.2021.

GKV-Spitzenverband (2021b): Echte Arzneimittelinnovationen fördern und die Versorgung stärken. Positionspapier des GKV-Spitzenverbandes zu patentgeschützten Arzneimitteln. Stand: Juli 2021.

IKK (2021): Positionen zur Bundestagswahl 2021. Anforderungen des IKK e.V. n eine zukunftsgewandte und krisenfeste Gesundheitspolitik.

Jablonka S, Bogum J, Optiz G (2021): Arzneimittel – Ein neuer Weg zu fairen Preisen. G+G digital, 06/2021. URL: www.gg-digital.de/2021/06/ein-neuer-weg-zu-fairen-preisen/index.html

- Schwabe, U., Ludwig, W.D., Paffrath, D., Klauber, J. (2019): Arzneiverordnungen 2018 im Überblick, in: Schwabe, U., Ludwig, W.D., Paffrath, D., Klauber, J.: Arzneiverordnungs-Report 2019. Springer, Heidelberg.
- SPD, BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN UND FDP (2021): Mehr Fortschritt wagen. Bündnis für Freiheit, Gerechtigkeit und Nachhaltigkeit. Koalitionsvertrag vom 24.11.2021. URL: www.spd.de/fileadmin/Dokumente/Koalitionsvertrag/Koalitionsvertrag_2021–2025.pdf
- Staeck F (2021): Sparzange in der GKV nach der Wahl: Wo setzen Politiker an? ÄrzteZeitung online vom 01.09.2021.
- Woratschka R (2022): Fallpauschalen als Grundgerüst erhalten. Interview mit Stefanie Stoff-Ahnis, Vorstandsmitglied im GKV-Spitzenverband. Tagesspiegel background vom 06.01.2022.
- Ulrich V (2021): Nach der Bundestagswahl: Kommt eine neue Sparrunde? Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement 2021; 26(06): 289–290.
- Vdek (2021): Gesundheitspolitische Positionen der Ersatzkassen für die 20. Legislaturperiode des Deutschen Bundestages.
- Vfa (2021): AMNOG weiterentwickeln und zukunftsfähig machen. Positionspapier, Stand: November 2021. URL: www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/positionen
- Wasem J, Hüer T, Abels C (2021): Gesellschaftliche und volkswirtschaftliche Sicht auf die (zukünftige) Finanzierbarkeit von Arzneimitteln, in: Schröder H et al. Arzneimittel-Kompass 2021. Hochpreisige Arzneimittel – Herausforderungen und Perspektiven. Springer, Berlin.
- Zipperer, M. (2014): Aufgaben und Erfahrungen der Schiedsstelle nach § 130b SGBV. Präsentation im Rahmen des DAV-Wirtschaftsforums vom 07.05.2014. Berlin, 2014.

2. Zahlen, Daten, Fakten

2.1 Datengrundlage

Zur Beschreibung der Ergebnisse abgeschlossener Nutzenbewertungsverfahren durch den G-BA sind verschiedene Informationen über die Verfahren und deren Ergebnisse sowie den sich anschließenden Preisverhandlungen oder Schiedsverfahren zu dokumentieren. Hierzu wurden alle im Zeitraum vom 01.01.2011 bis 31.12.2020 abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren in einer relationalen Datenbank erfasst. Diese Daten stammen aus frei verfügbaren Quellen. Die vorliegenden Analysen sind somit nachvollziehbar und reproduzierbar. Maßgebliche Datenquelle sind die Beschlusddokumente des G-BA über das Ergebnis einer Nutzenbewertung. Neben dem Beschluss selbst sind insbesondere die Tragenden Gründe eines Beschlusses für die nachfolgenden Auswertungen relevant, da sich aus diesen Endpunktdaten und Begründungsmuster für einen nicht belegten Zusatznutzen extrahieren lassen. Nicht frei verfügbar sind Information über ein begonnenes bzw. abgeschlossenes Schiedsverfahren, da diese Daten nur auf Anfrage in der Schiedsstellen-Geschäftsstelle beim GKV-Spitzenverband einsehbar sind. Darüber hinaus wurden Informationen zur Marktverfügbarkeit der nutzenbewerteten Arzneimittel über die Lauer Taxe abgefragt.

Datengrundlage der Analysen

2.2 Abgeschlossene Bewertungsverfahren

2.2.1 Bewertungsverfahren nach Verfahrenstyp

Bis zum 31.12.2020 wurde für 291 Arzneimittel mit neuem Wirkstoff bzw. Wirkstoffkombinationen in 527 Verfahren eine frühe Nutzenbewertung abgeschlossen. 115 dieser Arzneimittel wurden in insgesamt 228 Verfahren wenigstens ein zweites Mal bewertet, primär aufgrund der Zulassung eines weiteren Anwendungsgebietes. 64 Prozent aller erneuten Nutzenbewertungsverfahren entfielen auf entsprechende Indikationserweiterungen. 17 Prozent aller bislang abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren sind wiederum auf erneute Bewertungen nach Ablauf eines befristeten Nutzenbewertungsbeschlusses zurückzuführen. Die tatsächliche Anzahl von Erstbewertungen weicht dabei von der genannten Anzahl bewerteter Arzneimittel mit neuem Wirkstoff aus zwei Gründen ab. Zum einen wurden sechs nutzenbewertete Wirkstoffe unter zwei Handelsnamen eingeführt.²⁶ Dies wird durch die sogenannte Härtefallrege-

527 Nutzenbewertungsverfahren bis Ende 2020

²⁶ Betrifft die Erstbewertung folgender Wirkstoffe: Aflibercept (Handelsnamen: Eylea / Zaltrap), Cabozanti-nib (Cabometyx / Cometriq), Dimethylfumarat (Skilarence / Tecfidera), Lenvatinib (Kisplyx / Lenvima), Nintedanib (Ofev / Vargatef), Nivolumab (Nivolumab BMS / Opdivio).

lung im § 130b Abs. 3a SGB V möglich.²⁷ Zum anderen sind unter den Erstbewertungen sechs Wirkstoffe²⁸, welche in zwei parallelen Verfahren erstbewertet wurden.²⁹

Tabelle 10: Anzahl und Verfahrensgrundlage der vom G-BA abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren

Nutzenbewertungsverfahren	Anzahl	Anteil
Gesamtanzahl	527	–
Gesamtanzahl mit Dossierbewertung	506	96 %
Erstbewertung	299	57 %
Erneute Nutzenbewertung eines bereits erstbewerteten Wirkstoffes	228	43 %
Neues Anwendungsgebiet	145	64 %
Auf Antrag des G-BA	5	2 %
Auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers	16	7 %
Nach Fristablauf	3	39 %
Nach Überschreiten der Umsatzschwelle für Orphan Drugs	19 (27)	8 %

Quelle: G-BA, eigene Auswertung und Darstellung, Stand: 31.12.2020

Mehr Orphan Re-Evaluationen

Mit zunehmender Verfahrensdauer nimmt die Anzahl abgeschlossener Nutzenbewertungsverfahren kontinuierlich zu. Im Jahr 2020 wurden insgesamt 87 Nutzenbewertungsverfahren durch den G-BA abgeschlossen. Dies liegt in etwa auf dem Niveau der im Vorjahr erreichten Höchstzahl von 90 abgeschlossenen Bewertungen in einem Jahr. Besonders auffällig ist der hohe Anteil der in 2020 erneut nutzenbewerteter Orphan Drugs nach Überschreiten der 50-Mio.-Euro-Umsatzschwelle, welche eine zuvor privilegierte Nutzenbewertung bedeutete. Zwischen 2014 (erste Re-Evaluation nach Überschreiten der Orphan-Schwelle) und 2020 wurden 27 erneute Nutzenbewertungen nach Überschreiten der Orphan-Schwelle (19 plus acht weitere Verfahren in Kombination mit der Bewertung eines neuen Anwendungsgebietes, siehe Abweichung in Tabelle 10) durchgeführt; 13 davon (48 %) allein im Jahr 2020. Dabei ist jedoch ein-

²⁷ Hintergrund dieser Regelung ist, dass bei ggf. deutlich abweichenden Preisniveaus in zwei Zulassungsindikationen eines Wirkstoffes die Vereinbarung eines einheitlichen Erstattungsbetrags im Hinblick auf die Versorgung nicht sachgerecht wäre und ggf. eine Marktrücknahme für eine der beiden Indikationen zu erwarten wäre.

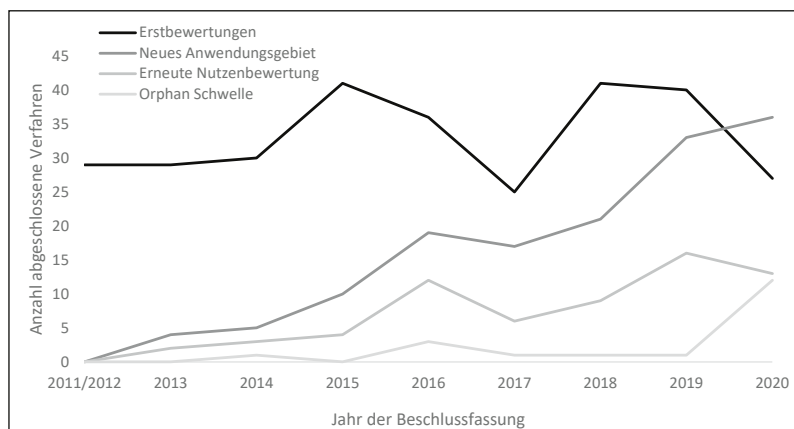
²⁸ Betrifft die Erstbewertung folgender Wirkstoffe: Abemaciclib, Atezolizumab, Axicabtagen-Ciloleucel, Rucaparib, Tisagenlecleucel, Vigabatrin.

²⁹ Im Gegensatz zu früheren Verfahren hat der G-BA Ende 2018 seine Verfahrenspraxis dahingehend angepasst, dass er Wirkstoffe, die zum Markteintritt in zwei verschiedenen Anwendungsgebieten zugelassen sind, in zwei separaten Verfahren bewertet.

schränkend zu berücksichtigen, dass sieben dieser Verfahren auf den Wirkstoff Ivacaftor entfallen. Insgesamt sind bis Ende 2020 13 Orphan Drugs nach Überschreitung der Umsatzschwelle uneingeschränkt bewertet worden, mehr als ein Drittel davon in 2020 (n=5/13).

Insgesamt ist zu erkennen, dass die Anzahl jährlicher Erstbewertungen, also Marktneueinführungen, mit Ausnahme des Jahres 2017 (n=25 Erstbewertungen) vor 2020 relativ konstant zwischen 35 und 40 Verfahren liegt. In 2020 sind mit 26 jedoch erneut weniger neue Wirkstoffe erstbewertet worden (Abbildung 8). Kontinuierlich gestiegen ist seit 2014 jedoch die Anzahl von Bewertungsverfahren neuer Anwendungsgebiete bereits bekannter Wirkstoffe sowie erneuter Bewertungsverfahren, insbesondere nach Ablauf einer Beschlussfristung oder auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers. Letztere Verfahrenskonstellationen waren jedoch auch erst mit fortlaufender Anwendung der Nutzenbewertung zu erwarten.

Abbildung 8: Anzahl abgeschlossener Nutzenbewertungsverfahren nach Jahr der Beschlussfassung und Verfahrenstyp



Quelle: G-BA, eigene Auswertung und Darstellung, Stand: 31.12.2020.

Wurden bis Ende 2020 für ein neues Arzneimittel weitere Anwendungsgebiete zugelassen, beträgt die durchschnittliche Dauer seit der Erstbewertung 26 Monate. Neue Onkologika (\varnothing 23 Monate bis zu einer Anwendungsgebietserweiterung) bekommen dabei schneller als Wirkstoffe anderer Indikationen (\varnothing 29 Monate) eine Zulassungserweiterung. Für die Erstattungsbeitragsverhandlungen ergibt sich dadurch die Herausforderungen, wiederholt sich verändernder Preisgefüge der jeweiligen Vergleichstherapien in den unterschiedlichen Anwendungsgebieten in Relation zu ggf. verschiedenen Nutzenbewertungsergebnissen adäquat in einem Erstattungsbeitrag abzubilden.

In den Anfangsjahren des AMNOG umstritten war die vom Gesetzgeber zugestandene Möglichkeit, das Verfahren der frühen Nutzenbewertung durch Nichtvorlage eines Dossiers zu umgehen. Herstel-

Neue Anwendungsgebiete

21 Verfahren ohne Dossier

ler können die Aufforderung, ein Dossier beim G-BA einzureichen, ignorieren oder dieser nicht rechtzeitig oder vollständig nachkommen. Zwischen den Jahren 2011 und 2016 wurde in insgesamt 15 Verfahren kein Dossier und in zwei Verfahren ein materiell unvollständiges Dossier vom pharmazeutischen Unternehmer eingereicht. Nachdem in den Jahren 2017 und 2018 alle Nutzenbewertungsverfahren auf Grundlage eines Herstellerdossiers durchgeführt werden konnten, gab es im Jahr 2019 erneut zwei Verfahren ohne Dossiervorlage. Dies betraf zum einen neu eingeführten Wirkstoff (Vigabatrin, PUMA-Zulassung, Hersteller beantragte für beide zugelassenen Anwendungsgebiete die Freistellung aufgrund von Geringfügigkeit), zum anderen ein Verfahren über ein neues Anwendungsgebiet für einen bereits nutzenbewerteten Wirkstoffes (Regadenoson, pharmazeutischer Unternehmer bewertete das Produkt als Methode und nicht als Arzneimittel).³⁰ Auch in 2020 wurde für die Wirkstoffkombination aus Indacaterol plus Mometason durch den pharmazeutischen Unternehmer kein Dossier vorgelegt. Damit ist zwischen 2011 und 2020 in insgesamt 21 Verfahren herstellerseitig kein Dossier vorgelegt worden. Hintergrund der Dossier-Nichtvorlage für Indacaterol plus Mometason dürfte indes die verfügbare Festbetragsgruppe „Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1“ gewesen sein. Eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bzw. pharmakologisch-therapeutische Nicht-Vergleichbarkeit hat der pharmazeutische Unternehmer nicht reklamiert.

2.2.2 Freigestellte und eingestellte Bewertungsverfahren

**Freistellungen/
Einstellungen** Neben den genannten abgeschlossenen Bewertungsverfahren wurden bis Ende 2020 zehn erstmalig in Deutschland in Verkehr gebrachte Wirkstoffe aufgrund erwarteter geringfügiger Ausgaben für die gesetzliche Krankenversicherung von der Nutzenbewertung freigestellt. Dabei handelt es sich neben Orphan Drugs auch um selten eingesetzte Spezialpräparate wie Malariamittel oder Begleittherapeutika bei Stammzelltransplantationen.³¹ Darüber hinaus wurden bis Ende 2020 20 Nutzenbewertungsverfahren vorzeitig und ohne Beschlussfassung ausgesetzt bzw. eingestellt. Zur Einstellung eines Bewertungsverfahrens liegen unterschiedliche Begründungsmuster vor. Vier dieser Verfahren betrafen die Zulassung eines Reserveantibiotikums, welche nach dem GKV-FKG 2019 nicht bzw. nur eingeschränkt nutzenbewertet werden müssen. Bereits imitierte Vollbewertungsverfahren wurden folglich eingestellt. In sechs weiteren

³⁰ Im Fall von Vigabatrin hat der pharmazeutische Unternehmer zwar einen Antrag auf Geringfügigkeit gestellt, um eine Nutzenbewertung durch den G-BA auszusetzen. Da der pharmazeutische Unternehmer diesen Antrag jedoch nach Beginn der Vermarktung gestellt hat, sah die Rechtsfolge die Durchführung eines Nutzenbewertungsverfahrens vor. Aufgrund des nichtvorgelegten Dossiers gilt der Zusatznutzen als nicht belegt. Vigabatrin ist nach wie vor im Markt verfügbar, zu einem um 92 Prozent reduzierten Erstattungsbetrag.

³¹ Siehe hierzu www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/.

Verfahren wurde die Umsatzschwelle zur Vollbewertung von Orphan Drugs während eines eingeschränkten Verfahrens überschritten, so dass entsprechende Verfahren eingestellt und eine Vollbewertung des Zusatznutzen initiiert wurde. In vier weiteren Fällen wurde das begonnene Bewertungsverfahren gegenstandslos, da entweder nicht zu Lasten der GKV verordnungs- bzw. erstattungsfähige Packungsgrößen eingeführt wurden oder sich das zugelassene Anwendungsgebiet nachträglich geändert hat.

Fünf dieser eingestellten Verfahren betrafen die vorgesehene Bewertung eines Arzneimittels aus dem Bestandsmarkt. Der verpflichtenden Nutzenbewertung des sog. Bestandsmarktes, also von Wirkstoffen, welche vor Einführung der frühen Nutzenbewertung zugelassen wurden, wurde mit dem 14. SGB V Änderungsgesetz 2014 die rechtliche Grundlage entzogen. Bis dahin sind insgesamt fünf bereits vor 2011 erstmalig in den Markt gebrachte Wirkstoffe³² aus der Wirkstoffgruppe der Gliptine einer Nutzenbewertung und anschließender Preisverhandlung unterzogen worden. Mit dem AMVSG wurde es dem G-BA 2017 wiederum fakultativ möglich, Bestandsmarktpräparaten in solchen Ausnahmen zur Nutzenbewertung aufzurufen, in denen eine Ausweitung des Anwendungsgebietes durch Erweiterung der Zulassung eines vor 2011 erstmalig in den Markt eingeführten Wirkstoffes erfolgt.³³ Bis Ende 2020 ist ein entsprechendes Verfahren jedoch nicht eröffnet worden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Bedeutung des Bestandsmarktes durch kontinuierlich auslaufende Patente, der vor 2011 neu in den Markt eingeführten Arzneimittel geringer wird. Nach Berechnungen des WIdO entfielen im Jahr 2020 43 % aller Netto-Ausgaben für patentgeschützte Arzneimittel auf eben jenen Bestandsmarkt.³⁴

2.2.3 Bewertungsverfahren nach Zulassungstyp

Sowohl für den Nutzenbewertungsprozess als auch für die sich anschließenden Erstattungsbetragsverhandlungen spielt die Art der arzneimittelrechtlichen Zulassung eines Arzneimittels eine bedeutende Rolle. Dies gilt nicht nur für Orphan Drugs, für die der Zusatznutzen entsprechend der gesetzlichen Fiktion qua Zulassung belegt ist, sondern auch für weitere konditionale oder adaptive Zulassungsverfahren. Letztere sind in der Regel mit einem im Evidenzgenerierungsprozess sehr frühen Marktzugang verbunden. Die damit regelhaft verbundene Unsicherheit über den aus Studiendaten ableitbaren Nutzen bzw. Zusatznutzen eines Arzneimittels überträgt sich zwangsläufig auf das Nutzenbewertungs- und das sich anschließende Preisbildungsverfahren. 35 Prozent (n=100) aller bis Ende 2020 erstbewerteten neuen Arzneimitteln ging ein solches alternatives Zulassungsverfahren voraus, wobei 85 Prozent (n=84) dieser

**Steigende Anzahl
alternativer/
beschleunigter
Zulassungen**

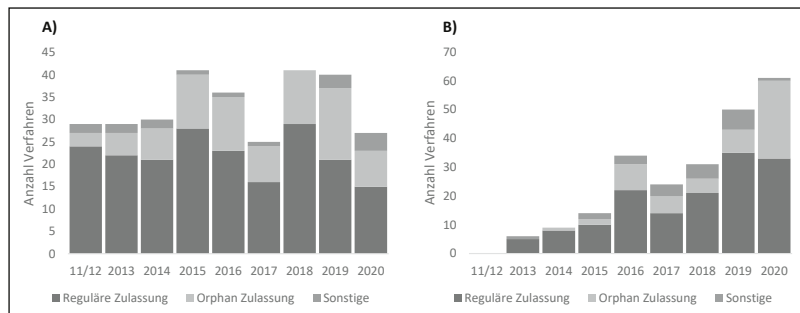
³² Saxagliptin, Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin, Vildagliptin, Vildagliptin/Metformin.

³³ Vgl. § 35a Abs. 6 SGB V.

³⁴ Schröder et al. (2020), S. 39.

Wirkstoffe als Orphan Drug zugelassen wurden. Die übrigen Wirkstoffe mit alternativer Zulassung (n=16) sind mit Ausnahme der Wirkstoffe Lomitapid (Wirkstoff zur Behandlung Hypercholesterinämie, Zulassung unter „besonderen Umständen“), Fampridin (Wirkstoff zur Behandlung der Multiplen Sklerose) und Andexanet alfa (Wirkstoff zur Aufhebung der medikamentösen Antikoagulation) ausschließlich Onkologika. Im zeitlichen Verlauf sind dabei zwei Trends zu erkennen: Während die Anzahl der Erstbewertungen für regulär zugelassene Arzneimittel mit neuem Wirkstoff weitestgehend konstant bleibt, steigt seit 2015 der Anteil der erstbewerteten Wirkstoffe mit alternativem Zulassungsverfahren (Abbildung 9a) von 30 Prozent in 2014 auf 46 Prozent in 2020. Im Gegensatz dazu bleibt der Anteil der Folgebewertungen, also neu zugelassener Anwendungsgebiete und Re-Evaluationen, für Wirkstoffe mit alternativem Zulassungsverfahren bis 2019 vergleichsweise konstant bei ca. 30 Prozent. In 2020 ist dieser Anteil mit 46 Prozent an allen Folgebewertungen noch einmal deutlich angestiegen (Abbildung 9b).

Abbildung 9: Anzahl abgeschlossener Nutzenbewertungsverfahren nach Zulassungstyp und Jahr der Beschlussfassung, a) Erstbewertungen, b) Folgebewertungen.



Quelle: G-BA, eigene Auswertung und Darstellung, Stand: 31.12.2020.

Trend zu mehr Folgebewertungen von Orphan Drugs

Während der Befund steigender Erstbewertungen für alternativ zugelassene Arzneimittel aufgrund aktueller Forschungs- und Entwicklungstrends³⁵ sowie Zulassungstrends³⁶ innerhalb des Erwartungsspektrums liegt, verdeutlicht die in 2020 deutlich angestiegene Anzahl von Folgebewertungen für Wirkstoffe mit alternativem Zulassungsverfahren eine weitere Herausforderung des AMNOG-Verfahrens. Aufgrund der in diesen Konstellationen in der Regel erst vorläufigen Evidenz zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung, zum Beispiel aus Phase II- oder ersten Datenschnitten von Phase III-Studien, ist auch in Zukunft mit weiteren Folgebewertungen für zuvor beschleunigt zugelassenen Arzneimitteln (insb. Orphan Drugs) zu rechnen. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass unter Folgebewertungen bislang überwiegend neue Anwendungsgebiete regulär zugelassener Wirkstoffe fallen. Werden nur Re-Evaluationen betrachtet, so

³⁵ Attwood et al. (2018), S. 526.

³⁶ Ludwig (2018b), 27ff; Eichler et al. (2013), S. 909.

liegt der Anteil von Wirkstoffen mit alternativer Zulassung bedeutend höher. Die spiegelt sich auch in der Beschlusspraxis des G-BA wider. Bis Ende 2020 hat der GBA 18 Prozent (n=95) aller Nutzenbewertungsbeschlüsse zeitlich befristet. 30 Prozent (n=29) dieser zeitlichen Befristungen hat der G-BA jedoch vor Ablauf aufgehoben, sodass effektiv 13 Prozent aller Nutzenbewertungsbeschlüsse befristet waren. Mehr als die Hälfte der nicht aufgehobenen befristeten Beschlüsse (n=38/66) entfallen auf Wirkstoffe mit alternativem Zulassungsverfahren. Damit ist die Chance eines nur befristet gültigen Nutzenbewertungsbeschlusses und damit einer obligatorischen späteren Re-Evaluation bei Wirkstoffen mit alternativer Zulassung um das Vierfache erhöht (OR=4,05, $p < 0,0001$). Dies ist für den sich anschließenden Erstattungsbetragsverhandlungsprozess von hoher Relevanz, da sich Unsicherheiten im Evidenzkörper vermutlich auch auf die Zahlungsbereitschaft der GKV auswirken können. Inzwischen liegen entsprechende Vorschläge des GKV-Spitzenverbandes vor, die Arzneimittelpreisbildung obligatorisch adaptiv an den Prozess der weiteren Evidenzgenerierung nach alternativer bzw. beschleunigter Zulassung zu knüpfen (siehe hierzu ausführlich die Ausführungen zum sog. „Interimspreis“ in Abschnitt 1.2.2).³⁷

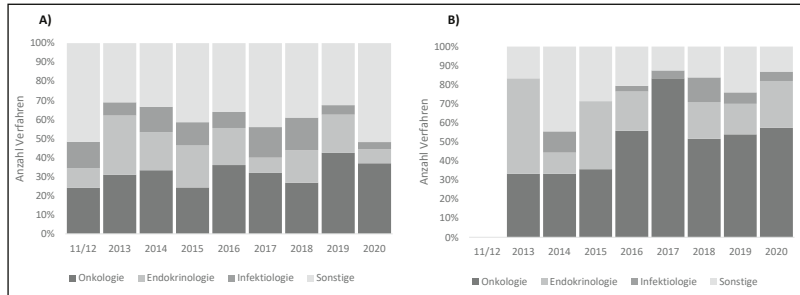
2.2.4 Bewertungsverfahren nach Anwendungsgebiet

Neben der Verfahrenskonstellation ist auch das jeweilige Anwendungsgebiet für den Ablauf des Bewertungs- und anschließenden Preisbildungsverfahrens von hoher Bedeutung. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurden bis Ende 2020 Wirkstoffe zur Behandlung von Erkrankungen aus 14 verschiedenen Indikationsgebieten bewertet. Dabei sind deutliche Konzentrationen auf drei Anwendungsgebiete zu beobachten. Neue Wirkstoffe aus der Onkologie (32 %), Endokrinologie (18 %) und Infektiologie (11 %) machen zusammen 61 Prozent dieser zwischen 2011 und 2020 erstbewerteten Wirkstoffe aus (Abbildung 10a). Unter allen Folgebewertungen ist die Konzentration auf diese drei Anwendungsgebiete noch größer, 81 Prozent aller Bewertungen neuer Anwendungsgebiete sowie Re-Evaluationen entfallen auf diese drei Anwendungsgebiete (Abbildung 10b). Dabei zeigt sich im Zeitverlauf insbesondere unter den Folgebewertungen eine stark zunehmende Konzentration auf Onkologika. Dies ist wiederum auf die hohe Anzahl neuzugelassener Anwendungsgebiete für seit 2011 neu eingeführte Onkologika zurückzuführen. 56 Prozent aller bis Ende 2020 nutzenbewerteten Zulassungserweiterungen gingen auf entsprechende Arzneimittel zurück.

Onkologika dominieren nach wie vor das Verfahren

³⁷ v. Stackelberg et al. (2018), 225.

Abbildung 10: Anteil abgeschlossener Nutzenbewertungsverfahren nach Anwendungsgebiet und Jahr der Beschlussfassung, a) Erstbewertungen, b) Folgebewertungen.



Quelle: G-BA, eigene Auswertung und Darstellung, Stand: 31.12.2020.

2.3 Ergebnisse der Nutzenbewertung

2.3.1 Zusatznutzen in Abhängigkeit der Bewertungsperspektive

60 % Zusatznutzenquote

Im Mittelpunkt der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA und das IQWiG steht die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens sowie eine Bewertung der Ergebnissicherheit für die von dem pharmazeutischen Unternehmen eingereichte Evidenz im Hinblick auf vorab festgelegte Fragestellungen. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird dabei auf der Ebene des zugelassenen Anwendungsgebiets festgesetzt, wobei die Gesamtaussage zum Zusatznutzen auf Ebene differenziert bewerteter Endpunkte saldiert wird. Die Nutzenbewertungsergebnisse lassen sich auf Wirkstoff-, Verfahrens- und Indikations- bzw. Teilpopulationsebene aggregieren. Bei Betrachtung der Verfahrenssystematik lässt sich auf Ebene aller abgeschlossener Nutzenbewertungsverfahren so zunächst bestimmen, inwieweit wenigstens einer der innerhalb eines Verfahrens gebildeten Indikationen bzw. Teilpopulationen ein Zusatznutzen zugesprochen wurde. In den bislang 527 abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren wurden für 58 Prozent in wenigstens einer Teilpopulation durch den G-BA ein Zusatznutzen identifiziert (Tabelle 11). Dieser Wert ist im Zeitverlauf konstant. Der Anteil des Zusatznutzens steigt jedoch, wenn nicht nutzenbewertete Wirkstoffe ohne vom Hersteller eingereichtes Dossier ausgeschlossen werden, bzw. sinkt, wenn nur uneingeschränkte durchgeführte Nutzenbewertungsverfahren einbezogen werden.

Tabelle 11: Verfahren mit belegtem Zusatznutzen.

Perspektive	Verfahren	Zusatznutzen
Verfahren	527	305 (58 %)
Verfahren mit Dossierbewertung	506	305 (60 %)
Uneingeschränkte Nutzenbewertung; exklusive Verfahren ohne Herstellerdosier- sier und ohne Orphan Drugs mit einge- schränktem Nutzenbewertungsverfahren	365	177 (48 %)

Quelle: G-BA, eigene Auswertung und Darstellung, Stand: 31.12.2020.

Je nach Bewertungsperspektive zeigt sich eine abnehmende Zusatznutzenquote. Während bislang 64 Prozent der seit 2011 zugelassenen Arzneimittel mit neuem Wirkstoff ein Zusatznutzennachweis in wenigstens einem bewerteten Anwendungsgebiet und in wenigstens einer Teilpopulation gelingt, wurde nur in 58 Prozent der Nutzenbewertungsverfahren ein Zusatznutzen identifiziert. Demgegenüber sind bislang nur 39 Prozent der im Rahmen der Bewertung durch den GBA differenzierten Teilpopulationen bzw. Teilindikationen eines Arzneimittels mit neuem Wirkstoff zusatznutzentragend (Tabelle 12). Wird ein quantifizierbarer Zusatznutzen durch den GBA identifiziert, ist ein im Ausmaß beträchtlicher oder geringer Zusatznutzen das bislang häufigste Ergebnis. Das höchstmögliche Ausmaß eines erheblichen Zusatznutzen wurde bislang hingegen nur in drei Verfahren (und dort nur in jeweils einer Teilpopulation) erreicht.³⁸ Ebenfalls häufig wird zwar ein Zusatznutzen durch den G-BA attestiert, dieser jedoch aufgrund der verfügbaren Datengrundlage nicht näher qualifiziert. Ein solcher im Ausmaß nicht quantifizierbarer Zusatznutzen wurde bislang in 18 Prozent aller Verfahren bzw. 13 Prozent aller differenzierten Teilpopulationen vergeben. Dabei wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen fast ausschließlich Orphan Drugs zugeschrieben. Die häufige Zuschreibung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens für Orphan Drugs ist unter anderem auf die beschriebene gesetzliche Fiktion eines mit Zulassung belegten Zusatznutzens zurückzuführen, sodass der G-BA in entsprechenden Verfahren lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der verfügbaren Evidenz bewertet.³⁹

Auf Teilpopulationsebene ist ein nicht belegter Zusatznutzen das häufigste Bewertungsergebnis. Auf Verfahrens- bzw. Wirkstoffebene

³⁸ Chronologisch: Propranolol (2015, Erstbewertung), Afatinib (2015, Neubewertung nach Fristablauf) und Nusinersen (2017, Erstbewertung).

³⁹ Der G-BA hat in entsprechenden Orphan-Verfahren seine Beschlusspraxis dahingehend verändert, dass er informell eine weitere Zusatznutzenkategorie „aufgrund der gesetzlichen Vorgaben nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ geschaffen hat (vgl. die Verfahren zu Migalastat oder Cerliponase alfa). Auf sich daran anknüpfende Diskussion zum Umgang mit „unreifer Evidenz“ hat der Gesetzgeber mit einer im Entwurf des GSAV enthaltenen Neuregelung zur anwendungsbegleitenden Datengenerierung von Orphan Drugs und solchen Arzneimitteln mit alternativem Zulassungsstatus reagiert.

schlägt dies jedoch nicht in vollem Umfang durch, da sich entweder zumindest in anderen Teilpopulationen oder Teilindikationen oder auch in späteren erneuten Bewertungsverfahren vielfach noch positive Bewertungskonstellationen ergeben. Ein gegenüber der zVT geringerer Nutzen wurde bislang in fünf bewerteten Teilpopulationen festgestellt. In lediglich einem Verfahren wurde im gesamten gegenständlichen Anwendungsgebiet ein geringerer Nutzen gegenüber der zVT abgeleitet.⁴⁰

Tabelle 12: Nutzenbewertungsergebnis nach Bewertungsperspektive.

Zusatznutzenausmaß	Wirkstoffe	Verfahren	Teilpopulationen
Erheblich	3 (2%)	3 (1%)	3 (0,3%)
Beträchtlich	74 (40%)	104 (20%)	120 (12%)
Gering	53 (29%)	96 (18%)	139 (14%)
Nicht quantifizierbar	54 (29%)	102 (19%)	135 (14%)
Summe Zusatznutzen belegt	184 (63%)	305 (58%)	397 (40%)
Summe Zusatznutzen nicht belegt	107 (37%)	222 (42%)	594 (60%)
Geringerer Nutzen	1 (0,3%)	1 (0,2%)	5 (1%)
Gesamtanzahl	291	527	996

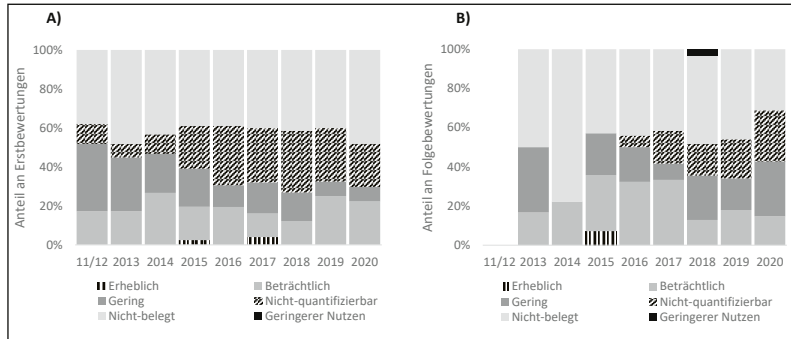
Quelle: G-BA, eigene Auswertung und Darstellung, Stand: 31.12.2020.

Der Anteil der Nutzenbewertungsverfahren mit in wenigstens einer Teilpopulation belegtem Zusatznutzen liegt seit 2015 konstant bei knapp 60 Prozent. Dies gilt sowohl für Erst- als auch für Folgebewertungen (Abbildung 11).⁴¹

⁴⁰ Die betraf eine erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf des Wirkstoffes Nivolumab im Jahr 2018. Da es das insgesamt elfte Nutzenbewertungsverfahren für diesen Wirkstoff war und zudem nur für einen sehr kleinen Teil des insgesamt für Nivolumab zugelassenen Anwendungsgebietes (1,2%), sind die Auswirkungen für den Preisbildungsprozess sehr gering.

⁴¹ Für eine differenzierte Auswertung der Bewertungsergebnisse nach Folgebewertung anhand der verschiedenen Bewertungstatbestände vergleiche ausführlich Greiner et al. (2020), 57ff.

Abbildung 11: Anteil der Zusatznutzenzuschreibungen nach Jahr der Beschlussfassung, a) Erstbewertungen, b) Folgebewertungen.



Quelle: G-BA, eigene Auswertung und Darstellung, Stand: 31.12.2020.

Zu erkennen ist darüber hinaus, dass der Anteil der Verfahren mit einem im Ausmaß „nicht quantifizierbarem“ Zusatznutzen in den Jahren ab 2016 deutlich höher ist. War dies in den Anfangsjahren des AMNOG überwiegend auf Orphan Drugs zurückzuführen, sind es zuletzt vermehrt auch Nicht-Orphans, für die eine Quantifizierung des Zusatznutzenausmaßes unter den gesetzten Maßstäben der frühen Nutzenbewertung im Rahmen der Erstbewertung nicht möglich ist. Bis Ende 2017 waren noch 80 Prozent aller Verfahren mit im Ausmaß nicht quantifizierbarem Zusatznutzens Orphan Drugs. In den Jahren 2018 und 2020 lag dieser Anteil nur noch bei 66 Prozent.

Zusatznutzen immer häufiger nicht quantifizierbar

Die Umsatzschwelle zur Vollbewertung von Orphan Drugs wurde bis Ende 2020 von 13 Wirkstoffen überschritten und ein entsprechendes uneingeschränktes Bewertungsverfahren auch abgeschlossen. Im Rahmen der jeweiligen erneuten Nutzenbewertungen wurden diese Wirkstoffe in insgesamt 27 Verfahren ohne Einschränkungen bewertet. Das Ergebnis: In 15 dieser Verfahren (56%) konnte wenigstens in einer Teilpopulation ein Zusatznutzen belegt werden. Doch auch in diesen Konstellationen gibt es wieder Sonderfälle. So entschied der G-BA im erneuten Bewertungsverfahren von Venetoclax nach Aufhebung des Orphan Drug-Status zwar, dass der Zusatznutzen in einer der betrachteten Teilpopulationen nicht belegt ist, vergab jedoch einen „informellen Zusatznutzen“, indem Venetoclax „[...] gemäß Fachinformation in der patientenindividuellen Abwägung [...] in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein [kann]“.⁴² Inwiefern eine solche semantische Aufweichung eines Nutzenbewertungsbeschlusses Einfluss auf die Erstattungsverhandlungen hat, kann im Rahmen der vorliegenden Arbeit nur spekuliert werden. Unabhängig davon ist in 50 Prozent der Teilpopulationen mit nicht belegtem Zusatznutzen bei uneingeschränkt be-

⁴² Tragende Gründe zum Nutzenbewertungsbeschluss von Venetoclax vom 16.05.2020, S. 8.

werteten Orphan Drugs darauf zurückzuführen, dass zwar Studien-
daten vorhanden, diese jedoch zu Nutzenbewertungszwecken nicht
geeignet sind.

2.3.2 Zusatznutzen in Abhängigkeit des Anwendungsgebietes

Die Ergebnisse der Nutzenbewertungen zeigen seit Einführung des
AMNOG zum Teil deutliche indikationsspezifische Zusammenhän-
ge.⁴³ In bislang acht Therapiegebieten gelang auf Verfahrensebene
eine Zusatznutzenquote von über 50 Prozent, in vier davon basie-
rend auf zehn oder mehr abgeschlossenen Verfahren. Insbesondere
neuen Onkologika gelingt regelhaft der Nachweis eines therapeuti-
schen Vorteils gegenüber den bereits verfügbaren Alternativen.
75 Prozent aller Erstbewertungen in dieser Indikation wurden positiv
bewertet (Tabelle 13). Neue Medikamente aus den Bereichen Dia-
betologie und Neurologie, auf welche ein Viertel aller Verfahren, je-
doch weniger als ein Fünftel der vergebenen Zusatznutzen entfal-
len, erreichen deutlich seltener ein positives Bewertungsergebnis.
Hintergrund ist, dass patientenrelevante Vorteile neuer Therapien
zur Behandlung chronischer Erkrankungen aufgrund des dafür in
der Regel erforderlichen langen Nachbeobachtungszeitraumes nur
über Surrogatparameter abgebildet werden können, welche im Rah-
men der frühen Nutzenbewertung jedoch aufgrund fehlender Vali-
dierung regelhaft nicht zum Nutznachweis herangezogen wer-
den.⁴⁴

Hohe Zusatz- nutzenquote für Onkologika

Dieser Trend hat sich mit den zuletzt abgeschlossenen Verfahren
weiter verstetigt. Auf Ebene der bewerteten Teilpopulationen zeigt
sich jedoch ein anderer Trend. Für lediglich 52 Prozent aller Onkolo-
gika im Rahmen der Erstbewertung ein Zusatznutzen identifiziert
werden. Etwas geringer ist die Zusatznutzenquote in Folgebewer-
tungsverfahren. In 64 Prozent aller Folgebewertungen bzw. 41 Pro-
zent aller differenzierten Teilpopulationen konnte für Onkologika ein
Zusatznutzen identifiziert werden. Beides liegt oberhalb des AM-
NOG-Durchschnittes von 40 Prozent für Erst- bzw. 36 Prozent für
Folgebewertungen.

⁴³ Hill et al. (2015).

⁴⁴ o. V. (2020).

Tabelle 13: Zusatznutzenergebnisse nach Bewertungsperspektive, Bewertungsverfahren und Anwendungsgebiet

Anwendungsgebiet	Erstbewertung	Folgebewertungen
Onkologie	71 / 95 (75 %)	83 / 127 (65 %)
Endokrinologie	30 / 53 (57 %)	24 / 46 (52 %)
Infektiologie	18 / 33 (55 %)	4 / 12 (33 %)
Sonstige	13 / 99 (47 %)	19 / 43 (44 %)
Gesamt	175 / 299 (59 %)	130 / 228 (57 %)

Quelle: G-BA, eigene Auswertung und Darstellung, Stand: 31.12.2020.

2.3.3 Zusatznutzen in Abhängigkeit der Größe der GKV-Zielpopulation

Bei näherer Betrachtung der bewerteten Anwendungsgebiete zeigt sich, dass das Ergebnis der Nutzenbewertung in Abhängigkeit der Größe der GKV-Zielpopulation innerhalb der Zulassungsindikation signifikant verschieden ist (einseitiger T-Test, $p < 0,05$). Die Verteilung der in den G-BA-Beschlüssen angegebenen Zielpopulationsgröße in Relation zu dem Ergebnis der Nutzenbewertung zeigt dementsprechend eine deutlich geringere Streuung der Patientenzahlen für positiv bewertete Verfahren (Abbildung 12).

**Zusatznutzen
wahrscheinlicher
bei kleinen
Zielpopulationen**

Abbildung 12: Größe der GKV-Zielpopulation auf Verfahrensebene in Abhängigkeit des Nutzenbewertungsergebnisses.



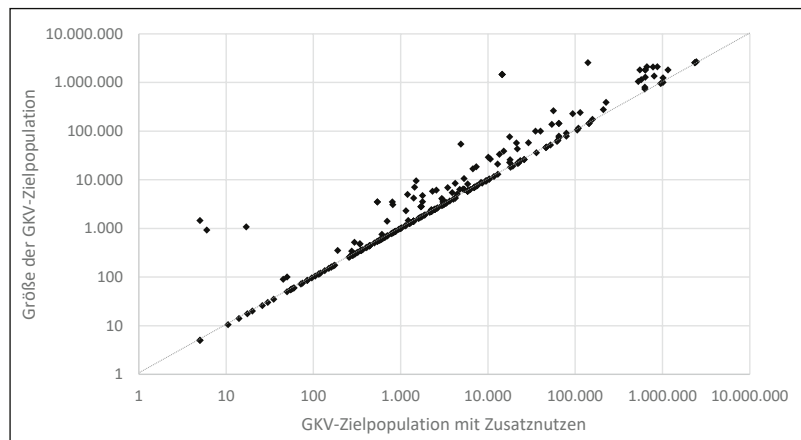
Quelle: G-BA, eigene Auswertung und Darstellung, Ausreißer nicht dargestellt, Stand: 31.12.2020.

Ausgehend von den bisherigen Daten lässt sich über einen (arbiträren) Schwellenwert die Chance eines positiven Nutzenbewertungs-

ergebnisses in Abhängigkeit dieses Faktors ermitteln. In der Literatur wurde hierfür eine Zielpopulationsgröße von kleiner bzw. größer 100.000 Patienten vorgeschlagen.⁴⁵ Vor dem Hintergrund der verfügbaren Datenlage erscheint jedoch ein höherer Cut-off sinnvoller. Ausgehend von einer Differenzierung bis bzw. ab 250.000 Patienten zeigt sich, dass die Chance für einen nicht belegten Zusatznutzen in Verfahren mit entsprechend größerer Zielpopulation (gilt analog auch auf Teilpopulationsebene) im Gegensatz zu solchen mit kleineren Zielpopulationen um mehr als das Doppelte erhöht ist (OR=2,18, $p < 0,005$).

Auch die Chance für einen nur zum Teil belegten Zusatznutzen in einem bestimmten Anwendungsgebiet ist deutlich durch die Größe des Anwendungsgebietes selbst beeinflusst (Abbildung 13). Eine horizontale Verschiebung auf der x-Achse links von der achsenteilenden Gerade veranschaulicht einen nur in Teilen des Anwendungsgebietes belegten Zusatznutzen.⁴⁶ Dabei ist erkennbar, dass der Anteil der Wirkstoffe mit nur zum Teil belegtem Zusatznutzen mit zunehmender Größe des bewerteten Anwendungsgebietes steigt. Diese beobachtete Abhängigkeit der Zusatznutzenwahrscheinlichkeit von der Größe der beobachteten Zielpopulation bestätigt sich in einem bivariaten logistischen Regressionsmodell ($p < 0,05$) auch auf Teilpopulationsebene.

Abbildung 13: Abhängigkeit der Zielpopulationsgröße mit belegtem Zusatznutzen von der Gesamtgröße der bewerteten Zielpopulation je abgeschlossenem Verfahren



Quelle: Eigene Auswertung und Darstellung, Achsen logarithmiert, Stand: 31.12.2020.

⁴⁵ Demiroglu et al. (2020), S. 53.

⁴⁶ Wirkstoffe mit im gesamten Anwendungsgebiet nicht belegtem Zusatznutzen sind aufgrund der logarithmierten Darstellung nicht abgetragen.

2.3.4 Zusatznutzen in Abhängigkeit der Qualität verfügbarer Evidenz

Für die Preisbildung eines neuen Arzneimittels aus Perspektive der GKV ist ein entscheidender Faktor die Sicherheit über die aus vorliegenden Studiendaten abgeleiteten Vorteile.⁴⁷ Innerhalb der Nutzenbewertung liegen verschiedene Parameter zur Ableitung der Evidenzqualität vor, darunter zum Beispiel die Einstufung zur Beleglage. Ein indirekter Prädiktor der Güte der zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung verfügbaren Evidenz ist hingegen, ob der G-BA den Nutzenbewertungsbeschluss befristet hat. Bis Ende 2020 wurde die Gültigkeit von 19 Prozent aller Nutzenbewertungsbeschlüsse zeitlich befristet, im Durchschnitt für 32 Monate (Spanne: 5 bis 85 Monate). Die Erwartung zeitnah neuer Evidenz, welche auch durch die Vorlage weiterer Auswertungen bereits verfügbarer Daten möglich ist, ist in der Regel begründend für eine kurze Beschlussbefristung. So ist die sehr kurze Befristung eines Beschlusses zum Beispiel im Verfahren von Blinatumomab (6 Monate) in der Verpflichtung des Herstellers seitens der EMA begründet, weitere Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit aus einer laufenden Studie vorzulegen. Die mit sieben Jahren längste Beschlussbefristung liegt für Vandetanib vor. Aufgrund der verzögerten Patientenrekrutierung wurde eine Fristverlängerung von drei auf sieben Jahre analog zum Fälligkeitsdatum zur Vorlage bei der EMA durch den GBA beschlossen.⁴⁸

**1/5 aller
Beschlüsse
befristet**

35 Prozent dieser Beschlussbefristungen wurden vorzeitig aufgehoben, sodass keine erneute Nutzenbewertung initiiert wurde. Einem befristeten G-BA-Beschluss liegen entweder sachliche Gründe (z. B. fehlende Daten zu patientenrelevanten Endpunkten) oder eine bedingte Zulassung durch die Europäische Kommission (Conditional Marketing Authorization) zugrunde. Beide Ausgangspunkte einer Befristung sind insofern mit Unsicherheiten im Evidenzmaterial verbunden. Als sachliche Gründe werden grundsätzlich bestehende Unsicherheiten hinsichtlich zuverlässiger, wissenschaftlich nachprüfbarer Aussagen zum Bestehen und zum Ausmaß eines Zusatznutzens bzw. zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse, welche die Beurteilung der Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels einschränken, angeführt.

**Ein Drittel aller
Befristungen
werden
aufgehoben**

Werden die bisherigen Bewertungsergebnisse hinsichtlich der Gültigkeit (befristet / unbefristet) differenziert, zeigen sich zwei wesentliche Trends. Die Chance für einen befristeten Beschluss ist bei belegtem Zusatznutzen fast dreimal höher als bei nicht belegtem Zusatznutzen (OR=2,82, 95 %-KI: 1,63–4,86). Gleichzeitig konzentrieren sich befristete Beschlüsse auf die schwächeren Zusatznutzenkategorien „gering“ bzw. „nicht quantifizierbar“ (Tabelle 14). Ein Ein-

⁴⁷ Haas et al. (2018).

⁴⁸ Tragende Gründe zum Beschluss über den Antrag auf Verlängerung der Befristung vom 04.08.2016.

fluss eines befristeten Beschlusses auf die folgenden Erstattungs-
betragsverhandlungen ist damit sehr wahrscheinlich.

Tabelle 14: Zusatznutzenergebnisse auf Verfahrensebene in Abhängigkeit
der Gültigkeit des Nutzenbewertungsbeschlusses.

Zusatznutzenausmaß	Gültigkeit des Nutzenbewertungs- beschlusses		
	Befristet	Unbefristet	Gesamt
Erheblich	1 (1 %)	2 (0,5 %)	3 (1 %)
Beträchtlich	14 (15 %)	90 (21 %)	104 (20 %)
Gering	25 (26 %)	71 (16 %)	96 (18 %)
Nicht quantifizierbar	31 (33 %)	71 (16 %)	102 (19 %)
Zusatznutzen belegt	71 (75 %)	234 (54 %)	305 (58 %)
Zusatznutzen nicht belegt / geringerer Nutzen	24 (25 %)	198 (46 %)	222 (42 %)
Gesamt	95 (100 %)	432 (100 %)	527 (100 %)

Quelle: Eigene Auswertung und Darstellung, Stand: 31.12.2020.

Bis Ende 2020 lagen zudem 28 abgeschlossene erneute Nutzenbe-
wertungen nach Fristablauf vor. Dabei konnten in fast allen Verfah-
ren erfolgreich neue Daten vorgelegt werden. In acht Verfahren führ-
te die erneute Nutzenbewertung zu einer höheren Einschätzung
über das Ausmaß des Zusatznutzens. Dabei gelang es in drei Verfah-
ren, einen Zusatznutzen zu belegen, nachdem zuvor noch ein
Zusatznutzen als nicht belegt angesehen worden war. In insgesamt
14 Verfahren ergab sich auf Ebene der Bewertung des Zusatznut-
zens keine Änderung im erneuten Nutzenbewertungsbeschluss. In
sieben weiteren Verfahren ergab sich eine Abwertung des vorheri-
gen Bewertungsergebnisses.⁴⁹

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse empfiehlt die Arzneimittel-
kommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), vor allem bei Onko-
logika eine obligatorische Befristung des G-BA-Beschlusses und
eine weitere Nutzenbewertung nach zwei bis drei Jahren.⁵⁰ Auch
andere Wissenschaftler haben wiederholt eine verpflichtende Re-
Evaluation vorgeschlagen.⁵¹ Nach einer kleinen Anfrage der Faktion
DIE LINKE nahm die Bundesregierung im Februar 2018 unter an-
derem zu dieser Forderung Stellung. Die Bundesregierung verweist in
ihrer Antwort auf die gesetzlich geregelten Fristen zur Durchführung
erneuter Nutzenbewertungen sowie auf die fakultative Möglichkeit

⁴⁹ Vgl. hierzu ausführlich Greiner et al. (2020), 61f.

⁵⁰ Osterloh (2016), S. 810.

⁵¹ Glaeske et al. (2017), S. 2087.

des G-BA, Nutzenbewertungsbeschlüsse zu befristen.⁵² Der GKV-Spitzenverband hat wiederum in einem Ende 2017 veröffentlichten Papier Vorschläge zur regulativen Anpassung der Nutzenbewertung und Preisbildung neuer Arzneimittel vor dem Hintergrund alternativer Zulassungsverfahren gemacht. Kern dieses Papiers waren Vorschläge zur verpflichtenden Re-Evaluation aller neuen Arzneimittel mit alternativer Zulassung innerhalb der frühen Nutzenbewertung.⁵³

2.4 Vom Abgabepreis zum Erstattungsbetrag

2.4.1 Ablauf und Gegenstand der Erstattungsbetragsverhandlungen

Arzneimittelhersteller können die Preise eines neuen Arzneimittels in Deutschland frei bestimmen. Dies ist im internationalen Vergleich bis auf wenige Ausnahmen einzigartig.⁵⁴ Ein zugelassenes Arzneimittel ist zu diesem Preis ab dem ersten Tag der Marktverfügbarkeit verkehrs- und zu Lasten der GKV erstattungsfähig.⁵⁵ Bis zum Jahr 2011 waren Preise patentgeschützter Arzneimittelmarkt faktisch unreguliert. Grundsätzlich waren zwar auch patentgeschützte Arzneimittel von der Festbetragsregelung erfasst, für Arzneimittel, die sich nicht in eine Festbetragsgruppe einbeziehen lassen (zum Beispiel aufgrund fehlender vergleichbarer Arzneimittel), sollte der GKV-Spitzenverband einen Erstattungshöchstbetrag festlegen, bis zu dessen die Krankenkassen die Kosten eines patentgeschützten Arzneimittels tragen. Dieser Höchstbetrag sollte auf Grundlage einer Nutzen-Kosten-Bewertung nach § 35b Abs. 1 Satz 3 ermittelt, welche vom IQWiG durchzuführen gewesen wäre. Arzneimittel, deren Kosteneffektivität erwiesen ist oder für die eine Kosten-Nutzen-Bewertung nur im Vergleich zur Nichtbehandlung erstellt werden kann, weil eine zweckmäßige Therapiealternative fehlt, sind von der Festsetzung eines Höchstbetrags auszunehmen.⁵⁶

Mit Einführung der frühen Nutzenbewertung und daran anknüpfender nutzenbasierter Preisbildung verschob der Gesetzgeber jedoch den regulatorischen Fokus von der Festsetzung eines Höchstbetrages hin zur Verhandlung einer (zumindest in der Theorie beliebig hohen) Erstattungsbetrages. Anstelle einer behördlichen Preisfestsetzung entschied sich der Gesetzgeber im Rahmen des AMNOG damit für eine Stärkung des Subsidiaritätsprinzips als zentrales Element innerhalb des selbstverwalteten GKV-Systems.⁵⁷ Obwohl die Kosten-Nutzen-Bewertung Bestandteil auch dieser frühen Nutzenbewertung sein kann, ist sie es aufgrund ihrer Verfahrensstellung faktisch nicht. Zur Preisbildung neuer Arzneimittel sollen insofern

**Festbeträge vs.
Erstattungsbeträge**

⁵² Bundestags-Drucksache (2018a).

⁵³ Haas et al. (2018).

⁵⁴ o. V. (2002), S. 203.

⁵⁵ Pirk (2008), S. 170.

⁵⁶ § 31 Abs. 2a SGB V (frühere Fassung).

⁵⁷ Bundestags-Drucksache (2013a), S. 8.

vorrangig frühe klinische Daten auf Basis der Zulassungsstudien und keine Kosten-Nutzen-Bewertungen herangezogen werden. Im AMNOG-Prozess ist damit die Steuerung der Arzneimittelpreise durch Festbeträge einerseits und Erstattungsbeträge andererseits angelegt. So sollten die Nutzenbewertung und die darauf fußenden Erstattungsbeträge zuvor bestehende Regelungslücken im festbetragsfreien Markt schließen.⁵⁸ Festbeträge und nutzenbasierte Erstattungsbeträge sind demnach als zwei sich ergänzende Verfahren zu verstehen, die zusammen im gesamten Markt für patentgeschützte und patentfreie Arzneimittel ein lückenloses Regulativ der Qualität und Wirtschaftlichkeit schaffen sollen.⁵⁹ Während bei den Festbeträgen Konkurrenz der Anbieter und damit Marktmechanismen Grundlage der Preisbildung darstellen, fehlen aber in Deutschland im patentgeschützten Bereich weiterhin Informationen aus Kosten-Nutzen-Analysen bei der Preisbildung.

Referenz- oder Premiumpreis

Nach Abschluss der frühen Nutzenbewertung mit Beschlussfassung des G-BA über die Ergebnisse der Nutzenbewertung beginnt die maximal sechsmonatige Phase der Erstattungsbetragsverhandlungen zwischen pharmazeutischem Unternehmer und GKV-Spitzenverband. Wurde zuvor kein Zusatznutzen festgestellt, so wird das betreffende Arzneimittel innerhalb dieser Zeitspanne in eine Festbetragsgruppe überführt. Sollte keine Festbetragsgruppe existieren, führen GKV-Spitzenverband und der pharmazeutische Unternehmer Verhandlungen darüber, wie der Erstattungsbetrag anzupassen ist, damit er nicht zu höheren Jahrestherapiekosten als die zVT führt (Tabelle 15).⁶⁰ Bei einem Arzneimittel, das einen Zusatznutzen gegenüber der zVT aufweist, wird der Erstattungsbetrag durch einen Zuschlag auf die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie verhandelt.

Tabelle 15: Preisbildungskonstellationen im AMNOG.

Szenario		Vorgabe Preisbildung
1.	Zusatznutzen im gegenständlichen Anwendungsgebiet nicht belegt	Referenzpreis
2.	Zusatznutzen im gegenständlichen Anwendungsgebiet belegt	Premiumpreis

Quelle: Eigene Darstellung.

Die Erstattungsbetragsverhandlungen erfolgen in vier Verhandlungsrunden. Rahmenvertraglich vereinbart sind dabei die Termine für die erste und die letzte Verhandlungsrunde. Der erste Verhandlungstermin soll in den ersten vier Wochen nach der Veröffentlichung des Beschlusses des G-BA über die Nutzenbewertung oder Kosten-

⁵⁸ Beggerow et al. (2020).

⁵⁹ Bode et al. (2014).

⁶⁰ Deutscher Bundestag (2010).

Nutzen-Bewertung stattfinden. Der letzte Verhandlungstermin soll grundsätzlich spätestens vier Wochen vor Ende des sechsmonatigen Verhandlungszeitraumes stattfinden.⁶¹

Gemäß § 130b Abs. 9 SGB V hatten der Spitzenverband Bund der Krankenkassen und die für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer auf Bundesebene als für die Erstattungsbeitragsverhandlungen relevanten Interessensvertreter eine Rahmenvereinbarung über die Maßstäbe der Erstattungsbeitragsverhandlungen zu treffen. Ziel war es, die Erstattungsbeitragsverhandlungen durch die Vorgabe einheitlicher Maßstäbe zu erleichtern und zu standardisieren.⁶² Die Vereinbarung legt die Grundlagen für die Vereinbarungen des GKV-Spitzenverbandes mit dem pharmazeutischen Unternehmer als Vertragsparteien verbindlich fest. Gegenstand der Rahmenvereinbarung sind die entscheidungserheblichen Kriterien für die Vereinbarung eines Erstattungsbetrages. Der Inhalt beschreibt die Details so konkret, dass aus ihnen die einzelnen Vereinbarungen über den Erstattungsbetrag entwickelt werden können. In der aktuellen Fassung⁶³ regelt die Rahmenvereinbarung näheres zu

- den Verhandlungsterminen (§§ 1 und 2),
- zur Vorbereitung der Verhandlungstermine (§ 3),
- zu den Festlegungen zum Erstattungsbetrag (§ 4),
- zu den Grundlagen der Ermittlung des Erstattungsbetrages (§ 5),
- den Kriterien zur Vereinbarung eines Erstattungsbetrages (§ 6) sowie
- den formalen Rahmenbedingungen (§§ 7 bis 11), darunter Kündigungsfristen und Geheimhaltungspflichten.

Die Rahmenvereinbarung sollte ursprünglich bis Ende Mai 2011 vorliegen.⁶⁴ Es zeigte sich jedoch, dass die Vertragsparteien grundlegende Auffassungsunterschiede zur Interpretation der gesetzlichen Rahmenvorgaben insbesondere zu den maßgeblichen Preisbildungskriterien haben. Während sich der GKV-SV in der Formulierung der Rahmenvereinbarung an den in § 130b SGB V sowie der AM-NutzenV genannten Faktoren orientierte, forderte der pharma-

⁶¹ § 3 Abs. 1 RahmenV.

⁶² Deutscher Bundestag (2010), S. 32.

⁶³ Die Rahmenvereinbarung ist inzwischen durch Schiedssprüche der Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V überarbeitet bzw. angepasst worden. So waren durch Schiedsspruch v. 8.3.2012 die §§ 3 Abs. 2 und 6 Abs. 3 sowie die Anlage 2 festgesetzt worden, durch Schiedsspruch v. 25.6.2015 die §§ 3 Abs. 6, 6 Abs. 3 und 9 Abs. 1 sowie Anlage 3 Nr. 5 und Nr. 6 und Anlage 4 sowie durch Schiedsspruch v. 30.6.2016 der § 1 Abs. 3 Satz 4, § 2 Abs. 3a, § 4 Abs. 1, Abs. 2, Abs. 5, Abs. 6, Abs. 7 Satz 1, Abs. 8, Abs. 9, § 5 Abs. 2 Satz 2, § 6 Abs. 1, Abs. 2 Satz 1, Abs. 3 Satz 2 und 3 sowie die Anlagen 1 und 5 festgesetzt worden. GKV-Spitzenverband et al. 2016

⁶⁴ Kaesbach (2011), S. 4.

zeitische Unternehmer mit Verweis auf die Gesetzesbegründung eine stärkere Orientierung unter anderem am Innovationsgrad eines Arzneimittels.⁶⁵ Infolgedessen trat am 08.03.2012 eine nur in Teilen konsentrierte Fassung der RahmenV in Kraft. Die Abschnitte zur Übermittlung europäischer Vergleichspreise sowie inklusive des Länderkorbes sowie die Kriterien zur Vereinbarung des Erstattungsbetrages wurden hingegen von der Schiedsstelle festgesetzt und sind am 19.3.2012 in Kraft getreten.

Entscheidet sich der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von vier Wochen nach Veröffentlichung des G-BA-Beschlusses, die Verhandlung mit dem GKV-Spitzenverband nicht durchzuführen, verpflichtet er sich damit, sein neues Arzneimittel in Deutschland aus dem Verkehr zu nehmen. Dieses Vorgehen wird als „opt-out“ bezeichnet und hat zur Folge, dass kein Erstattungsbetrag in Deutschland gelistet wird.⁶⁶ Damit können andere Länder ihren Arzneimittelpreis nicht auf einen ermäßigten deutschen Erstattungsbetrag referenzieren. Die Inhalte der Verhandlungen sind vertraulich. Am Ende einer abgeschlossenen Verhandlung wird lediglich der Erstattungsbetrag in einem Preisverzeichnis (Lauer-Taxe®) veröffentlicht sowie die Differenz zwischen dem ApU und dem Erstattungsbetrag ausgewiesen. Die Lauer Taxe®, auch als „ABDA-Artikelstamm“ oder „Große Deutsche Spezialitätentaxe“ bezeichnet, ist eine Datenbank, in der sämtliche Wirtschaftsdaten aller Fertigarzneimittel⁶⁷ und apothekenüblicher Waren, die in Deutschland für den Handel zugelassen und bei der Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten gemeldet sind, abgerufen werden können. Diese Datenbank ist ein kostenpflichtiges Serviceangebot, weshalb ein reduzierter Erstattungsbetrag in Deutschland zunächst nur für Fachkreise „öffentlich“ wird.

Schiedsverfahren Sollten es im Rahmen der Erstattungsbetragsverhandlung strittige Sachverhalte geben, zu denen innerhalb von sechs Monaten nach Nutzenbewertungsbeschluss keine Einigung möglich ist, können die Vertragsparteien einzeln oder gemeinsam eine extra zu diesem Zweck gegründete Schiedsstelle aufrufen.⁶⁸ Die Schiedsstelle entscheidet innerhalb von drei Monaten unter freier Würdigung aller Umstände des Einzelfalls und berücksichtigt dabei die Besonderheiten des jeweiligen Therapiegebietes. Nach einem Schiedsspruch können die Vertragsparteien erstmalig innerhalb des Prozesses der frühen Nutzenbewertung den Klageweg wählen. Klagen gegen Entscheidungen der Schiedsstelle haben keine aufschiebende Wirkung.⁶⁹ Zudem kann jede Vertragspartei nach einem Schiedsspruch beim G BA eine Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V beantragen (was aber noch nie geschehen ist).⁷⁰ Die Geltung des

⁶⁵ Kaesbach (2011), S. 8.

⁶⁶ § 4 Abs. 7 der RahmenV nach § 130b Abs. 9 SGBV.

⁶⁷ Fertigarzneimittel sind Arzneimittel, die im Voraus hergestellt und in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Packung in den Verkehr gebracht werden.

⁶⁸ § 130b Abs. 4 SGB V.

⁶⁹ § 130b Abs. 4 SGB V.

⁷⁰ § 130b Abs. 8 SGB V.

Schiedspruchs bleibt hiervon unberührt. Der Erstattungsbetrag würde auf Grund des Beschlusses über die Kosten-Nutzen-Bewertung neu vereinbart werden.

2.4.2 Gültigkeit und Abwicklung des Erstattungsbetrages

Der verhandelte bzw. festgesetzte Erstattungsbetrag gilt unabhängig vom Zeitpunkt der Verfügbarkeit des Erstattungsbetrages spätestens ab dem 13. Monat nach erstmaligem Inverkehrbringen für alle Arzneimittel, die den betreffenden Wirkstoff enthalten. Das 14. SGB V Änderungsgesetz präziserte dies, indem die Phase der freien Preisbildung nur einmalig je Wirkstoff gewährt wird. Dies soll unterbinden, dass pharmazeutische Unternehmer durch einen verzögerten Markteintritt oder eine strategische Aufteilung der Anwendungsgebiete die Phase der freien Preissetzung erneut auslösen oder verlängern können. Davon abweichende Vereinbarungen zu Gunsten der GKV sind möglich. Zudem können gestaffelte Preisabschlüsse vereinbart werden.⁷¹ Der vereinbarte Erstattungsbetrag gilt auch für die private Krankenversicherung, Beihilfeträger und Selbstzahler. Bringt ein Re-Importeur ein Arzneimittel erstmalig auf den deutschen Markt, gelten der Nutzenbeschluss und der verhandelte Erstattungsbetrag des Originalpräparates auch für das Reimport-Arzneimittel.

Die Mindestvertragslaufzeit eines Vertrags über einen Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V beträgt ein Jahr.⁷² Die maximale Laufzeit einer Erstattungsbetragsvereinbarung ist nicht gesetzlich geregelt. Aus vereinzelt veröffentlichten Pressemitteilungen zum Abschluss entsprechender Verhandlungen durch einzelne Vertragsparteien ist jedoch ersichtlich, dass diese maximal drei Jahre beträgt.⁷³ Im Falle eines neuen Beschlusses einer weiteren Nutzenbewertung oder Kosten-Nutzen-Bewertung oder der Voraussetzung zur Bildung einer Festbetragsgruppe kann der Vertrag vor Ablauf der Frist gekündigt werden. Damit unterscheiden sich Verträge nach § 130b maßgeblich von denen nach § 130a Abs. 8 SGB V. Diese „klassischen“ Rabattverträge haben eine empfohlene Laufzeit von zwei Jahren und bedeuten deshalb ein höheres Maß an Planungssicherheit für den pharmazeutischen Unternehmer.

Der verhandelte oder festgesetzte Erstattungsbetrag löst den Listenpreis zum Zeitpunkt der Markteinführung als bisherigen Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ab. Aus dem Erstattungsbetrag kann der sogenannter „Nutzenbewertungsrabatt“ auf den einheitlichen Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers, welcher auf Grund der Preisvorschriften des Arzneimittelgesetzes gilt⁷⁴, sowohl als Eurobetrag als auch als prozentuale Diffe-

Vertragslaufzeit

⁷¹ § 130b Abs. 1a SGB V.

⁷² § 8 Abs. 1 der RahmenV nach § 130b Abs. 9 SGBV.

⁷³ Vgl. exemplarisch: GKV-Spitzenverband 2015b.

⁷⁴ § 78 Absatz 3 AMG.

renz („Preisabschlag“) errechnet werden. Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers bleibt als Listenpreis unverändert.

2.4.3 Öffentliche Listung des Erstattungsbetrages

Ein in Deutschland vereinbarter Erstattungsbetrag für ein nutzenbewertetes Arzneimittel ist transparent. Dies ist im internationalen Vergleich weitestgehend einmalig und auch deshalb als Diskussionsgegenstand fortlaufend auf der gesundheitspolitischen Agenda. Dabei geht Diskussion um die Vertraulichkeit von Erstattungsbeträgen auf die Anfänge des AMNOGs zurück⁷⁵ und wurde auch auf politischer Ebene bereits im Rahmen der 16. AMG-Novelle im Jahr 2012 erörtert.⁷⁶ Zuletzt wurde im Rahmen des AMVSG 2017 kontrovers darüber diskutiert, ob die Vertraulichkeit des Erstattungsbetrages in Deutschland zu weiteren Preisnachlässen führen könnte.⁷⁷ Damals entschied sich der Gesetzgeber, trotz breiter Initiative durch die pharmazeutische Industrie, für eine Beibehaltung der Preistransparenz. Hauptargument für vertrauliche Erstattungsbeträge waren seinerzeit potenziell höhere Preisnachlässe, wenn Hersteller nicht mehr befürchten müssen, dass ein in Deutschland verhandelter Rabatt in eine Vielzahl von auf den deutschen Preis referenzierenden Ländern ausstrahlt. Befürworter der Preistransparenz argumentierten jedoch, dass sich Unternehmen bei vertraulichen Erstattungsbeträgen einer gesellschaftlichen Debatte über die Preise von Innovationen⁷⁸ sowie einem offenen Preiswettbewerb entziehen können.

Referenzierung Bei zunehmender Dichte der internationalen Referenzierung nehmen die Auswirkungen von Preisentscheidungen einzelner Länder auf die internationale Preisgestaltung und damit die Erlössituation für ein innovatives Arzneimittel zu. Stargardt et al. haben bereits im Jahre 2006 die Auswirkungen einer Preissenkung in Deutschland von einem Euro für ein der internationalen Referenzierung unterliegendes Arzneimittel auf 15 EU-Länder in mehreren Varianten simuliert.⁷⁹ Kommt es über Re-Referenzierungen, also einer Referenzierung eines Landes auf ein Land, das zuvor das referenzierende Land referenziert hat, zu Schleifen-Auswirkungen, so kann ein so genannter „Kellertreppeneffekt“ nach unten entstehen. Damit ist in diesem Fall gemeint, dass sich das Preisniveau für ein Arzneimittel stufenweise verringert.⁸⁰

Aktuell referenzieren 16 europäische Nachbarländer auf einen in Deutschland verhandelten und transparenten Erstattungsbetrag (Abbildung 14). In Europa werden nur die Arzneimittelabgabepreise

⁷⁵ Vgl. hierzu exemplarisch Wasem (2011).

⁷⁶ Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) (2011).

⁷⁷ Greiner und Witte (2017), 29ff.

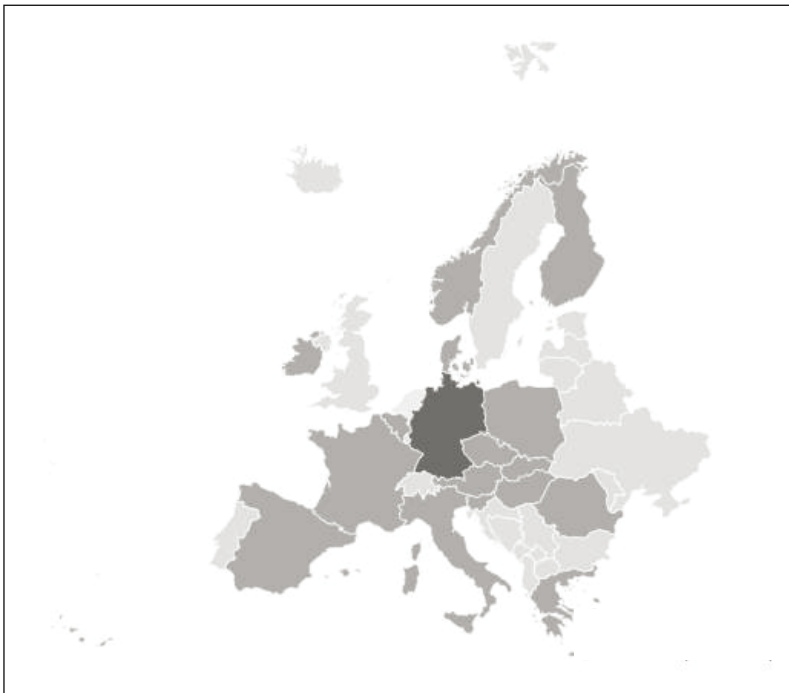
⁷⁸ AOK Bundesverband (2016).

⁷⁹ Stargardt und Schreyögg (2006), S. 242.

⁸⁰ Vgl. für die negativen allokativen Effekte einer solchen internationalen Preisreferenzierung exemplarisch Bauer und May (2020), 18f.

aus Frankreich (19-mal) und Großbritannien (17-mal) häufiger von anderen Ländern im Rahmen der internationalen Preisreferenzierung herangezogen.⁸¹ Hinzu kommen außereuropäische weitere, zum Teil größere Absatzmärkte, welche auf einen deutschen Preis referenzieren. Die USA als weltweit größter Absatzmarkt für neue Arzneimittel zählen bislang nicht dazu, haben zuletzt allerdings Reformen angekündigt und könnten zukünftig ebenfalls Abgabepreise aus Deutschland in ihre Preisbildung einbeziehen.⁸² Dies könnte zukünftig nochmals Druck auf das bislang transparente Verfahren in Deutschland ausüben.

Abbildung 14: Europäische Länder, welche im Rahmen der nationalen Preisfindung auf den Deutschen Erstattungsbetrag referenzieren (entsprechende Länder in dunkelgrau).



Quelle: Quelle: Eigene Darstellung nach Toumi et al. 2015, S. 20, modifiziert nach MAP BioPharma 2019

Bis Ende 2020 referenzierten auch die Niederlande auf den deutschen Erstattungsbetrag, nahmen Deutschland jedoch inzwischen aus dem Referenzkatalog. Hintergrund ist, dass die Niederlande zur Arzneimittelpreisbildung als ein Entscheidungskriterium einen gemittelten EU-Durchschnittspreis basierend auf den Preisen in Belgien, Deutschland, Frankreich und Großbritannien bilden. Nach Ankunft des niederländischen Gesundheitsministeriums haben überproportional hohe Abgabepreise in Deutschland diesen Durch-

⁸¹ Toumi et al. (2015), S. 19.

⁸² Council of Economic Adviser (2020).

schnittspreis jedoch so stark beeinflusst, dass durch die nun erfolgte Ersetzung Deutschlands durch Norwegen jährliche Einsparungen in Höhe von 300 Mrd. Euro erwartet werden.⁸³ Dies steht wiederum im Widerspruch zu Berechnungen der pharmazeutischen Industrie, nach welchen zwei Drittel aller bislang in Deutschland verhandelten Erstattungsbeträge unterhalb des europäischen Preisdurchschnittes liegen.⁸⁴

2.4.4 Wirtschaftlichkeit des Erstattungsbetrages

In der Gesetzesbegründung des AMNOG hielt der Gesetzgeber fest, dass „die Nutzenbewertung und die Vereinbarung eines für die gesetzliche Krankenversicherung einheitlichen Erstattungsbetrags die Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit des Arzneimittels [konkretisieren]“.⁸⁵ Die Wirtschaftlichkeit eines im Anschluss an die frühe Nutzenbewertung verhandelten oder festgesetzten Erstattungsbetrages ist jedoch auch zehn Jahre nach Einführung des AMNOG Gegenstand kontroverser Diskussionen. Diesen liegen nicht nur unterschiedliche Rechtsauffassungen des GKV-Spitzenverbandes, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung als Vertretung der verordnenden Ärzteschaft und der pharmazeutischen Industrie, sondern auch dissente Positionen innerhalb der Industrie zugrunde.⁸⁶

Wirtschaftlichkeit eines Erstattungsbetrages

Dem grundsätzlichen Konflikt zur Beurteilung der Wirtschaftlichkeit einer Verordnung eines Arzneimittels mit Erstattungsbetrag liegt die Frage zugrunde, ob die Vereinbarung eines Erstattungsbetrags zwangsläufig bedeutet, dass dieser auch wirtschaftlich im Sinne des § 12 SGB V („Wirtschaftlichkeitsgebot“) ist. Hintergrund sind nach Teilindikationen oder -Populationen differenzierte Nutzenbewertungsbeschlüsse in deren Folge die Bildung eines Mischpreises erforderlich ist. Darüber hinaus nutzen pharmazeutische Unternehmer den Begriff der Wirtschaftlichkeit auch zur wettbewerblichen Positionierung ihrer Produkte.⁸⁷ Das OLG Hamburg hat 2016 die von einem pharmazeutischen Unternehmer zu Werbezwecke verwendete Aussage „bei indikationsgerechter Verschreibung wirtschaftlich“ jedoch für rechtswidrig erklärt. Die Streitgegenständliche Behauptung einer generellen Wirtschaftlichkeit des Arzneimittels, wenn nur eine indikationsgerechte Verschreibung vorliege, entbehre jeder Grundlage. Es müsse stets eine patientenbezogene Einzelfallüberprüfung erfolgen.⁸⁸

⁸³ MAP BioPharma (2020).

⁸⁴ Cassel und Ulrich (2020), 85f.

⁸⁵ Deutscher Bundestag (2010), S. 1.

⁸⁶ Empirisch bei Greiner et al. (2020), 57f.

⁸⁷ Vgl. ausführlich Jacobs (2017).

⁸⁸ OLG Hamburg, vom 23.06.2016.

2.5 Empirische Befunde zur Erstattungsbetragsbildung neuer Arzneimittel

2.5.1 Datengrundlage

Zur Beschreibung der Ergebnisse abgeschlossener Erstattungsbetragsverhandlungen bzw. Schiedsverfahren sind verschiedene Informationen über den Bewertungs- und Vergleichsgegenstand, die Therapiekosten der gegenständlichen Therapien sowie den Verfahrensverlauf zu dokumentieren. Hierzu wurden alle im Zeitraum vom 01.01.2011 bis 01.12.2021 abgeschlossenen Erstattungsbetragsverhandlungen bzw. Schiedsverfahren aller bis zum 31.12.2020 nutzenbewerteten Arzneimittel in einer relationalen Datenbank erfasst.⁸⁹ Diesen Daten stammen fast ausschließlich aus frei verfügbaren Quellen. Die vorliegenden Analysen sind somit nachvollziehbar und reproduzierbar. Eine Ausnahme stellt lediglich die Information über ein begonnenes bzw. abgeschlossenes Schiedsverfahren dar, da diese Daten nur auf Anfrage in der Schiedsstellen-Geschäftsstelle beim GKV-Spitzenverband einsehbar sind.

Die Datenbank zur Übersicht der abgeschlossenen Erstattungsbetragsverhandlungen umfasst zwei Tabellen mit insgesamt 20 Variablen. Zur Beschreibung der Preise der gegenständlichen Arzneimittel bzw. der zVT vor und nach Abschluss der Erstattungsbetragsverhandlungen werden Informationen aus der Lauer Taxe genutzt. Entsprechende Preisdaten werden auf Wirkstoffebene erfasst. Diese Informationen eignen sich zur Ermittlung der vereinbarten bzw. festgesetzten Nutzenbewertungsrabatte. Zur Berechnung des Preisaufschlages auf die zVT sind jedoch Jahrestherapiekosten zu berechnen, da unabhängig von der Preishöhe ggf. unterschiedliche Dosierungen und Verbrauchsmengen zu berücksichtigen sind. Auch Kombinationstherapien sind hierbei zu berücksichtigen. Entsprechende Daten werden auf Teilpopulationsebene den Beschlussdokumenten (Beschlussfassung und Tragende Gründe) des G-BA entnommen.

2.5.2 Preisabschläge auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers

Für die 291 seit 2011 erstmalig in Deutschland in Verkehr gebrachten und nutzenbewerteten Wirkstoffe werden bis Ende 2021 259 Nutzenbewertungsrabatte nach einer Erstbewertung und weitere 141 Nutzenbewertungsrabatte nach einer Folgebewertung (neues Anwendungsgebiet, Abschluss einer Re-Evaluation) in den einschlägigen Preislisten dokumentiert. Damit wurde für 89 Prozent aller Wirkstoffe nach einer Erstbewertung ein Abschlag auf den Markteintrittspreis des pharmazeutischen Unternehmers vereinbart oder festgesetzt. Für 32 Wirkstoffe liegt nach Marktzugang und er-

⁸⁹ Die durch den Autor angelegten Datenbanken wurden im Rahmen eines drittmittelfinanzierten Projektes am Lehrstuhl für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement durch eine wissenschaftliche Hilfskraft validiert.

folgter Erstbewertung hingegen kein Preisabschlag vor. Dies ist insbesondere auf die vorzeitige Marktrücknahme des pharmazeutischen Unternehmers, entweder durch Außervertriebnahme oder durch Opt-out aus den Preisverhandlungen⁹⁰, zurückzuführen (Tabelle 16).

Tabelle 16: Verfügbarkeit von Abschlägen auf den ApU nach Erstbewertung

Abschlag auf den ApU nach Erstbewertung	Anzahl
Verfügbar	259 (89%)
Nicht verfügbar, weil...	32 (11%)
Vor der Erstattungsbetragsverhandlung außer Vertrieb gesetzt	11 (4%)
Opt-out (gem. § 4 Abs. 7 Rahmen V)	11 (4%)
Verhandlungs- oder Schiedsverfahren noch nicht abgeschlossen	2 (1%)
Von der Apothekenvertriebskette ausgenommen	3 (1%)
Festbetragseingruppierung	5 (2%)

Quelle: Eigene Auswertung und Darstellung, Stand: 01.04.2021

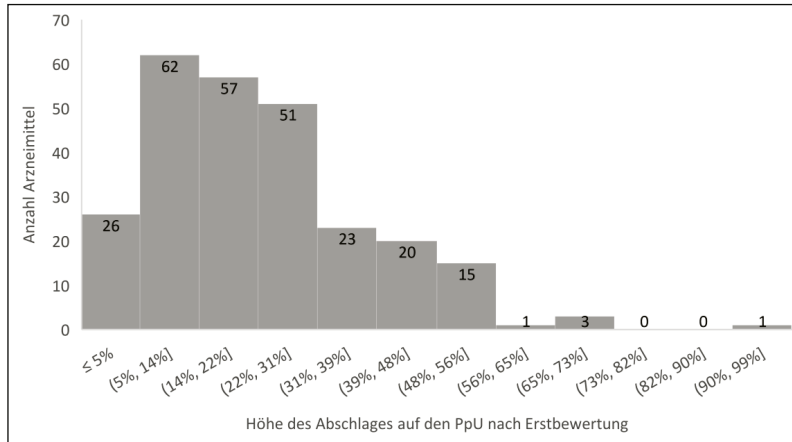
22 % durchschnittlicher Preisabschlag

Der durchschnittliche Preisabschlag auf den ApU nach Erstbewertung beträgt für alle bis Ende 2020 erstbewerteten Arzneimittel mit abgeschlossen Erstattungsbetragsverhandlungen 22,1 % (Median: 19,7 %, SD: 15,6). Dabei deuten die beobachteten Preisabschläge auf eine stark rechtsschiefe Verteilung hin (Abbildung 15). Zwei Drittel aller vereinbarten oder festgesetzten Abschläge auf den ApU nach Erstbewertung liegen in einem Korridor zwischen 5 % und 30 %. Für ein Viertel aller Wirkstoffe liegt der Preisabschlag nach Erstbewertung hingegen bei über 30 %. Bei bislang acht Wirkstoffen übernahm der GKV-Spitzenverband hingegen den Listenpreis des Herstellers als Erstattungsbetrag, der Preisabschlag entspricht in diesen Fällen 0 %. Dabei handelt es sich um vier Wirkstoffe zur Behandlung einer HIV-Infektion (Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofovirdisoproxil, Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid, Cobicistat) sowie jeweils einem Wirkstoff zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Elbasvir/Grazoprevir) bzw. der Plaque-Psoriasis (Secukinumab). Allerdings lagen nur für zwei dieser Wirkstoffe (Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofovirdisoproxil und Secukinumab) die Jahrestherapiekosten zum Zeitpunkt des Markteintrittes oberhalb der zVT, weshalb nur für diese zwei die Wirkstoffe in Folge eines belegten Zusatznutzens ein tatsächliches Preispremium durch die Übernahme des Listenprei-

⁹⁰ Siehe zu den Einzelheiten der Erstattungsbetragsverhandlung sowie den verschiedenen Möglichkeiten der Marktrücknahme eines Arzneimittels ausführlich Kap. 4.1.2.

ses gewährt wurde. Die vier übrigen Wirkstoffe wurden im Vergleich zur zVT zu vergleichbaren oder sogar geringeren Jahrestherapiekosten, vermutlich auch in Antizipation des fehlenden Zusatznutzens gegenüber der zVT, vom pharmazeutischen Unternehmer ausbezogen. Aufgrund des jeweils nicht belegten Zusatznutzens wäre bei einem höheren Markteintrittspreis zumindest für zwei dieser Wirkstoffe ein Preisabschlag erforderlich gewesen, da dieser vor der Flexibilisierung der zVT-Preisankers verhandelt wurden.

Abbildung 15: Verteilung der Preisabschlagshöhe auf den ApU



Quelle: Eigene Auswertung und Darstellung, Stand: 01.04.2021

Für die Vereinbarung eines Preisabschlages bzw. dessen Höhe in Folge der Nutzenbewertung sind unabhängig der verhandlungsbezogenen Faktoren zwei Ankerpunkte entscheidend:

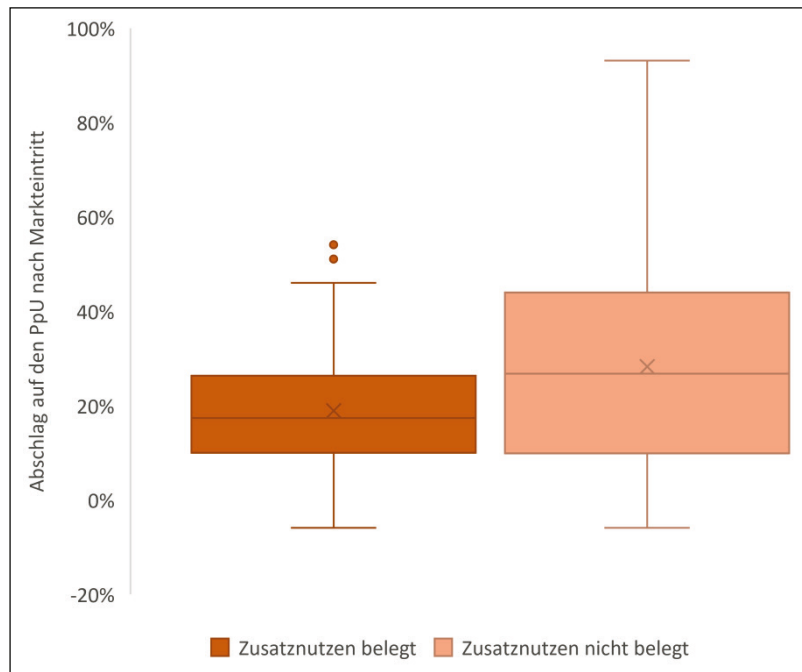
**Preisabschläge
folgen
Zusatznutzen**

1. Das Ergebnis der Nutzenbewertung (Zusatznutzen belegt / Zusatznutzen nicht belegt).
2. Die Höhe des durch den pharmazeutischen Unternehmer frei festgelegten Markteintrittspreises in Relation zum Preisgefüge im Anwendungsgebiet.

Für das Verständnis der Preisbildungsergebnisse nach erfolgter Nutzenbewertung ist die Unterscheidung der Preisbildungsarithmetik von entscheidender Bedeutung. Wird in Folge eines positiven Bewertungsergebnisses „frei“ verhandelt, oder „muss“ (bzw. seit dem AMVSG im März 2017 „soll“) sich die Preisfindung in Folge nicht belegter therapeutischer Überlegenheit an den Therapiekosten der zVT orientieren? Empirisch zeigt sich, dass in deterministischen Preisbildungsverfahren für Wirkstoffe ohne belegten Zusatznutzen (n=94) die Chance für einen Preisabschlag von über 30% auf den Listenpreis gegenüber „freien“ Verhandlungsverfahren nach belegtem Zusatznutzen (n=165) um das Fünffache erhöht ist (OR=4,86, p=0,001). Der durchschnittliche Abschlag auf den ApU liegt bei Wirkstoffen mit belegtem Zusatznutzen mit 18,9% (Median: 17,7%,

SD: 10,8) folglich deutlich unterhalb des mittleren Preisabschlages von Wirkstoffen ohne belegten Zusatznutzen (28,2%, Median: 24,3%, SD: 17,9; Abbildung 16). Darüber hinaus ist die Spanne beobachteter Preisabschlüge bei Wirkstoffen mit nicht belegtem Zusatznutzen größer.

Abbildung 16: Verteilung der Abschläge auf den ApU nach Erstbewertung in Abhängigkeit des Ergebnisses der Nutzenbewertung



Quelle: Eigene Auswertung und Darstellung, Stand: 01.04.2021

Werden die beobachteten Preisabschlüge im Zeitverlauf kumuliert und über die Verfahrenszahl gemittelt, wird ersichtlich, dass sich die verhandelten oder festgesetzten Preisabschlüge inzwischen auf stabilem Niveau etabliert haben. Nach 110 abgeschlossenen Erstattungsbeitragsverhandlungen bzw. Preisbildungsverfahren ab Ende 2016 liegt der mittlere Preisabschlag konstant zwischen 20,0 Prozent und 21,3 Prozent. Zudem konvergieren die mittleren Preisabschlüge für Wirkstoffe mit belegtem und nicht belegtem Zusatznutzen in der Erstbewertung. Wahrscheinlich ist, dass sich mit fortlaufender Anwendungserfahrung der Vertragsparteien scheinbar ein Preisabschlagskorridor zwischen 18 Prozent und 27 Prozent etabliert hat.

Berücksichtigt man zudem, dass die Anzahl der strittigen Erstattungsbeitragsverhandlungen und damit die Anzahl von Schiedsverfahren ebenso rückläufig ist wie die die Anzahl von Marktrücknahmen, ließe sich vermuten, dass die Erstattungsbeitragsverhandlung

inzwischen ein weitergehend eingespielter von beiden Verhandlungsparteien antizipierbarer Prozess ist. Inwiefern dies auch ein Indikator dafür ist, dass sich die Preisfindung für neue Arzneimittel verstärkt in die Phase der Marktentwicklung nach der frühen Nutzenbewertung verschiebt, kann an dieser Stelle nur spekuliert werden. Ein Indiz dafür ist unter anderem, dass der GKV-Spitzenverband zuletzt für den Wirkstoff Darvadstrocel erstmals auf seiner Webseite darüber Auskunft gegeben hat, dass er im Rahmen der Erstattungsbetragsverhandlungen mit dem pharmazeutischen Unternehmer eine Vereinbarung über eine erfolgsabhängige Vergütung geschlossen hat.⁹¹ In den auf Anfrage erhältlichen Details dieser Vertragsanlage sind insbesondere jene patientenbezogenen Kriterien definiert, anhand derer sich der Erfolg bzw. Nutzen der Therapie in Versorgungsdaten (zum Beispiel GKV-Abrechnungsdaten) monitorieren lässt.

2.5.3 Preisaufschläge auf die zweckmäßige Vergleichstherapie

Die absolute Höhe des Rabattes ist nur begrenzt als Erfolgskriterium für die Verhandlungen nach § 130b SGB V geeignet, da der Rabatt umso höher ausfällt, je höher der pharmazeutische Unternehmer den Listenpreis beim erstmaligen Inverkehrbringen festlegt hat. Praktisch ist der Erstattungsbetrag eines neuen Arzneimittels ein Aufschlag auf die Kosten der zVT („Bottom-Up-Prinzip“). Ausgenommen davon sind Orphan Drugs (bis zur Überschreitung einer Umsatzschwelle). Für diese beschließt der G-BA über das Ausmaß des Zusatznutzens ohne Festlegung einer zVT. Das „Bottom-Up-Prinzip“ ist für Orphan Drugs deshalb nicht anwendbar. Stattdessen erfolgt die Preisbildung hier im „Top-Down-Prinzip“ ausgehend vom frei festgelegten Listenpreis.

Der durchschnittliche Aufschlag auf die Jahrestherapiekosten der zVT beträgt bislang das 2,9-Fache der Jahrestherapiekosten der zVT (Tabelle 17). Erwartungsgemäß sind diese bedeutend höher, wenn der G-BA einen Zusatznutzen festgestellt hat.

Tabelle 17: Preisaufschläge auf die Jahrestherapiekosten der zVT

Bewertungsergebnis	N	Mittelwert	Spanne
Zusatznutzen belegt	79	538 %	0 % – 6.368 %
Zusatznutzen nicht belegt	81	46 %	-77 % – 589 %
Gesamt	160	289 %	-77 % – 6.368 %

Quelle: Eigene Auswertung und Darstellung, Stand: 01.04.2021

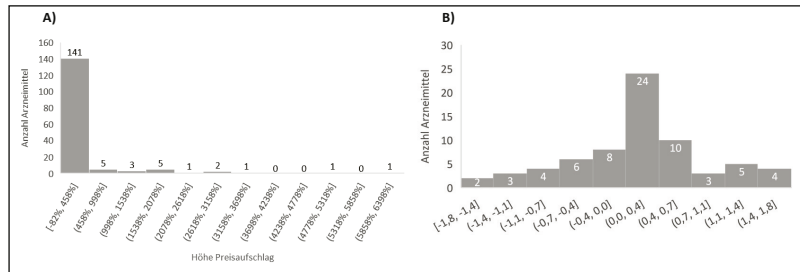
Gleichzeitig ist eine stark rechtsschiefe Verteilung der Preisaufschläge zu beobachten (Abbildung 17). In dem hier gezeigten Sample von Wirkstoffen mit belegtem Zusatznutzen können die beob-

⁹¹ GKV-Spitzenverband (2018).

**Durchschnittlich
2,8-facher
Preisaufschlag auf
die Vergleichs-
therapie**

achtbaren Ausreißer zwar auch auf Fehler in der Quantifizierung der Jahrestherapiekosten der zVT zurückzuführen sein. Allerdings sind bei generischer zVT und gleichzeitig belegtem Zusatznutzen Preis-aufschläge in dieser Höhe durchaus im vorstellbaren Bereich und zudem auch schon vor der Schiedsstelle verhandelt worden.

Abbildung 17: Verteilung der Preisauflschläge auf die Jahrestherapiekosten der zVT bei erstbewerteten Wirkstoffen mit belegtem Zusatznutzen, a) unadjustiert, b) log-Transformiert



Quelle: Eigene Auswertung und Darstellung, Stand: 01.04.2021

2.5.4 Höhe der Jahrestherapiekosten unter Erstattungs-beträgen

Entwicklung der verhandelten Jahres-therapiekosten

Unabhängig von den relativen Ergebnismaße zur Beschreibung der Erstattungsbetragsverhandlungen kann es aus Systemperspektive auch von Interesse sein, die absolute Höhe der Jahrestherapiekosten neuer Arzneimittel nach Abschluss des Preisbildungsverfahrens zu betrachten. Im Durchschnitt fallen für ein nutzenbewertetes Arzneimittel nach Abschluss der Erstattungsbetragsverhandlungen Jahrestherapiekosten in Höhe von knapp unter 100 Tausend Euro an (Tabelle 18). Dabei sind zusätzliche Kosten durch die Anwendung als Kombinationstherapie berücksichtigt. Während Arzneimittel mit belegtem Zusatznutzen dabei gegenüber solchen ohne belegten Zusatznutzen nahezu doppelt so hohe Jahrestherapiekosten erlösen, fallen für nutzenbewertete Orphan Drugs fast viermal höhere Jahrestherapiekosten an als für Non-Orphan Drugs. Dabei konnte empirisch beobachtet werden, dass bei Orphan Drugs der Spielraum für Preisnachlässe zwar grundsätzlich etwas größer ist, sich mit einem im Zeitverlauf zunehmenden Anstieg der jährlichen Behandlungskosten jedoch nicht vergrößert.⁹²

⁹² Greiner et al. (2020), S. 240.

Tabelle 18: Höhe der Jahrestherapiekosten nutzenbewerteter Arzneimittel unter Erstattungsbetrag

Konstellation	N	Mittelwert	Spanne
Zusatznutzen belegt	165	123.728 €	45 € – 946.961 €
Zusatznutzen nicht belegt	86	58.105 €	75 € – 466.849 €
Gesamt	251	101.244 €	45 € – 946.961 €
Orphan Drug	77	212.368 €	7.475 € – 946.961 €
Non Orphan Drug	174	52.068 €	45 € – 473.215 €

Quelle: Eigene Auswertung und Darstellung, Stand: 01.04.2021.

2.6 Literatur

AOK Bundesverband (2016): Pharmadialog zu Ende – alles offen. Pressemitteilung vom 12.04.2016. Berlin.

Attwood, MM.; Rask-Andersen, M.; Schiöth, HB. (2018): Orphan Drugs and Their Impact on Pharmaceutical Development. In: Trends in pharmacological sciences 39 (6), S. 525–535. DOI: 10.1016/j.tips.2018.03.003.

Bode, C.; Haas, A.; Tebinka-Olbrich, A. (2014): Ein ideales Paar: Erstattungs- und Festbeträge zur Regulierung von Arzneimittelpreisen. In: G+S (3), S. 7–14.

Bundestags-Drucksache (2013): Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Kathrin Vogler, Sabine Zimmermann (Zwickau), Harald Weinberg, weiterer Abgeordneter und der Fraktion DIE LINKE vom 17.12.2013. Auswirkungen von Herstellerrabatten und Nutzenbewertung auf die Arzneimittelversorgung und -ausgaben (Drucksache 18/188).

Bundestags-Drucksache (2018): Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Sylvia Gabelmann, Sabine Zimmermann (Zwickau), Dr. Achim Kessler, weiterer Abgeordneter und der Fraktion DIE LINKE. – Drucksache 19/688 – Preisanstieg bei neuen Arzneimitteln und mögliche Gegenmaßnahmen vom 26.02.2018. Berlin (Drucksache 19/916).

Cassel, D.; Ulrich, V. (2020): AMNOG-Daten 2020. Funktionsweise und Ergebnisse der Preisregulierung für neue Arzneimittel in Deutschland. Hg. v. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI). Berlin.

Council of Economic Adviser (2020): Funding the Global Benefits to Biopharmaceutical Innovation. Online verfügbar unter www.whitehouse.gov/wp-content/uploads/2020/02/Funding-the-

- Global-Benefits-to-Biopharmaceutical-Innovation.pdf., zuletzt geprüft am 17.16.2020.
- Demiroglu, C.; Schokker, E.; Plantör, S.; Kostev, K. (2019): Explorative Analyse der Faktoren, die die Schätzungen der Patientenpopulationen in Dossiers für frühe Nutzenbewertungen beeinflussen. In: *Monitor Versorgungsforschung* 12 (2), S. 51–56.
- Deutscher Bundestag (2010): Gesetzentwurf der Fraktionen der CDU/CSU und FDP. Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz). AMNOG, vom 06.07.2010. Fundstelle: Drucksache 17/2413, S. 1–4.
- Eichler, H.G.; Bloechl-Daum, B.; Brasseur, D.; Breckenridge, A.; Leufkens, H.; Raine, J. et al. (2013): The risks of risk aversion in drug regulation. In: *Nature reviews. Drug discovery* 12 (12), S. 907–916. DOI: 10.1038/nrd4129.
- GKV-Spitzenverband (2015): Verhandlungserfolg: Erstattungsbetrag für den Wirkstoff Sofosbuvir zur Behandlung von Hepatitis-C steht. vom 12.02.2015. Berlin. Online verfügbar unter www.gkv-spitzenverband.de/presse/pressemitteilungen_und_statements/pressemitteilung_223872.jsp.
- GKV-Spitzenverband (2018): Darvadstrocel. Anlage der Erstattungsbetragsvereinbarung nach § 130b SGB V. GKV-Spitzenverband. Berlin. Online verfügbar unter www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/amnog_sonst_vb/18031sv20180601.pdf, zuletzt geprüft am 03.06.2020.
- Glaeske, G.; Ludwig, WD.; Weißbach, L. (2017): Pflicht zur späten Nutzenbewertung. In: *Deutsches Ärzteblatt* 114 (45), S. 2086–2092.
- Greiner, W.; Witte, J. (2017): AMNOG-Report 2017. Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland. Schwerpunkt: Mischpreise. 1. Auflage. Heidelberg: medhochzwei Verlag (Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung).
- Greiner, W.; Witte, J.; Gensorowsky, D.; Pauge, S. (2020): AMNOG-Report 2020. 10 Jahre AMNOG – Rückblick und Ausblick. 1. Auflage. Heidelberg: medhochzwei Verlag (Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung).
- Haas, A.; Zentner, A.; Schubert, A.; Ermisch, M. (2018): Erstattung von Arzneimitteln mit unreifen Daten. GKV-Spitzenverband. Berlin (GKV 90-Prozent, März 2018).
- Hill, C.A.; Hill, D.; Marshall, J.D.; Harries, M. (2015): Trend analysis of G-BA decisions – what factors influence the Likelihood of

- recommendations? In: Value in Health 18 (3), A94. DOI: 10.1016/j.jval.2015.03.552.
- Jacobs, A. (2017): Wirtschaftlichkeit einer indikationsgerechten Verschreibung. Hg. v. STRÄTER Rechtsanwälte. Berlin (Newsletter). Online verfügbar unter www.straeterlawyers.de/fileadmin/user_upload/dokumente/newsletter/newsletter_-_13.02.2017/Beitrag_AJ_Wirtschaftlichkeit_einer_indikationsgerechten_Verschreibung.pdf, zuletzt geprüft am 04.10.2018.
- Kaesbach, W. (2011): Systematische Arzneimittelbewertung nach AMNOG. Vereinbarung eines Erstattungsbetrages und das Schiedsstellenverfahren. GKV-Spitzenverband. Berlin, 02.03.2011.
- Ludwig, WD. (2018): Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel in Europa. In: Paffrath D. Schwabe U, WD. Ludwig und J. Klauber (Hg.): Arzneiverordnungs-Report 2018. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, S. 27–47.
- MAP BioPharma (2019): The Dutch government removes Germany from its international reference pricing. Hg. v. MAP BioPharma. London. Online verfügbar unter <https://mapbiopharma.com/home/2019/12/the-dutch-government-removes-germany-from-its-international-reference-pricing/>, zuletzt geprüft am 02.04.2020.
- o.V. (2002): Auswirkungen staatlicher Eingriffe auf das Preisniveau im Bereich Humanarzneimittel in der Schweiz. Hg. v. INFRAS und BASYS. Zürich.
- o.V. (2020): Hochpreisige Arzneimittel befeuern Diskussion um Kosten-Nutzen-Bewertung. Ärzteblatt. Ärzteblatt online vom 12.02.2020. OLG Hamburg, vom 23.06.2016, Aktenzeichen 3U13/16.
- Osterloh, F. (2016): Nutzenbewertung: G-BA folgt oft der Ansicht der Ärzteschaft. In: Deutsches Ärzteblatt 113 (17), A-810.
- Pirk, O. (2008): Preisbildung und Erstattung. In: O. Schöffski, FU. Fricke und W. Guminski (Hg.): Pharmabetriebslehre. 2. Auflage. Berlin: Springer, S. 154–172.
- Schröder, M.; Lohmüller, J.; Telschow, C.; Niepraschk-von Dollen, K.; Zawinell, A.; Bauckmann, J. (2020): Der GKV-Arzneimittelmarkt. Bericht 2020. 1. Aufl. Berlin. Online verfügbar unter www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Forschung_Projekte/Arzneimittel/wido_arz_gkv-arzneimittelmarkt_2020.pdf.
- Stargardt, T.; Schreyögg, J. (2006): Impact of Cross-Reference Pricing on Pharmaceutical Prices, Manufacturers' Pricing Strate-

- gies and Price Regulation. In: Applied Health Economics and Health Policy 5 (4), S. 235–247.
- Toumi, M.; Rémuzat, C.; Vataire, AL.; Urbinati, D. (2015): External reference pricing of medicinal products: simulation-based considerations for cross-country coordination. Final Report. Hg. v. EUROPEAN COMMISSION. Brüssel.
- v. Stackelberg, JM.; Haas, A.; Tebinka-Olbrich, A.; Zentner, A.; Ermisch, M.; Schubert, A.; Erdmann, D. (2018): Ergebnisse des AMNOG-Erstattungsbetragsverfahrens. In: Paffrath D. Schwabe U, WD. Ludwig und J. Klauber (Hg.): Arzneiverordnungs-Report 2018. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, S. 217–238.
- Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) (2011): Vertrauliche Erstattungsbeträge nach § 130b SGB V schaffen Vorteile für alle Beteiligten. vfa-Positionspapier vom 07.09.2011. Hg. v. vfa. Berlin.
- Wasem, J. (2011): Vertraulichkeit des Erstattungsbetrages nach § 130b SGB V. Gutachterliche Stellungnahme für den vfa e.V., Essen.

3. Erstattungs Herausforderungen bei Orphan Drugs

3.1 Kostenentwicklung im AMNOG-Markt

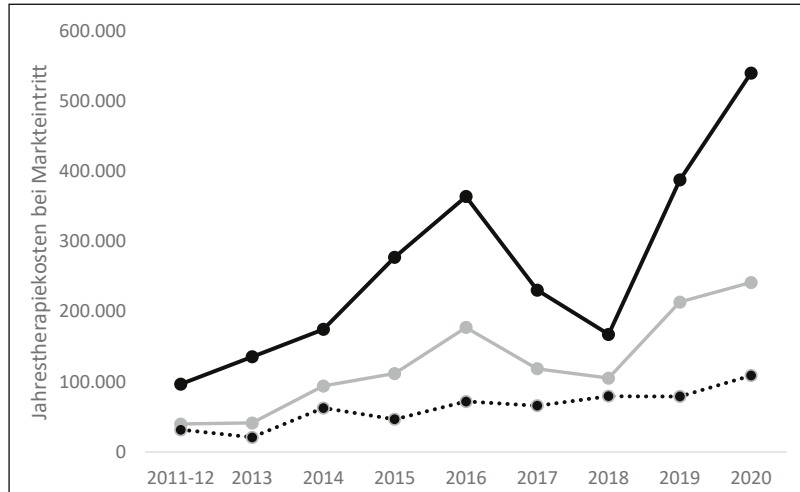
Der Anteil der neuzugelassenen Orphan Drugs, insbesondere solche mit eher kleineren Patientenpopulationen von maximal 1.000 Patienten oder weniger, an allen neu zugelassenen Arzneimitteln ist in den vergangenen Jahren kontinuierlich gestiegen (siehe ausführlich Kap. 2.2). Zwischen 2011 und 2020 sind in Deutschland 81 Orphan Drugs neu eingeführt worden. Knapp die Hälfte (40 %) davon sind in wenigstens einer Indikation zugelassen, in denen es zuvor keine therapeutische Alternative gab. Dabei ist die Verfügbarkeit neuer Therapieoptionen in diesen seltenen Indikationen gesellschaftlich erwünscht, weshalb neben verschiedenen verfahrenserleichternden Anreizen für die Industrie, darunter beispielsweise erleichterte Anforderungen in der arzneimittelrechtlichen Zulassung sowie der anschließenden frühen Nutzenbewertung („Zusatznutzenfiktion“), in der Vergangenheit auch sehr hohe Jahrestherapiekosten je Patienten akzeptiert wurden.

Die Jahrestherapiekosten neuer Arzneimittel sind in den vergangenen Jahren kontinuierlich angestiegen. Im Durchschnitt fallen für ein zwischen 2011 und 2020 neu eingeführtes Arzneimittel Jahrestherapiekosten in Höhe von 126 Tausend Euro an. Werden auch Kombinationstherapien berücksichtigt, liegen die durchschnittlichen Therapiekosten einer Marktneueinführung bei 131 Tausend Euro. Dabei ist in den vergangenen beiden Jahren insbesondere eine deutliche Kostendynamik bei Orphan Drugs zu beobachten. Für in den letzten zehn Jahren neuzugelassene Orphan Drugs fallen im Durchschnitt Jahrestherapiekosten in Höhe von 295 Tausend Euro an. Der jährliche Anstieg der Therapiekosten bei Markteintritt von Orphan Drugs liegt in den vergangenen zehn Jahren bei durchschnittlich 16 %, unter regulär zugelassenen Arzneimitteln beträgt die Steigerungsrate der Therapiekosten von Marktneueinführungen nur 10 %.⁹³

**Ungebremste
Kosten-
entwicklung**

⁹³ Ein vergleichbarer Trend wurde auch für die Entwicklung durchschnittlicher Packungspreise berichtet. Siehe hierzu beispielsweise AOK (2020).

Abbildung 18: Entwicklung der Jahrestherapiekosten neuer Arzneimittel bei Markteintritt in Abhängigkeit des Zulassungsstatus, 2011–2020



Quelle: Eigene Auswertung und Darstellung, Stand: 31.12.2020.

Zunahme der Kostendynamik seit 2019

In den vergangenen Jahren ist diese Differenz der Jahrestherapiekosten jedoch noch deutlicher auseinandergegangen (Tabelle 19). Bis 2018 haben sich die mittleren Jahrestherapiekosten für nutzenbewertete neue Arzneimittel bei ca. 104 Tausend Euro eingependelt. In den Jahren 2019 und 2020 sind jedoch die mittleren Jahrestherapiekosten mit durchschnittlich ca. 390 Tausend bzw. 540 Tausend Euro jedoch stark angestiegen. Die Jahrestherapiekosten von Zolgensma in Höhe von 2,3 Millionen Euro sind aufgrund der in 2020 ausgesetzten Nutzenbewertung in diesen Berechnungen noch nicht berücksichtigt. Einzelne Kostenträger haben in jüngerer Vergangenheit deutlich niedrigere Preisvereinbarungen berichtet⁹⁴, offen ist aktuell aber noch das Preisreduktionspotenzial auf Kollektivvertragebene.

Tabelle 19: Entwicklung der Jahrestherapiekosten neuer Arzneimittel bei Markteintritt in Abhängigkeit des Zulassungsstatus, 2011–2020

	2011–2018	2019	2020	2011–2020
AMNOG-Markt	103.803 €	213.652 €	241.534 €	131.232 €
Non-Orphan Drugs	54.988 €	79.227 €	108.980 €	62.280 €
Orphan Drugs	234.529 €	387.613 €	539.779 €	294.582 €
Kosten-Differenz	4,3-fach	4,9-fach	5,0-fach	4,7-fach

Quelle: Eigene Auswertung und Darstellung, Stand: 31.12.2020.

⁹⁴ APM Health Europe (2021).

Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass mit Zynteglo® in die Berechnung der durchschnittlichen Jahrestherapiekosten eine sog. Einmaltherapie eingegangen ist, deren „Jahrestherapiekosten“ nicht mit denen einer Dauertherapie gleichgesetzt werden können. Für die Preisfindung dieser Einmaltherapien stellt sich damit die Frage, für welchen Vergleichszeitraum diese Kosten rechnerisch in Abgleich zu bringen sind. Im Schiedsverfahren zu Zynteglo® legte die Schiedsstelle zur Monetarisierung des Zusatznutzens einen Zeitraum von 15 Jahren zugrunde. Ob dieser Zeitraum ubiquitär anwendbar ist, darf aufgrund indikationsübergreifend verschiedener Behandlungs- und damit auch Kostenkorridore bezweifelt werden. Wahrscheinlicher ist, dass es einer rahmenvertraglichen oder gar gesetzlichen Regelung bedarf.

Sonderfälle Einmaltherapien

Argumente für diese Preisunterschiede waren neben der Seltenheit der Erkrankungen, also dem in der Regel stark begrenzten Absatzpotential der pharmazeutischen Unternehmer, auch das unabhängig davon hohe Risiko in die Entwicklung entsprechender Arzneimittel. Mit der Verfügbarkeit neuer Therapieoptionen, insbesondere auch für seltene Erkrankungen in Form von sog. Einmaltherapien (in der Regel ATMPs), werden jedoch zunehmend neue Herausforderungen in der Preisbildung und Erstattung dieser Arzneimittel evident:

- zusätzliche Belastung der Arzneimittelkosten bei neuen therapeutischen Solisten,⁹⁵
- derzeit nicht im Preisbildungs- und Erstattungssystem sowie im Risikostrukturausgleichsverfahren der Gesetzlichen Krankenkassen abgebildete Einmaltherapien,
- neue Frage zur Angemessenheit der Preise von Innovationen.

Die Zulassung therapeutischer Solisten in bestimmten Orphan-Indikationen vergrößert das medikamentös behandelbare Patientenkollektiv in bereits etablierten Hochpreisindikationen. Für die GKV problematisch ist, dass in diesen Konstellationen trotz AMNOG-induzierter Reduktion des Erstattungsbetrages ein hoher Budgeteffekt entsteht, da keine Substitution bestehender Therapien erfolgt. Die Kosten der neuen Therapie fallen somit primär additiv und damit zulasten der GKV an.

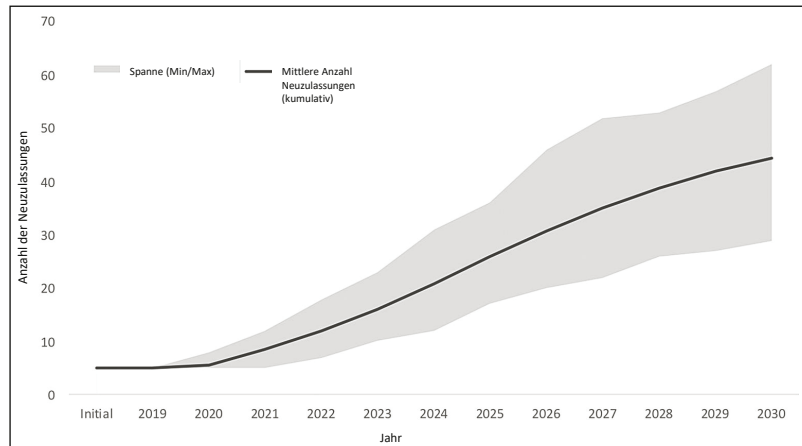
Das derzeitige Finanzierungssystem von Arzneimitteln ist ferner auf die Erstattung von Dauertherapien ausgelegt. Aus Krankenkassenperspektive ist dies insofern problematisch, als die Ausgleichslogik im morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich nicht darauf abzielt, extrem hohen Einmalkosten vollständig auszugleichen. Dies verschiebt das Kostenrisiko von Hochpreistherapien zu einzelnen

Erwartete Zunahme von Gentherapien

⁹⁵ Sog. Kostenoffsets, also Einsparungen in anderen Leistungsbereichen sind grundsätzlich möglich, im deutschen Bewertungsverfahren aufgrund der fehlenden Betrachtung von Kosten-Nutzen-Aspekten jedoch nicht Gegenstand einer systematischen Evaluation.

Kostenträgern. Bei einem einzigen solcher Produkte erscheinen die Erstattungsherausforderungen aus Perspektive einer Krankenkasse noch adressierbar. Herausfordernd ist jedoch, dass es sich bei diesen Produkten mit extrem hohen Kosten bei sehr kleinen Zielpopulationen nicht um ein einmaliges Phänomen handelt, sondern vielmehr prognostiziert wird, dass in den kommenden Jahren kontinuierlich weitere dieser ATMPs zugelassen werden können (Abbildung 19).

Abbildung 19: Prognostizierte Anzahl der in den kommenden Jahren neuzugelassenen ATMPs.



Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von Quinn et al. 2019.

Bezahlbarkeit und Angemessenheit

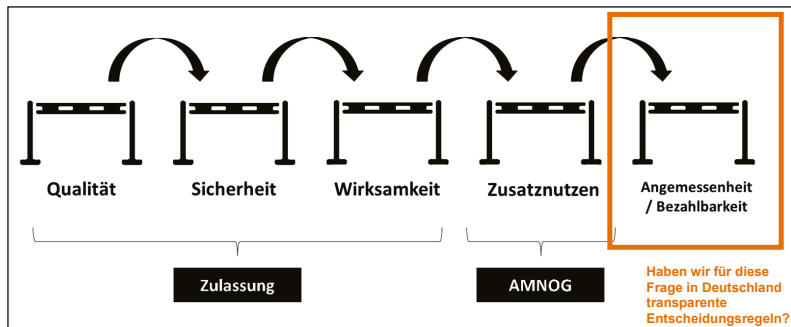
Aufgrund der vermehrten Zulassung von Hochpreistherapien hat sich national wie international ein Diskurs um die Bezahlbarkeit (sog. „affordability challenge“)⁹⁶ neuer Therapieverfahren entwickelt.⁹⁷ Diskutiert wird dabei, ob es zukünftig einer weiteren Marktzugangshürde bedarf, um die Bezahlbarkeit hochpreisiger Arzneimitteltherapien sicherzustellen. Aufgrund der erwarteten Technologie-durchbrüche in weiteren größeren Indikationen, wie beispielsweise Multipler Sklerose, Parkinson oder Demenz werden jedoch Bedenken laut, dass sich die hohen Preise neuer Technologien auch in diesen Anwendungsgebieten etablieren könnten.⁹⁸ Fraglich ist also, wie neben der Bezahlbarkeit neuer Technologien auch die Angemessenheit des Preises vor dem Hintergrund des Wertes (bzw. Nutzens) für die Patientinnen und Patienten adäquat abgebildet werden kann.

⁹⁶ Exemplarisch: Hampson et al. (2018).

⁹⁷ APM Health Europe (2022).

⁹⁸ GKV-Soitzenverband (2021).

Abbildung 20: Hürden im Marktzugangsprozess neuer Arzneimittel.



Quelle: Eigene Darstellung.

Unter den aktuellen gesundheitspolitischen Rahmenbedingungen ist eine grundlegende Reform des AMNOG, weg von einem subsidiären Bewertungs- und Verhandlungsverfahren hin zu einer staatlich administrierten „harten“ vierten Hürde, also der Verknüpfung des Marktzugangs an ein Bewertungs- und Preisbildungsverfahren, nur schwer vorstellbar. Eine sinnvolle Alternative könnte indes darin liegen, angemessene Höchstbeträge für neue Arzneimittel in einem fairen und transparenten Verfahren zu definieren, welche die Zahlungsbereitschaft und -fähigkeit der GKV-Versichertengemeinschaft adäquat repräsentiert und gleichzeitig zu einem Interessenausgleich mit dem pharmazeutischen Unternehmer in der Lage ist.⁹⁹ Gegen einen vollständigen Paradigmenwechsel spricht die hohe Akzeptanz und bisherige Flexibilität des AMNOG. Zudem bietet das Verfahren noch verschiedene Ansatzpunkte für gesetzgeberische Justierungen. Eine davon könnte in einer bereits 2020 diskutierten „Renaissance der Kosten-Nutzen-Bewertung“¹⁰⁰ liegen.

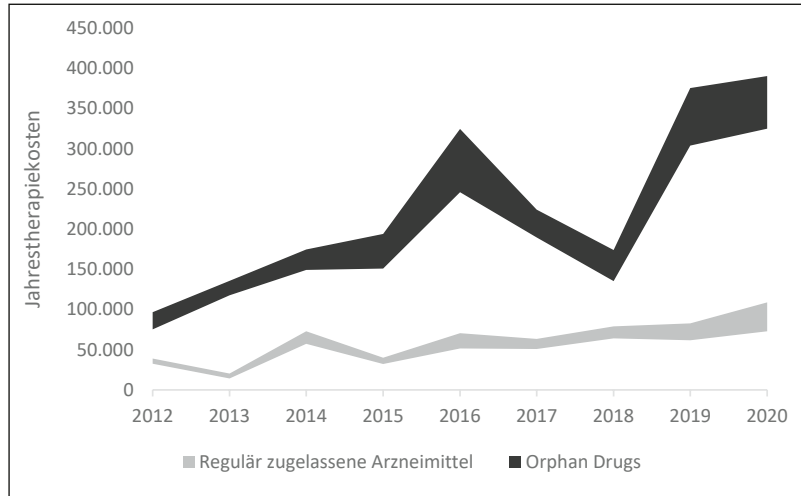
Problematischer ist der Ansatz einer komparatorbasierten Preisbildung in Konstellationen, in denen eben kein Komparator verfügbar ist. Im Rahmen des AMNOG-Reportes 2020 konnte bereits gezeigt werden, dass der Erstattungsbetrag inzwischen nur noch bedingt als regulativ von Hochpreisarzneimitteln geeignet ist. Hintergrund ist, dass im Markt mit Nicht-Orphan Arzneimitteln seit Einführung des AMNOG ein relativ gleichbleibendes Verhältnis von Markteintrittspreisen und späteren, reduzierten Erstattungsbeträgen auf Basis der AMNOG-basierten Preisverhandlungen zu erkennen ist. Gleichzeitig ist zu beobachten, dass bei Orphan Drugs mit durchschnittlich deutlich höheren Jahrestherapiekosten der Spielraum für Preisnachlässe zwar grundsätzlich etwas größer ist, mit dem beobachteten Anstieg der jährlichen Behandlungskosten pro Patient sich jedoch nicht vergrößert (Abbildung 21).

Value-based pricing hohe Preisreferenz?

⁹⁹ Kohzer (2020).

¹⁰⁰ IQWiG (2019), S. 30.

Abbildung 21: Entwicklung der durchschnittlichen Jahrestherapiekosten unter Markteintrittspreisen im Vergleich zu verhandelten Erstattungsbeträgen



Quelle: Eigene Darstellung, Stand: 01.04.2021. Erläuterung: Die obere Linie der Flächen entspricht den mittleren Jahrestherapiekosten unter Markteintrittspreis, die untere Linie denen unter rabattierten Erstattungsbeträgen.

Verbesserung der Datenverfügbarkeit erforderlich

Der durchschnittliche Preisanstieg für neue Arzneimittel ist ebenso evident wie die insgesamt ansteigenden jährlichen Ausgaben für Arzneimittel. Letztere lagen bislang jedoch innerhalb der insgesamt im Gesundheitswesen beobachteten Steigerungsraten. Aufgrund vielfach gestaffelter Preisabschläge bzw. Nachverhandlungen, Nacherstattungsbeträgen sowie weiteren vertraulichen Preisabschlägen kann dieses Narrativ jedoch nur eingeschränkt aufgeklärt werden. Das Gesundheitssystem hat sich in den vergangenen Jahren jedoch zum Teil bereits auf neue, hochpreisige Therapieverfahren zum Beispiel durch die Einführung eines Risikopools bei den gesetzlichen Krankenkassen eingestellt. Dieser war ein wichtiges erstes Signal an die Krankenkassen, jedoch keine Lösung für faire Preise neuartiger Therapieoptionen. Für die Preisbildung, die längst nicht mehr nur eine „frühe“ und einmalige Erstattungsbetragsverhandlung ist, benötigt es zukünftig aussagekräftige Versorgungsdaten. In der Frage der Datenverfügbarkeit stellt der Gesetzgeber die Strukturen unter anderem mit dem zuletzt eingeführten Forschungsdatenpool neu auf. Wünschenswert wäre, dass diese Datensätze zukünftig auch für die Preisbildung und Umsetzung alternativer Erstattungsmodelle nutzbar sein werden.

3.2 Neue Vergütungsmodelle?

Nachhaltige GKV-Finanzierung

Die Mittel im Gesundheitswesen sind begrenzt. Den Entwicklungsmöglichkeiten der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und dem steigenden Bedarf aufgrund der Alterung der Bevöl-

kerung stehen in der GKV nur begrenzt wachsende oder zukünftig vielleicht sogar sinkende Mittel gegenüber. Daher wird es unvermeidbar sein, zu entscheiden, wie die knappen Ressourcen eingesetzt werden. Aus ökonomischer Sicht sollte dabei der Kosten-Nutzen-Relation von medizinischen Maßnahmen ein wichtiger Stellenwert zukommen. Denn werden die begrenzten Mittel vorwiegend für solche Verfahren eingesetzt, bei denen mit vergleichsweise wenig Aufwand „viel Gesundheit“ erzielt wird, kann der Gesundheitszustand der Bevölkerung stärker verbessert werden, als wenn die gleichen Mittel für Maßnahmen mit geringen gesundheitlichen Erträgen eingesetzt werden. Grundsätzlich formuliert das Wirtschaftlichkeitsgebot des SGB V das Ziel, ineffiziente Maßnahmen insbesondere dann aus der Finanzierung der GKV-Versorgung herauszuhalten, wenn ein entsprechendes Therapieziel mit anderen Mittel besser oder zumindest gleichwertig und zu geringeren Kosten erreicht werden kann. Nur so kann garantiert werden, dass auch langfristig eine qualitativ hochwertige Versorgung nachhaltig finanzierbar bleibt.¹⁰¹

Aktuell ist zu beobachten, dass der komparative Ansatz des AMNOG in der Findung bzw. Aushandlung fairer und nachhaltiger Preise nicht hinreichend wirksam ist. Die Zulassung therapeutischer Solisten vergrößert das medikamentös behandelbare Patientenkollektiv. Für die GKV problematisch ist, dass trotz AMNOG-induzierter Reduktion des Erstattungsbetrages ein hoher Budgeteffekt entsteht, da keine Substitution bestehender Therapien erfolgt. Die Kosten der neuen Therapie fallen somit primär additiv an. Allerdings nutzt das AMNOG bislang auch nicht alle Instrumente, insbesondere nicht die Kosten-Nutzen-Bewertung aus, um die Effekte eines neuen Arzneimittels möglichst vollständig in der Preisfindung zu berücksichtigen.

Besonders erfolgreiche neue Therapien haben für das GKV-Budget einen doppelt „negativen“ Effekt: Neben der (in der Regel) Erhöhung des Preisniveaus innerhalb einer Indikation kommt, bei fehlender Heilung, eine Erhöhung der jährlichen potentiellen Patientenzahl mit damit verbundenen Auswirkungen auf das GKV-Budget. Bislang fällt es dem System der nutzenbasierten Preisfindung schwer, Instrumente zur Anpassung des Erstattungsniveaus an chronische Behandlungssituationen zu entwickeln. Um den Charakteristiken chronischer Erkrankungen in einem solidarischen System gerecht zu werden, wären Kosten-Nutzen-Analysen sowie degressive Preis-Volumen-Verträge denkbare Instrumente, wobei beide Optionen im AMNOG-Kontext bislang auf wenig Akzeptanz stießen.¹⁰²

Der § 130b-Erstattungsbetrag selbst ist in gewisser Hinsicht bereits ein zentraler erfolgsorientierter Vergütungsvertrag. Nur definiert sich der Erfolg dabei über den auf Basis früher klinischer Daten antizipierten Nutzen. Dieser ist mit großer Unsicherheit verbunden. Ne-

Ausbau der Rolle von Selektivverträgen

¹⁰¹ Pauge et al. (2020).

¹⁰² AOK-Bundesverband via Handelsblatt (2018).

ben positiven Wettbewerbssignalen hätten anschließende dezentrale Verträge den Vorteil, diese Unsicherheit durch Monitoring bestimmter patientenbezogener Erfolgsfaktoren wie ausbleibende Krankenhauseinweisungen oder ausbleibende weitere Behandlungen zu reduzieren. Dies ist bislang auf Gesamt-GKV-Ebene nicht möglich. Zudem ließen sich durch Selektivverträge weitere Einsparungen erzielen. Dies hängt eng an der Bereitschaft pharmazeutischer Unternehmen weitere Preisnachlässe einzuräumen, wenn entsprechende Rabatte nicht bekannt werden. Vor dem Hintergrund der internationalen Preisreferenzierung ein unter ökonomischen Gesichtspunkten nachvollziehbares Verhalten.

Cost-based pricing als Lösung?

Ebenfalls diskutiert wird derzeit ein sog. „cost-based pricing“, also eine an der tatsächlichen Höhe der Forschungs- und Entwicklungskosten neuer Arzneimittel orientierte Preisfindung. Eine neuere Studie von Prasad et al. schätzt die Kosten für die Entwicklung eines Krebsmedikaments auf 648 Mio. US-Dollar (direkt) und 757 Mio. US-Dollar (kapitalisiert), basierend auf Daten der bei der US-Börsenaufsichtsbehörde eingereichten Anträge von 10 Arzneimittelherstellern.¹⁰³ Eine aktuelle Untersuchung aus den USA konnte zudem – basierend auf einer Stichprobe von 200 Wirkstoffen – zeigen, dass die direkten Kosten je zugelassenem Orphan-Medikament etwa 60 Prozent der Kosten für zugelassene Nicht-Orphan-Medikamente betragen. Außerdem betragen die kapitalisierten Kosten je zugelassenem Orphan-Medikament etwa 70 Prozent der Kosten für regulär zugelassene Arzneimittel.¹⁰⁴

Neben der Europäischen Kommission¹⁰⁵ und den Vereinten Nationen¹⁰⁶ fordern verschiedene Institutionen transparente Angaben zu den Forschungskosten neuer Arzneimittel. Auch im Rahmen des IQWiG Herbstsymposiums 2021 wurde hierzu eine lebhafte Diskussion geführt. Da verschiedene pharmazeutische Unternehmer die hohen Preise einiger Orphan Drugs mit hohen Aufwendungen für Forschung und Entwicklung rechtfertigen, könnte es aus Sicht der Solidargemeinschaft gerechtfertigt erscheinen, auch Nachweise für eben diese Aufwendungen zu verlangen. Pharmazeutische Unternehmen sollten gemäß einem Entwurf der EU unter anderem die mit der Entwicklung von Medikamenten und Impfstoffen einhergehenden Kosten offenlegen, wenn sie das entsprechende Produkt in nationalen Produktverzeichnissen registrieren wollen. Die offenzulegenden Kosten sollen neben den Kosten für Forschung und Entwicklung sowie den Produktionskosten auch Fördergelder sowie Gewinnprognosen umfassen. Deutschland hat sich neben Großbritannien und Ungarn jedoch unmittelbar vor dem Beschluss eine Be-

¹⁰³ Prasad und Mailankody (2017), S. 1572.

¹⁰⁴ Jayasundara et al. (2019), S. 15.

¹⁰⁵ Europäisches Parlament (2017).

¹⁰⁶ Vereinte Nationen (2016), S. 29.

teiligung an dem Richtlinienvorhaben abgelehnt¹⁰⁷, was insbesondere von international tätigen Ärzteverbänden kritisiert wurde.¹⁰⁸

Unter ökonomischen Gesichtspunkten kann ein „cost-based pricing“ nicht überzeugen. Als praktische Umsetzung würde dem pharmazeutischen Unternehmer ein festzulegender Aufschlag auf die tatsächlichen „Produktionskosten“ als Gewinnmarge gewährt. Dieser auf den ersten Blick einfach umzusetzende Ansatz geht jedoch mit erheblichen Steuerungsproblemen einher. So hätten Hersteller aufgrund der zugesicherten Vollkostendeckung nur einen sehr geringen Anreiz, ihre Produktion kosteneffizient zu realisieren. Darüber hinaus ergeben sich aufgrund der Informationsasymmetrien zwischen Anbieter und Nachfrager mitunter umfassende Spielräume für Hersteller, die im Rahmen der Preisbemessung berücksichtigten Kosten zu manipulieren, um einen höheren Preis zu erzielen. Gerade in forschungsintensiven Märkten, wie dem Arzneimittelmarkt, stellt es zudem eine grundsätzliche Schwierigkeit dar, alle Kosten einem bestimmten Produkt zuzurechnen. So verteilen sich Forschungs- und Entwicklungskosten häufig auf eine Vielzahl von Produkten und über mehrere Jahre. Außerdem müssen die Kosten für fehlgeschlagene Entwicklungen sowie Kapitalkosten berücksichtigt werden. Nicht zuletzt hat dieser Preisfindungsansatz auch Auswirkungen auf den Innovationswettbewerb. Dies ist in erster Linie auf die Entkopplung von Preis und Nutzen einer Innovation zurückzuführen. So senkt die fixe Gewinnmarge den Anreiz für Hersteller, bessere Produkte als bislang im Markt verfügbar zu entwickeln, da ein höherer Nutzen keine Auswirkungen auf den Gewinn hätte.

**Nachteile
überwiegen**

3.3 International diskutierte Preisbildungskonzepte

National wie auch international wird nach alternativen Modellen zur Finanzierung neuer, besonders hochpreisiger Arzneimitteltherapien gesucht. Diese Therapien stellen einerseits nicht selten die Heilung der Betroffenen von ihrer Krankheit in Aussicht, gehen andererseits aber auch mit erheblichen Einmalkosten von zum Teil mehreren Millionen Euro einher. In den USA setzt sich das am renommierten Massachusetts Institute of Technology (MIT) angesiedelte Projekt FoCUS (Financing and Reimbursement of Cures in the US) mit neuen Finanzierungs- und Erstattungsmodellen für ATMPs auseinander. Übergeordnetes Ziel dieser Modelle ist es, den Zugang von Patientinnen und Patienten zu notwendigen Therapien, die Bezahlbarkeit für öffentliche und private Kostenträger sowie nachhaltige Innovationsanreize für Hersteller sicherzustellen und miteinander in Einklang zu bringen. Um dieses Ziel zu erreichen, arbeiten im FoCUS-Konsortium seit 2016 Stakeholder aus allen Bereichen des Gesundheitswesens (Kostenträger, Leistungserbringer, Arzneimittelhersteller, Forschungseinrichtungen u. a.) zusammen. In der Zwi-

**Internationale
Preismodelle**

¹⁰⁷ Fletcher (2019).

¹⁰⁸ Alves (2019).

schenzeit konnten über 20 Finanzierungsmodelle entwickelt werden, welche das Projektkonsortium in einem „Paying for Cures Toolkit“ auf seiner Website darstellt.¹⁰⁹ Je nach Modell wird das Problem der finanziellen Belastung von Kostenträgern durch hohe Einmalzahlungen ebenso adressiert wie das Performancerisiko hinsichtlich der unsicheren (langfristigen) Wirksamkeit der Therapien sowie des ebenfalls mit Unsicherheiten behafteten Budget Impacts in einer Periode. Eine Auswahl unterschiedlicher Modelle soll im Folgenden vorgestellt werden.

Meilensteinbasierte Verträge

Sogenannte meilensteinbasierte Verträge werden sowohl als kurzfristiges (kürzer als ein Jahr) als auch langfristiges (länger als ein Jahr) Zahlungsmodell vorgeschlagen. Im Sinne eines Pay-for-Performance-Ansatzes beinhalten sie nach wie vor die vollständige Einmalzahlung des verhandelten Preises einer Therapie bei Inanspruchnahme. Sollten bestimmte Therapiemeilensteine oder Outcomes zu festgelegten Zeitpunkten nicht erreicht werden, erfolgt eine Rückzahlung des Herstellers an den Kostenträger. Einen ähnlichen Ansatz stellen performancebasierte Annuitäten dar, welche ebenfalls regelmäßige Outcome-Bewertungen im Zeitablauf vorsehen. Statt einer hohen Einmalzahlung beinhaltet das Modell jedoch mehrere über den Zeitablauf verteilte Zahlungen, welche zu vorab bestimmten Zeitpunkten bei einem zu definierenden Therapieerfolg getätigt werden. Neben den üblichen inhaltlichen Schwierigkeiten der Erfolgsmessung erfordern beide Ansätze ein komplexes, dauerhaftes Monitoring der Patientinnen und Patienten. Ein einfacheres Modell, welches ebenfalls das Problem der hohen Einmalzahlungen und damit einhergehend die Unsicherheit über die Zahl der zu behandelnden Patientinnen und Patienten in einer Periode adressiert, ist daher das Payment-Over-Time-Modell. Statt einer Einmalzahlung wird die Vergütung des Herstellers über eine ggf. anteilige Vorauszahlung sowie mehrere kleinere Zahlungen in einem festzulegenden Zeitraum gestreckt. Im Unterschied zu den performancebasierten Annuitäten sind diese Vergütungen jedoch nicht an eine Bewertung des Therapieerfolges geknüpft.

Abo-Modelle

Einen weiteren Ansatz, der insbesondere Kostenträgern dazu dient, den Budget Impact neuer hochpreisiger Therapie zu kontrollieren, und einen breiten Zugang zu neuen Therapien schaffen soll, stellt das sogenannte Abo-Modell dar. Dabei vereinbaren Kostenträger und Hersteller eine feste Gebühr für eine bestimmte Menge oder eine unbegrenzte Zahl von Behandlungen mit einem neuen Medikament. Als Zahlungsmodell kommt auch hier eine einmalige Vorauszahlung oder regelmäßige periodische Zahlungen infrage. Denkbar sind zudem erfolgsabhängige Vergütungsbestandteile, die Rückzahlungen bei Nicht-Wirksamkeit vorsehen.

Zur Absicherung des Performancerisikos schlägt das FoCUS-Konsortium zudem ein Garantiemodell vor. Dabei werden den Kosten-

¹⁰⁹ <https://payingforcures.mit.edu/>.

trägern die Kosten für andere Arzneimittel und medizinische Leistungen erstattet, die nicht angefallen wären, hätte die neue Therapie wie beabsichtigt gewirkt. Die Garantie stellt damit einen direkten Schadensersatz für zusätzlich angefallene Kosten dar und nicht einen nachträglichen Rabatt auf den Therapiepreis wie etwa im Annuitäten-Modell.

Tabelle 20: Alternative Preisbildungsmodelle für ATMPs.

	Meilensteinbasierte Verträge	Performancebasierte Annuitäten	Payment-Over-Time	Abo-Modell	Garantien
Einmalzahlung	Vollständig	Ggf. anteilig	Ggf. anteilig	Optional	Vollständig
Periodische Zahlung	Nein	Ja (erfolgsabhängig)	Ja	Optional	Nein
Nachträgliche Rabatte	Ja	Nein	Nein	Optional	Nein
Schadensersatz für zusätzliche Kosten	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Flatrate-Modell	Nein	Nein	Nein	Optional	Nein
Adressierte Probleme					
Hohe Einmalzahlung		X	X	(X)	
Performancerisiko	X	X		(X)	X
Budget-Impact-Risiko		X	X	X	

Quelle: Eigene Darstellung nach FoCUS 2020.

3.4 Wann ist ein Arzneimittelpreis fair?

Ziel des AMNOGs ist es, einen Interessenausgleich zwischen pharmazeutischem Unternehmer und GKV-Spitzenverband über ein angemessenes Verhältnis der Jahrestherapiekosten eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zum vom G-BA festgestellten Nutzen bzw. Zusatznutzen zu erreichen. Vertreter der gesetzlichen Krankenkassen betonen hingegen regelmäßig, dass sich aus der derzeit in

Deutschland gelebten nutzenbasierten Preisbildung keine „fairen“ oder „gerechten“ Preise ergeben.¹¹⁰ Unklar ist dabei allerdings, ab welcher Höhe Arzneimittelpreise fair bzw. gerecht sind. Unter ordnungspolitischen Gesichtspunkten könnte ein „gerechter“ Preis als Wettbewerbspreis definiert werden. Einen echten Wettbewerbspreis kann es allerdings aufgrund der beschriebenen Besonderheiten des Arzneimittelmarktes für patentgeschützte Arzneimittel nicht geben.¹¹¹

Wie hoch ist die Zahlungsbereitschaft?

Grundsätzlich liegt die Zahlungsbereitschaft der GKV nach Markteintritt eines neuen Arzneimittels oberhalb der marginalen Produktionskosten des entsprechenden Produktes. Damit sich ein freier Preiswettbewerb zwischen pharmazeutischen Unternehmen nicht innovationsfeindlich auswirkt, garantieren Patente und Schutzzertifikate ein zeitlich begrenztes Angebotsmonopol. Anreize für innovative Behandlungskonzepte, die nachweislich die gesundheitliche Situation der Patientinnen und Patienten verbessern, sind vor dem Hintergrund vieler nach wie vor nicht bzw. nur eingeschränkt behandelbarer Erkrankungen gesellschaftlich gewünscht. Gleichzeitig wird vor dem Hintergrund hoher Markteintrittspreise neuer Arzneimittel die Funktionalität dieses Verfahrens zur Ermittlung fairer Preise in Frage gestellt und stattdessen bei den pharmazeutischen Unternehmen eine Ausnutzung eben dieser Vermarktungsprivilegien vermutet. Auch aus diesem Grund wird die zwölfmonatige Phase freier Preissetzung von Krankenkassenvertretern kritisch hinterfragt.¹¹² Dies offenbart jedoch zwei Probleme: Zum einen realisiert ein Arzneimittel nur aufgrund eines hohen Preises noch keine hohen Kosten für das GKV-System, obschon Ausstrahlungseffekte auf zukünftige Preissetzungen berücksichtigt werden müssen. Schwerer wiegt jedoch, dass in Deutschland keine offene gesellschaftliche Diskussion darüber geführt wurde und wird, wie hoch die Zahlungsbereitschaft für neue Arzneimittel ist bzw. wie mit Opportunitäten zu verfahren ist. Im wissenschaftlichen Kontext ist die Bestimmung der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft aus einer Aggregation der individuellen Zahlungsbereitschaften etabliert, zum Beispiel durch Befragungen. Aufgrund der politischen Sorge vor impliziter Rationierung werden in der Diskussion über faire Arzneimittelpreise entsprechende Überlegungen jedoch nicht einbezogen.¹¹³ Erschwerend kommt hinzu, dass Zahlungsbereitschaften für die in der frühen Nutzenbewertung sehr unterschiedlichen Ausprägungen des Zusatznutzens (z. B. symptomfreie Tage oder Verzögerung von Rezidiven) nur schwer zu ermitteln sein dürften. Für ein universelles, eindimensionales Maß wie ein qualitätskorrigiertes, zusätzliches Lebensjahr (QALY) ist dies deutlich leichter zu erreichen.¹¹⁴ In verschiedenen Ländern, unter anderem Großbritannien und den Niederlanden,

¹¹⁰ Jablonka et al. (2021).

¹¹¹ Schlander et al. (2012).

¹¹² Korzilius (2019).

¹¹³ Greiner (2020).

¹¹⁴ Wasem (2018).

wurden zudem Ausnahmeregelungen für neue Orphan Drugs als zusätzliche Anreizsystematik diskutiert.¹¹⁵

Der Gesetzgeber hat sich mit Einführung des AMNOG letztlich dazu entschieden, die Austeriarung der Zahlungsbereitschaft nicht auf gesellschaftlicher Ebene, sondern deliberativ zwischen pharmazeutischem Unternehmer und GKV-Spitzenverband aushandeln zu lassen.¹¹⁶ Die Diskussion um die Zahlungsbereitschaft für neue Arzneimittel ist inzwischen weitestgehend einer Diskussion um die Zahlungsfähigkeit gewichen. Dies lässt sich unter anderem daraus ableiten, wie unterschiedlich Vertreter des GKV-Spitzenverbandes die Ergebnisse der Erstattungsbetragsverhandlungen im Zeitverlauf bewerten. Nach ca. 20 abgeschlossenen Preisverhandlungen bezeichnete der damalige Vorsitzende des GKV-Spitzenverbandes, Johann-Magnus von Stackelberg, das AMNOG noch als „Riesenerfolg“, wobei nicht unmittelbar die Höhe des verhandelten Erstattungsbetrages, sondern die zu erwartenden Einsparungen über den Lebenszyklus nutzenbewerteter Arzneimittel Grund dieser positiven Bewertung waren.¹¹⁷ Inzwischen wird jedoch wiederholt vor einer Überforderung des GKV-Systems in Folge zu hoher Arzneimittelpreise gewarnt. Dabei wird auch die grundsätzliche Frage gestellt, ob das AMNOG-Verfahren (noch) zur Preisregulierung neuer Arzneimittel geeignet ist.¹¹⁸

Ermittlung der Zahlungsbereitschaft durch Verhandlung

Denn die Zulassung therapeutischer Solisten in bestimmten onkologischen oder Orphan-Indikationen vergrößert das medikamentös behandelbare Patientenkollektiv in bereits etablierten Hochpreisindikationen. Für die GKV problematisch ist, dass in diesen Konstellationen trotz AMNOG-induzierter Reduktion des Erstattungsbetrages ein hoher Budgeteffekt entsteht, da keine Substitution bestehender Therapien erfolgt. Die Kosten der neuen Therapie fallen somit primär additiv an. Allerdings nutzt das AMNOG bislang auch nicht alle Instrumente, insbesondere nicht die Kosten-Nutzen-Bewertung aus, um ein möglichst vollständiges Bild der Effekte eines neuen Arzneimittels in der Preisfindung zu berücksichtigen. Kosten-Nutzen-Bewertungen sind indes weder ein Instrument zur schnellen Ausgabenbegrenzung noch ein neues Thema in Deutschland. Seit dem GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz aus dem Jahr 2004 sieht das SGB V vor, dass grundsätzlich eine Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses stattfinden kann. Durch das AMNOG wurden diese Bewertungen jedoch an das Ende des Verfahrensprozesses, nach gescheiterten Schiedsverfahren, gestellt. Dann sind in der Regel schon 15 Monate seit Markteinführung eines neuen Arzneimittels vergangen. Nach aktueller Gesetzeslage können mindestens zwei weitere Jahre bis zum Ergebnis einer Kosten-Nutzen-Analyse durch das IQWiG vergehen. Zudem sind die derzeit geltenden methodischen

Problem der „Solisten“

¹¹⁵ Nuijten (2022).

¹¹⁶ Sussex et al. (2013).

¹¹⁷ o.V. (2013).

¹¹⁸ Jablonka et al. (2021).

Konzepte des IQWiG zur Durchführung einer Kosten-Nutzen-Bewertung umstritten und international nur teilweise anschlussfähig.¹¹⁹ Darum besteht kaum ein Anreiz zu einer Kosten-Nutzen-Bewertung nach einer Schiedsstellenentscheidung. Wohlfahrtsmaximal ist dieser faktische Verzicht jedoch aller Voraussicht nach nicht, weshalb auch der Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (SVR-Gesundheit) in seinem Gutachten 2014 anregte, im Rahmen der Preisverhandlungen, Ergebnisse aus Kosten-Nutzen-Bewertungen fakultativ einzubeziehen.¹²⁰

Weitere Impulse erforderlich

Politisch erscheint eine verpflichtende Kosten-Nutzenbewertung für alle neuen Arzneimittel derzeit hingegen kaum denkbar.¹²¹ Insbesondere von Seiten einiger Kostenträger mehren sich andererseits die Stimmen, diese Daten zumindest fakultativ oder in bestimmten Verfahrenskonstellationen (z. B. ATMPs) obligatorisch in die Verfahren einzubringen. Dazu bedarf es jedoch zweier Voraussetzungen:

1. Einer offenen Diskussion zwischen G-BA, pharmazeutischen Unternehmen und dem GKV-Spitzenverband, in welcher Form und vor allem auf welcher Datenbasis Kosten-Nutzen-Bewertungen sinnvoll in die bisherige AMNOG-Systematik als zusätzliche Entscheidungsgrundlage eingebunden werden können.
2. Eine offene Diskussion zwischen dem IQWiG und der maßgeblich tangierten Fachöffentlichkeit, Medizinern, Ökonomen und Ethikern über die Methoden der Kosten-Nutzen-Bewertung. Diese ist in den letzten Monaten seitens des IQWiGs begonnen worden

Wann und ob überhaupt es zu einer Etablierung des Instruments kommt, bleibt abzuwarten. Wichtige Stakeholder außerhalb des akademischen Bereiches sprechen sich gegenwärtig nicht für eine neue „vierte Hürde“ aus. So hebt der GKV-SV auf einer Tagung hervor, dass erst andere Maßnahmen ausgeschöpft werden sollten, beispielsweise die Erstattungsfähigkeit bei bestimmten Indikationen von dem Zusatznutzen abhängig zu machen, bevor Kosten-Nutzen-Bewertungen erwägt würden.¹²² Auch der G-BA lehnt gegenwärtig eine Kosten-Nutzen-Analyse mit Einbezug des Nutzens gemessen an QALYs ab.¹²³ Das IQWiG hingegen scheint derweil eine Renaissance der Kosten-Nutzen-Bewertungen nicht auszuschließen und kündigt an, die Methoden hierzu weiterzuentwickeln.¹²⁴ Es bleibt also spannend, welchen Weg das AMNOG zukünftig in dieser Frage einschlägt.

Kosten-Nutzen-Bewertungen

Zwar beantwortet auch die Kosten-Nutzen-Analyse nicht alle Fragen zur Vorteilhaftigkeit neuer Arzneimittel, insbesondere solange keine

¹¹⁹ Greiner et al. (2010).

¹²⁰ SVR-Gesundheit (2014).

¹²¹ Ärzteblatt (2020).

¹²² Ärzteblatt (2020).

¹²³ Handelsblatt (2020).

¹²⁴ IQWiG (2019), S. 30.

gesellschaftlich akzeptierten Schwellenwerte für die Erstattungshöhe vorliegen. Dennoch hätte man unter Opportunitätskostenaspekten eine zusätzliche Information, um Innovationen adäquat aus gesellschaftlicher Perspektive zu bewerten.¹²⁵ Erfahrungen aus dem zum AMNOG vergleichbaren HTA-Verfahren in Frankreich lassen dabei vermuten, dass es eine gewisse Übergangsperiode geben würde, in welcher ein gemeinsames Austarieren der Qualitätsstandards erfolgen würde.¹²⁶

Vor dem Hintergrund der Debatte um Hochpreis Therapien würde sich auch eine im internationalen Kontext übliche transparente Auseinandersetzung mit dem potenziellen Budgeteffekt („Budget Impact“) der Erstattung einer neuen Therapie anbieten.¹²⁷ Es ist zwar davon auszugehen, dass durch die obligatorische Berücksichtigung mengenbezogener Aspekte in Rahmen der Erstattungsbetragsbildung bereits heute indirekt auch Budget-Überlegungen in den Preisbildungsprozess neuer Arzneimittel einfließen, allerdings böten gut durchgeführte Budget Impact-Analysen den Vorteil, den Einfluss zum Beispiel von zentralen Annahmen zur zukünftigen Marktdurchdringung eines neuen Arzneimittels transparenter als heute zu simulieren und in die Preisfindung einzubeziehen. Im internationalen Kontext, beispielsweise in den Niederlanden, Polen oder Belgien, sind solche Analysen obligatorischer Verfahrensbestandteil. Zudem existieren verschiedene Guidelines für deren standardisierte Erstellung, sodass eine schnelle Umsetzung im deutschen Versorgungskontext möglich wäre.

Darüber hinaus zeigt sich im Rahmen von Analysen der Preisbildungsergebnisse eine hohe Sensitivität des AMNOG-Verfahrens für die Evidenzqualität. Diese könnte zukünftig durch eine verbesserte Nutzung der bestehenden rechtlichen Möglichkeiten für adaptive Erstattungsmodelle, zum Beispiel Pay-for-Performance- oder mengenbezogene Verträge, stärker als heute Einfluss in den Preisbildungsprozess finden. Dabei sind gleichwohl praktische Umsetzungsprobleme offenkundig. Neben der unterschiedlichen Erstattung von Arzneimitteln im ambulanten und stationären Sektor ist insbesondere die für die Umsetzung adaptiver Preismodelle erforderliche Datenverfügbarkeit derzeit nicht im erforderlichen Umfang gegeben.¹²⁸ Hierzu gehört neben einer besseren Verfügbarkeit der stationären Leistungsdaten zur Abbildung des dortigen Einsatzes neuer Arzneimittel insbesondere die Verfügbarkeit von Versorgungsdaten zum Beispiel auf Basis der GKV-Abrechnungsdaten. Zudem liegen Vorschläge vor, Erstattungsbeträge zukünftig dynamisch an die verfügbare Evidenz zu knüpfen, zum einen durch sog. „dynamische Evidenzpreise“¹²⁹, also Preisen, welche sich im Lebenszyklus eines

Fehlende Budget Impact-Analysen

Dynamische Evidenzpreise

¹²⁵ Cassel und Ulrich (2016).

¹²⁶ Toumi et al. (2017)

¹²⁷ Goldstein und Sarfaty (2016).

¹²⁸ Stegmaier (2019).

¹²⁹ o.V. (2020b).

Arzneimittels an sich verändernde Evidenzlagen anpasst, zum anderen durch die Einführung zeitlich begrenzter vertraulicher Preisabschlüsse.¹³⁰ Gleichzeitig ist vor dem Hintergrund sich zuletzt konkretisierender Initiativen für ein gemeinsames, europäisches Nutzenbewertungsverfahren zu berücksichtigen, dass verschiedenste nationale Forderungen für eine post-Zulassungsdatengenerierung eben diese Harmonisierungsbemühungen konterkarieren könnten.¹³¹

Rückwirkung des Erstattungsbetrages Es gibt darüber hinaus Diskussionen, die alloкатive Effizienz des AMNOG-Verfahrens dadurch zu verbessern, den verhandelten Erstattungsbetrag bereits auf den ersten Tag ab Marktverfügbarkeit rückwirken zu lassen.¹³² Dabei konnten Analysen im Jahr 2016 zeigen, dass die Einsparungen durch eine entsprechende Rückwirkung überschaubar wären, weil die Marktdurchdringung der allermeisten Arzneimittel erst langsam anläuft.¹³³ Entsprechende Vorschläge scheiterten (bislang) auch an juristischen Erwägungen wie einem Rückwirkungsverbot sowie an der Notwendigkeit verlässlicher Rahmenbedingungen für pharmazeutische Unternehmer zum Zeitpunkt des Markteintrittes. Bei einer vollständigen Rückwirkung des Erstattungsbetrages entstünde eine nur begrenzt antizipierbare Unsicherheit über den tatsächlichen Preis des neuen Arzneimittels zum Zeitpunkt des Markteintrittes. In der Konsequenz müssten Hersteller innerhalb des ersten Jahres Rücklagen in Höhe eines beträchtlichen Anteiles des Produktumsatzes bilden. Über den Markteintritt müsste zudem ohne jeden Anhaltspunkt, über den erst am Ende des Bewertungsprozesses festgelegten Preis entschieden werden, was aus ordnungspolitischer Sicht zumindest fragwürdig ist. Die von der neuen Regierungskoalition nun angestrebte Lösung einer Rückwirkung auf einen Stichtag nach sechs Monaten, also nach Feststellung des Zusatznutzens durch den G-BA, würde diese Problematiken weniger ausgeprägt aufweisen und könnte einen akzeptablen Ausgleich der Interessen bedeuten.

Einmaltherapien Etwas anders gestaltet sich die Situation bei Einmaltherapien insbesondere in Konstellationen, in denen die Anwendung in seltenen Erkrankungsgebieten, also Indikationen mit geringer Inzidenz, vorgesehen ist. In diesen Fallkonstellationen besteht grundsätzlich das Risiko, dass bei einer raschen Marktdurchdringung und Verordnung bei prävalenten Patienten noch innerhalb des ersten Jahres nach Marktverfügbarkeit bereits ein Großteil des erwarteten Umsatzes entsprechender Einmaltherapien realisiert wird, sodass ein späterer reduzierter Erstattungsbetrag faktisch keine Einsparungen mehr generieren würde. Der GKV-SV schlägt für diese Konstellationen selbst jedoch auch keine Rückwirkung, sondern einen sog. Interimspreis vor. Dieser soll auf Basis der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegt und erst durch einen Erstattungsbetrag auf Basis

¹³⁰ Greiner et al. (2020).

¹³¹ APM Health Europe (2022).

¹³² GKV-Spitzenverband (2019).

¹³³ Greiner, Witte (2016).

einer aktualisierten Nutzenbewertung abgelöst werden. Im Fall von therapeutischen Solisten wären aus Sicht des GKV-SV alternative Preisreferenzen zu prüfen. Dadurch soll dem Umstand Rechnung getragen werden, dass insbesondere neuartige ATMPs regelhaft auf Basis sehr früher Evidenz zugelassen und zu Lasten der GKV erstattet wird.

3.5 „Faire“ Preisbildung von Orphan Drugs und ATMPs überhaupt möglich?

Die Bildung angemessener und fairer Erstattungsbeträge für Orphan Drugs ist hinsichtlich weitestgehend referenzfreien und damit vielfach als arbiträr¹³⁴ beschriebenen Markteintrittspreisen ein komplexer Prozess. Kritisiert wird, dass politisch gewährte Forschungs- und Entwicklungsanreize wie eine beschleunigte und kostenreduzierte Zulassung sowie der Verzicht auf eine uneingeschränkte Nutzenbewertung durch den GBA Orphan Drugs zu einem aus Sicht der Industrie lukrativen Geschäftsmodell machen, was wiederum nicht nutzenadäquate Preise fördert, die auch nicht durch Erstattungsbetragsverhandlungen korrigiert werden können.¹³⁵ Zentraler Grund dafür sei, dass dem GKV-Spitzenverband das Verhandlungsmandat für bedeutend höhere Preisabschlüsse fehlt.

Problem: Fehlende Preisreferenz

Obwohl die Preisbildung für Orphan Drugs der gleichen ökonomischen Logik wie der Preisbildung für Non-Orphan Drugs folgt, führt das Angebotsmonopol bei Orphan Drugs zunächst aus denselben Gründen wie bei Non-Orphan Drugs (Marktexklusivität, Erlösmaximierung durch den Unternehmer, fehlender Preiselastizität der Nachfrager) zu hohen Abgabepreisen. Bei Orphan Drugs kommt jedoch hinzu, dass die Nachfrage nicht nur preisunelastisch, sondern aufgrund der Seltenheit der zugrundeliegenden Erkrankungen hinsichtlich der potentiellen Nachfrage stark limitiert ist.¹³⁶ Hinzu kommt der Vorwurf, dass durch strategische Zulassungsanträge der pharmazeutischen Unternehmer eine „Orphanisierung“ vieler Erkrankungen angestrebt werde, um jeweils in vielfach monopolistischer Marktkonfiguration höhere Preise erzielen zu können.¹³⁷ Gleichzeitig ist zu berücksichtigen, dass es in der EU keine Zulassungsbegrenzung für eine Orphan-Indikation gibt, also mehrere Arzneimittel für die Behandlung einer seltenen Erkrankung zugelassen werden können. Infolgedessen kann das Angebotsmonopol eines Orphan-Medikaments auch durch die Verfügbarkeit anderer Produkte aufgehoben und zumindest in Teilen ein Preiswettbewerb initiiert werden. So gibt es beispielsweise für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom und die zystische Fibrose jeweils mehrere inzwischen auch nutzen-

¹³⁴ Picavet et al. (2014).

¹³⁵ Arznei-Telegramm (2017).

¹³⁶ Simoens (2011).

¹³⁷ Simoens (2011).

bewertete Arzneimittel mit ausgewiesenem Orphan-Status.¹³⁸ Für „first-in-class“ Orphan Drugs erscheint ein Marktzugang und eine Preisfindung insofern auf Basis placebo-kontrollierter oder vergleichsweise schwächerer Studiendesigns noch grundsätzlich angemessen. Sobald Therapiealternativen verfügbar sind, ist indes nicht ersichtlich, warum nicht auch Orphan Drugs in Relation zu eben diesen bewertet und in der Folge einer komparativ-nutzenbasierten Preisbildung unterzogen werden sollten.¹³⁹ Analysen der Preisbildungsergebnisse aus Frankreich zeigen, dass eine entsprechende komparatorbasierte Preisbildung auch für Orphan Drugs möglich ist. In aktuellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass insbesondere die Verfügbarkeit alternativer Behandlungsmöglichkeiten neben dem Ausmaß des Zusatznutzens, der Art des Komparators in der zulassungsrelevanten klinischen Studie sowie dem Datum der Markteinführung einen relevanten Einfluss auf die Erstattungshöhe hat.¹⁴⁰

Zukünftig stärkere Evidenz- orientierung

Solche vergleichenden Preispunkte werden für die nutzenbasierte Preisbildung von Orphan Drugs im AMNOG-Prozess derzeit nicht (transparent) herangezogen. Vielmehr deuten die bisherigen Erstattungsbeträge für neue Orphan Drugs darauf hin, dass die Zahlungsbereitschaft der GKV in diesem Marktsegment vergleichsweise hoch und das Absenkungspotential des Markteintrittspreises mangels Marktdynamik vergleichsweise gering ist. Daraus auf eine vollständige Entkopplung der Orphan Drug-Preisbildung von den Grundsätzen der nutzenbasierten Preisbildung zu schließen, wäre jedoch nicht sachgerecht. Vielmehr lässt sich nach unseren Berechnungen im Rahmen multivariater Analysen ein Einfluss der Evidenzqualität bei Markteintritt, abgebildet über einen befristeten Nutzenbewertungsbeschluss, auf die Erstattungsbetragshöhe identifizieren. Durch die im Jahr 2019 vom Gesetzgeber eingeführte anwendungsbegleitende Datenerhebung, welche zukünftig mit weiteren initialen Preisabschlägen verbunden sein dürfte, wird diese bereits gelebte Praxis auch gesetzlich geregelt. Es ist davon auszugehen, dass damit insbesondere die unsichere Evidenzlage von Orphan Drugs adressiert wird. Um negative Innovationsanreize zu vermeiden, schlug der unparteiische Vorsitzende des G-BA, Prof. Hecken, jüngst vor, entsprechende initiale Preisabschläge parallel zur Evidenzgenerierung vertraulich zu halten.¹⁴¹ Gleichzeitig wird die Interpretation der nach der Nutzenbewertung erhobenen Versorgungsdaten und deren Einbindung in die Preisverhandlungssystematik eine der größeren Herausforderungen des AMNOG-Verfahrens der nächsten Jahre werden. Unabhängig davon könnte es für die Weiterentwicklung des AMNOG-Verfahrens sinnvoll sein, in Orphan Drug-Verfahren eine Orientierung an weiteren Preispunkten wie den Therapiekosten anderer Orphan Drugs in vergleichbar großen (bzw. kleinen) An-

¹³⁸ Greiner und Witte (2017).

¹³⁹ Vgl. für diesen Vorschlag Greiner und Witte (2018).

¹⁴⁰ Korchagina et al. (2017); Korchagina et al. (2015).

¹⁴¹ Greiner et al. (2020).

wendungsgebieten oder europaweit verhandelte Höchstbeträge anzustreben.

3.6 Literatur

- Alves, M. (2019): Für bezahlbare Medikamente weltweit. Blockadehaltung aufgeben – WHA Transparenzresolution unterstützen! Offener Brief an Jens Spahn. Ärzte ohne Grenzen. Berlin. Online verfügbar unter www.bukopharma.de/images/aktuelles/Offener_Brief_WHA_72_Transparenz_Resolution.pdf.
- AOK (2020): AOK fordert Reform der Preisbildung bei neuen Arzneimitteln und mehr Versorgungssicherheit im Generikamarkt. Pressemitteilung vom 18.11.2020. URL: https://aok-bv.de/presse/pressemitteilungen/2020/index_24083.html
- APM Health Europe (2022): HTA bodies and payers should not accept evidence that is 'too weak – research institute. Onlineartikel vom 03.01.2022.
- Cassel, D.; Ulrich, V. (2016): Das AMNOG auf dem gesundheitsökonomischen Prüfstand. In: E. Wille (Hg.): Entwicklung und Wandel in der Gesundheitspolitik. 20. Bad Orber Gespräche über kontroverse Themen im Gesundheitswesen. Frankfurt am Main, Bern, Bruxelles, New York, Oxford, Warszawa, Wien: Peter Lang (Allokation im marktwirtschaftlichen System), S. 131–160.
- Europäisches Parlament (2017): Implementation of the Creative Europe programme. Europäisches Parlament. Brüssel. Online verfügbar unter www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-8-2017-0062_EN.html?redirect, zuletzt geprüft am 01.02.2019.
- Fletcher, H. (2019): World Health Assembly Approves Milestone Resolution On Price Transparency. Health Policy Watch. Online verfügbar unter www.healthpolicy-watch.org/world-health-assembly-approves-milestone-resolution-on-price-transparency/.
- GKV-Spitzenverband (2019): Hochpreisstrategien in der Onkologie. GKV 90-Prozent, Ausgabe 12, März 2019.
- GKV-Spitzenverband (2021): Zell- und Gentherapien: Rekordpreise für Hoffnungsträger? GKV 90-Prozent, Ausgabe 22, April 2021.
- Goldstein, DA.; Sarfaty, D. (2016): Cancer Drug Pricing and Reimbursement: Lessons for the United States From Around the World. In: *The Oncologist* 21 (8), S. 907–909. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0106.
- Greiner, W. (2020): Neustart für die Kosten-Nutzen-Bewertung. In: *Gerechte Gesundheit* (52).

- Greiner, W.; Kuhlmann, A.; Schwarzbach, C. (2010): Ökonomische Beurteilung des Effizienzgrenzenkonzeptes. In: *Gesundh ökon Qual manag* 15 (05), S. 241–250. DOI: 10.1055/s-0029-1245673.
- Greiner, W.; Witte, J. (2016): AMNOG-Report 2016. Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland. 1. Auflage. Heidelberg: medhochzwei Verlag (Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung).
- Greiner, W.; Witte, J. (2017): AMNOG-Report 2017. Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland. Schwerpunkt: Mischpreise. 1. Auflage. Heidelberg: medhochzwei Verlag (Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung).
- Greiner, W.; Witte, J. (2018): AMNOG-Report 2018. Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland. Heidelberg: medhochzwei (AMNOG-Report).
- Greiner, W.; Witte, J.; Gensorowsky, D.; Pauge, S. (2020): AMNOG-Report 2020. 10 Jahre AMNOG – Rückblick und Ausblick. 1. Auflage. Heidelberg: medhochzwei Verlag (Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung).
- Hampson, G.; Towse, A.; Pearson, S.D.; Dreitlein, W.B.; Henshall, C. (2018): Gene therapy: evidence, value and affordability in the US health care system. In: *Journal of Comparative Effectiveness Research* 7 (1), S. 15–28.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): Zahlen und Fakten aus dem IQWiG. 15 Jahre auf den Punkt gebracht. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit. Köln.
- Jablonka S, Bogum J, Optiz G (2021) Ein neuer Weg zu fairen Preisen. *G+G digital*, 06/2021. www.gg-digital.de/2021/06/ein-neuer-weg-zu-fairen-preisen/index.html
- Jayasundara, K.; Hollis, A.; Krahn, M.; Mamdani, M.; Hoch, JS.; Grootendorst, P. (2019): Estimating the clinical cost of drug development for orphan versus non-orphan drugs. In: *Orphanet journal of rare diseases* 14 (1), S. 12. DOI: 10.1186/s13023-018-0990-4.
- Korchagina, D.; Millier, A.; Vataire, AL.; Aballea, S.; Falissard, B.; Toumi, M. (2017): Determinants of orphan drugs prices in France: a regression analysis. In: *Orphanet journal of rare diseases* 12 (1), S. 75. DOI: 10.1186/s13023-016-0561-5.
- Korchagina, D.; Vataire, A.; Toumi, M.; Falissard, B.; Aballéa, S. (2015): Determinants of Orphan Drug Prices in France: Regression Analysis. In: *Value in Health* 18 (7), A337. DOI: 10.1016/j.jval.2015.09.124.

- Korzilius, H. (2019): Arzneimittel: Modelle für gerechtere Preise. In: Deutsches Ärzteblatt 116 (11), A-503.
- Nuijten M (2022): Pricing Zolgensma – the world's most expensive drug. *Journal of Market Access and Health Policy*; 10 (1): 2022353.
- o.V. (2013): Arzneireform wird geändert – zugunsten der Industrie. vom 05.06.2013. In: Handelsblatt, S. 9.
- o.V. (2020): Hochpreisige Arzneimittel befeuern Diskussion um Kosten-Nutzen-Bewertung. *Ärzteblatt*. *Ärzteblatt online* vom 12.02.2020.
- Picavet, E.; Morel, T.; Cassiman, D.; Simoens, S. (2014): Shining a light in the black box of orphan drug pricing. In: *Orphanet J Rare Dis* 9 (62), S. 1–10. DOI: 10.1186/1750–1172-9–62.
- Prasad, V.; Mailankody, S. (2017): Research and Development Spending to Bring a Single Cancer Drug to Market and Revenues After Approval. In: *JAMA Internal Medicine* 177 (11), S. 1569–1575. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.3601.
- Quinn C, Young, C, Thomas J, Trusheim M (2019): Estimating the Clinical Pipeline of Cell and Gene Therapies and Their Potential Economic Impact on the US Healthcare System. *Value in Health*, 22 (6): 621–626.
- Schlander, M.; Jäcker, A.; Völkl, M. (2012): Preisbildung in einem besonderen Markt. In: *Ärzteblatt* 109 (11), A524-A528.
- Simoens, S. (2011): Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. In: *Orphanet J Rare Dis* 6 (42), S. 1–8. DOI: 10.1186/1750–1172-6–42.
- Stegmaier, P. (2019): Es geht um Ideen und nutzenstiftende Grundprinzipien. Interview mit Prof. Dr. Volker Amelung, Hans-Holger Bleß und Ralph Lägel. In: *Monitor Versorgungsforschung* (04), S. 16–19.
- Sussex, J.; Towse, A.; Devlin, N. (2013): Operationalizing value-based pricing of medicines: a taxonomy of approaches. In: *PharmacoEconomics* 31 (1), S. 1–10. DOI: 10.1007/s40273-012-0001-x.
- SVR-Gesundheit (2014): Bedarfsgerechte Versorgung. Perspektiven für ländliche Regionen und ausgewählte Leistungsbeiriche. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Berlin.
- Toumi, M.; Motrunich, A.; Millier, A.; Rémuzat, C.; Chouaid, C.; Falissard, B.; Aballéa, S. (2017): Analysis of health economics assessment reports for pharmaceuticals in France – understanding the underlying philosophy of CEESP assessment. In:

Journal of market access & health policy 5 (1), S. 1344088.
DOI: 10.1080/20016689.2017.1344088.

Vereinte Nationen (2016): United Nations Secretary-General's High-Level Panel in Access to Medicines. Promoting innovation and access to health technologies. New York.

Wasem, J. (2018): Was ist der Gesellschaft der Zusatznutzen wert? In: Gerechte Gesundheit (41). Online verfügbar unter www.gerechte-gesundheit-magazin.de/ausgabe-41/was-ist-der-gesellschaft-der-zusatznutzen-wert/.

4. Versorgungsherausforderungen bei Orphan Drugs

4.1 Hochpreisigkeit bei Orphan Drugs

Ein Gastbeitrag von: Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig, Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

4.1.1 Orphan-Arzneimittel: Weshalb ist eine Evaluation und Reform der Verordnung (EG) 141/2000 zu Orphan Arzneimitteln durch die Europäische Kommission so wichtig?

Orphan-Arzneimittel („Orphan Medicinal Products“, OMP) werden zur Behandlung von seltenen Leiden eingesetzt. Als selten innerhalb der Europäischen Union (EU) gilt eine Krankheit, wenn sie nicht mehr als 5 pro 10.000 Einwohner in der EU betrifft. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gibt es weltweit etwa 6000 bis 8000 seltene Krankheiten, die ungefähr 6–8 % der Weltbevölkerung betreffen, von denen weltweit ca. 400 Mio. Menschen betroffen sind¹⁴², davon in Europa etwa 30 Mio. und in Nordamerika etwa 25 Mio. Menschen.¹⁴³ Von den ganz überwiegend (ca. 80 %) genetisch bedingten seltenen Krankheiten sind zu etwa 50 Prozent Kinder und Jugendliche betroffen, bei denen erste Symptome häufig schon im Kindesalter auftreten.¹⁴⁴ Die meisten der ca. 6.000 seltenen Leiden sind – auch heute noch – nur unzureichend behandelbar¹⁴⁵ und stellen deshalb für die Patienten sowie ihre Angehörigen eine große Belastung dar. Das Spektrum seltener Leiden reicht von Krankheiten mit geringer Prävalenz und kurzem Überleben (z. B. schweres kombiniertes Immundefizit-Syndrom) über Krankheiten mit geringer Prävalenz und langem Überleben (z. B. zystische Fibrose, Duchenne-Muskeldystrophie) bis hin zu Krankheiten mit relativ hoher Prävalenz und meist kurzem Überleben, wie bspw. verschiedene onkologische Erkrankungen.¹⁴⁶

Orphan-Definition

Die Bezeichnung „Orphan“ weist darauf hin, dass seltene Leiden lange Zeit als „Waisenkinder“ der Medizin angesehen wurden, da sie wegen hoher Kosten für Forschung und Entwicklung wirksamer Arzneimittel und geringer Umsatzerwartungen von pharmazeutischen Unternehmen (pU) nur zögerlich zu den üblichen Marktbedingungen entwickelt wurden.¹⁴⁷ Dies hat sich grundlegend verändert mit der am 16. Dezember 1999 vom Europäischen Parlament und dem Rat verabschiedeten Verordnung Nr. 141/2000, die im Januar

¹⁴² Hivert et al. (2021).

¹⁴³ Gammie et al. (2015).

¹⁴⁴ Melnikova (2012).

¹⁴⁵ Hivert et al. (2021).

¹⁴⁶ Ludwig (2019); Ludwig & Schwabe (2020).

¹⁴⁷ Ludwig & Schwabe (2020).

2000 in Kraft trat.¹⁴⁸ Weitere Verordnungen der Europäischen Kommission (EC) regelten u. a. die Anwendungskriterien für die Bezeichnung „Orphan“, definierten das Konzept für „ähnliche medizinische Produkte“ und „klinische Vorrangigkeit“ und legten fest, dass alle Marktzulassungen für Orphan Arzneimittel entsprechend den Vorgaben für „Zentrale Zulassungsverfahren“ von Arzneimitteln erfolgen sollten. Ein Überblick hinsichtlich des gesetzlichen Rahmens für Bezeichnung und Zulassung von Orphan Arzneimitteln findet sich u. a. auf der Homepage der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency: Legal framework) und in einer aktuellen Publikation von Tsigkos et al.¹⁴⁹

Regulatorische Anreize

Ziel der Verordnung Nr. 141/2000 in der Europäischen Union (EU) war es, pU durch ökonomische und regulatorische Anreize zu motivieren, verstärkt Orphan-Arzneimittel für Patienten mit seltenen Leiden zu entwickeln.¹⁵⁰ Zu diesen Anreizen zählten vor allem kostenlose wissenschaftliche Beratung zur Erstellung des Prüfplanes für die klinischen Studien, Befreiung oder Ermäßigung von Gebühren im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA, zehnjähriges Marktexklusivitätsrecht sowie beschleunigte Bearbeitung des Zulassungsantrages bzw. beschleunigte Zulassungsverfahren (z. B. im Rahmen einer bedingten Zulassung oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen). Vor Verabschiedung dieser Verordnung war der Arzneimittelmarkt hinsichtlich der seltenen Leiden gekennzeichnet durch nur geringe Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten der pU, einen großen und meist ungedeckten medizinischen Behandlungsbedarf („unmet medical need“) sowie einen sehr ungleichen Zugang zu Orphan Arzneimitteln für Patienten in Europa.¹⁵¹ Insgesamt zeigten pU nur wenig Interesse an diesem Segment des Arzneimittelmarktes, der häufig kein klares und lukratives Geschäftsmodell versprach. Zudem war die Zahl an Patienten, die von seltenen Leiden betroffen war, meist gering, sodass die technisch häufig anspruchsvolle und kostspielige Entwicklung neuer Wirkstoffe für dieses Segment des Arzneimittelmarkts eher als unsicheres Geschäftsmodell eingestuft wurde.

Eine 2019 von der EC veröffentlichte Studie zur Evaluierung der EG-Verordnung 141/2000 zu Arzneimitteln für seltene Leiden, die auf einer Vielzahl an Datenquellen basierte, analysierte fünf Dimensionen (Relevanz, Effektivität, Effizienz, Kohärenz und EU-Mehrwert) dieser Verordnung.¹⁵² Ziel der Studie war es, faktenbasierte Informationen über Ergebnisse bzw. Auswirkungen der Verordnung 141/2000 zu sammeln. Aus Sicht der Autoren dieser Studie hat die EU-Verordnung zu wichtigen Fortschritten bei der Entwicklung von neuen Arzneimitteln zur Behandlung von seltenen Leiden geführt. Gleichzeitig

¹⁴⁸ Europäisches Parlament (2000).

¹⁴⁹ Tsigkos et al. (2021).

¹⁵⁰ Europäisches Parlament (2000); Sträter et al. (2014).

¹⁵¹ Technopolis (2019).

¹⁵² European Commission (2019); Technopolis (2019).

hat diese Verordnung jedoch auch unbeabsichtigte Auswirkungen nach sich gezogen, deren Bedeutung im Jahr 2000 nicht vorhersehbar war. Deshalb war es wichtig, verschiedene Aspekte des Rechtsrahmens für Arzneimittel für seltene Leiden zu prüfen und an die aktuelle Situation anzupassen.

Unbeabsichtigte Auswirkungen und sogar Missbrauch der EG-Verordnung Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden verdeutlichte 2019 eine Untersuchung zur Bewertung der „EU Orphan Drug Regulation“.¹⁵³ In dieser Studie wurden insgesamt 131 Orphan Arzneimittel analysiert, die für 107 seltene Leiden zwischen 2000 und 2017 zugelassen worden waren. Knapp ein Drittel (28 %) dieser Orphan Arzneimittel wurde für onkologische Anwendungsgebiete entwickelt, für die jedoch meist bereits medikamentöse Behandlungsoptionen zur Verfügung standen. Neben dem Trend der Orphanisierung von Indikationen¹⁵⁴ wies diese Studie auch hin auf die heute häufig verwendete Strategie der pU, verstärkt nach dem Prinzip „search and development“ zu verfahren.¹⁵⁵ Diese Strategie führt dazu, dass die wichtigen frühen Stadien der Erforschung neuer Wirkstoffe nicht mehr wie früher („research and development“) von den pU durchgeführt bzw. finanziert werden, sondern von kleinen biomedizinischen Firmen (häufig „spinoffs“ von Universitäten), die dann in einem späten Stadium der Entwicklung neuer Arzneimittel von großen pU aufgekauft werden.¹⁵⁶

Orphanisierung?

Darüber hinaus nutzen pU die im Rahmen der Verordnung 141/2000 gebotenen Anreize und Erleichterungen, um für ältere Arzneimittel ohne Patentschutz neue Anwendungsgebiete zu generieren oder Marktmonopole mit Marktexklusivität weit über 10 Jahre hinaus zu erreichen, ebenfalls häufig auf dem Gebiet der Onkologika. Investigative Journalisten haben kürzlich diese Strategie – „Nichebuster anstelle von Blockbuster“ zu entwickeln – an Beispielen für onkologische Arzneimittel wie Lenalidomid und Imatinib eindrucksvoll verdeutlicht und zu Recht kritisiert.¹⁵⁷ In ihrer Analyse untersuchten Marselis & Hordjik sowohl die seit 2009 erzielten Umsätze als auch die Dauer der Marktexklusivität der von der EMA und von der US-amerikanischen „Food and Drug Administration“ (FDA) zugelassenen Orphan-Arzneimittel.¹⁵⁸ Im Jahr 2019 erzielten 20 Orphan-Arzneimittel Einnahmen von jeweils mehr als einer Mrd. Euro jährlich; darunter befanden sich 10 Arzneimittel zur Behandlung von onkologischen Erkrankungen, die zudem nicht selten von einer deutlich länger als 10 Jahre bestehenden Marktexklusivität profitierten

„Nichebuster anstelle von Blockbuster“

¹⁵³ Technopolis (2019).

¹⁵⁴ Kesselheim et al. (2017).

¹⁵⁵ Wild (2020).

¹⁵⁶ Wild (2020).

¹⁵⁷ Marselis & Hordjik (2020); Viciano & Catanzaro (2021).

¹⁵⁸ Marselis & Hordjik (2020).

Die Ergebnisse einer Evaluation der Gesetzgebung zu Orphan-Arzneimitteln¹⁵⁹ wurden während der „Public consultation“ zu der von der EC durchgeführten Revision der „Pharmaceutical Strategy“¹⁶⁰ veröffentlicht, in der als wichtige Themen u. a. Zugang, Verfügbarkeit und Erschwinglichkeit neuer Arzneimittel behandelt werden sollten.¹⁶¹ Aus Sicht der Autoren dieser Studie, hat die 2000 verabschiedete, für pU sehr lukrative OD Verordnung nicht bewirkt, das verstärkt Forschung und Entwicklung zu tatsächlich seltenen Leiden mit weiterhin „unerfülltem medizinischen Bedarf“ („unmet medical need“) intensiviert werden, sondern eher umsatzstarke therapeutische Alternativen zu bereits vorhandenen Arzneimitteln entwickelt werden, die dann von längerer Marktexklusivität bzw. längerem Patentschutz profitieren. Diese Aussage wird auch gestützt durch die Analyse der investigativen Journalisten¹⁶² und aktuelle Daten aus dem Arzneiverordnungs-Report 2021 zu Arzneiverordnungen 2020 im Arzneimittelmarkt der Gesetzlichen Krankenversicherung.¹⁶³

Hohe Umsätze trotz geringen Verordnungs- zahlen

Orphan-Arzneimittel hatten bereits 2010 vor dem Inkrafttreten des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) einen Anteil von etwa 30 % an den jährlichen Neueinführungen von Arzneimitteln in Deutschland.¹⁶⁴ Im Jahre 2020 befinden sich unter den 36 Neueinführungen 8 Orphan-Arzneimittel, die häufig für onkologische Indikationen entwickelt wurden¹⁶⁵; dies entspricht einem Anteil von 22 %.¹⁶⁶ Orphan-Arzneimittel (ohne Arzneimittel nach Rückzug der Orphan-Designation durch pU) haben naturgemäß kleine Verordnungsvolumina und erreichten 2020 in Deutschland insgesamt nur 28,1 Mio. definierte Tagesdosen („defined daily doses“ = DDD). Das sind gerade einmal 0,06 % des gesamten DDD-Volumens von 45,316 Mrd. DDD.¹⁶⁷ Trotz dieses geringen Verordnungsvolumens haben Orphan-Arzneimittel 2020 inzwischen ein Umsatzvolumen von 5.711 Mio. Euro erreicht. Seit 2010 ist der Umsatz aufgrund eines besonders dynamischen Wachstums mehr als fünffach angestiegen, während der Gesamtmarkt in diesem Zeitraum nur um 60 % zunahm. Damit erreichte die relativ kleine Gruppe der Orphan-Arzneimittel 2020 bereits 11,6 % des Bruttoumsatzes des gesamten GKV-Arzneimittelmarktes von 49,155 Mrd. Euro. Wegen der hohen durchschnittlichen DDD Kosten (193,17 Euro) sind Orphan-Arzneimittel heute 24-fach teurer als alle patentgeschützten Arzneimittel. Diese Zahlen verdeutlichen, dass sich der Markt der Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden für pU im letzten Jahrzehnt grundlegend geändert hat und Orphan-Arzneimittel heute offensichtlich so-

¹⁵⁹ Technopolis (2019).

¹⁶⁰ European Commission (2021).

¹⁶¹ Wild (2021).

¹⁶² Marselis & Hordjik (2020).

¹⁶³ Ludwig & Mühlbauer (2021); Schröder & Telschow (2021); Telschow et al. (2021).

¹⁶⁴ Ludwig (2019).

¹⁶⁵ Ludwig & Vokinger (2021).

¹⁶⁶ Ludwig & Mühlbauer (2021).

¹⁶⁷ Ludwig & Mühlbauer (2021).

wohl in Europa als auch in den USA¹⁶⁸ auch für führende pU ein zunehmend wichtiges und sehr lukratives Geschäftsfeld darstellen.

Wiederholt wurde deshalb eine Reform der Verordnung 141/2000 gefordert, um verstärkt Arzneimittel für die tatsächlich seltenen Leiden mit weiterhin „unmet medical need“ zu entwickeln und darüber hinaus einen weiteren Missbrauch der derzeit bestehenden regulatorischen Vorgaben zu verhindern.¹⁶⁹ In diesem Zusammenhang sind aktuelle Initiativen auf europäischer Ebene zu begrüßen, wie u. a. die bereits verabschiedete Verordnung (EU) 2018/781 der Kommission vom 29. Mai 2018 und die o. g. öffentliche Konsultation der Europäischen Kommission zur Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden und pädiatrische Patienten.¹⁷⁰

4.1.2 Evidenz zum Zeitpunkt der Zulassung von Orphan-Arzneimitteln hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit

Untersuchungen in Europa und USA haben in den letzten zehn Jahren verdeutlicht, dass Wirksamkeit und Sicherheit von Orphan-Arzneimitteln durch die zum Zeitpunkt der Zulassung vorliegenden klinischen Studien häufig nur unzureichend belegt sind. So zeigten beispielweise Untersuchungen zu den in der ersten Dekade – zwischen 2000 und 2010 – von der EMA zugelassenen 63 Orphan-Arzneimitteln, dass randomisierte kontrollierte Studien (RCT) nur für 38 der 63 OD durchgeführt wurden und Placebo als Vergleichsarm bei etwa der Hälfte der zugelassenen Orphan-Arzneimittel verwendet wurde.¹⁷¹ Ein Drittel der Orphan-Arzneimittel wurde in klinischen Studien mit weniger als 100 Patienten untersucht und etwas mehr als die Hälfte der zugelassenen Orphan-Arzneimittel an 100–200 Patienten.

Diese Ergebnisse wurden bestätigt durch Untersuchungen, die in den USA bei Orphan-Arzneimitteln zur Behandlung von onkologischen bzw. neurologischen Krankheiten durchgeführt wurden.¹⁷² In den für die Zulassung relevanten („pivotal“) klinischen Studien zur Behandlung onkologischer Krankheiten wurden im Zeitraum zwischen 2004 und 2010 die 15 Orphan-Arzneimittel in Studien mit signifikant weniger Patienten (im Median N = 96) untersucht als die 12 regulär zugelassenen Arzneimittel (Median N = 290). Außerdem wurden für Orphan-Arzneimittel häufiger klinische Studien mit unverbundenen und unkontrollierten Designs durchgeführt sowie Surrogate (z. B. progressionsfreies Überleben) als klinische Endpunkte verwendet.¹⁷³ Ähnliche Ergebnisse zeigte ein Vergleich von 19 Orphan-Arzneimitteln mit 20 regulär zugelassenen Arzneimitteln zur

¹⁶⁸ Vokinger & Kesselheim (2019).

¹⁶⁹ Joppi et al. (2016); Ludwig (2019); Marselis & Hordijk (2020); Wild (2020).

¹⁷⁰ European Commission (2018); European Commission (2021).

¹⁷¹ Joppi et al. (2013).

¹⁷² Kesselheim et al. (2011); Mitsumoto et al. (2009).

¹⁷³ Kesselheim et al. (2011).

Behandlung neurologischer Krankheiten.¹⁷⁴ Während nicht als Orphan-Arzneimittel zugelassene Wirkstoffe immer in zumindest zwei doppelblinden und placebo-kontrollierten RCT getestet wurden, war dies bei den Orphan-Arzneimitteln signifikant seltener der Fall und auch die durchschnittliche Zahl der Patienten in den Studien (N = 506 vs. N = 164, jeweils pro Studie) war signifikant kleiner.

Dies hat zur Folge, dass die Zulassung von Orphan-Arzneimitteln nicht selten auf unzureichender oder nur schwacher Evidenz hinsichtlich ihrer klinischen Wirksamkeit und/oder Sicherheit basiert und daraus erhebliche Unsicherheit für Patienten in Bezug auf Nutzen und Risiken der neu verordneten Orphan-Arzneimittel resultiert.¹⁷⁵ Angesichts dieser Mängel in den für die Zulassung relevanten klinischen Studien überrascht es auch nicht, dass bei mehr als der Hälfte der Orphan-Arzneimittel, die seit 2011 im Rahmen der frühen Nutzenbewertung vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beurteilt wurden, der Zusatznutzen nicht quantifizierbar war (Abbildung 22). Es wird deshalb seit längerem gefordert, dass diese Evidenzlücke zum Zeitpunkt der Zulassung bei Orphan-Arzneimitteln geschlossen werden sollte – entweder durch strengere regulatorische Anforderungen an die Zulassung oder die Verpflichtung, weitere klinische Studien nach der Zulassung rasch durchzuführen.¹⁷⁶ So fehlten bspw. wichtige Ergebnisse zur Wirksamkeit bzw. Sicherheit dieser Arzneimittel in den zugelassenen Anwendungsgebieten.¹⁷⁷ Weitere Untersuchungen bestätigen diese berechtigten und bis heute jedoch nicht adäquat umgesetzten Forderungen. Am Beispiel von sechs, alle im Jahr 2004 von der EMA zugelassenen Orphan-Arzneimittel, darunter drei onkologische Wirkstoffe, konnte gezeigt werden, dass der von pU immer wieder reklamierte, angeblich durch die Zulassung bereits belegte Zusatznutzen¹⁷⁸ auch zehn Jahre nach der Zulassung nicht durch aussagekräftige Erkenntnisse aus klinischen Studien nachgewiesen werden konnte.¹⁷⁹ Dies gilt auch für fünf Orphan-Arzneimittel zur Behandlung onkologischer Erkrankungen: Sie erhielten 2006 aufgrund von begrenzten klinischen Daten zunächst nur eine bedingte Zulassung („conditional marketing authorisation“), die teilweise auch fünf Jahre nach Zulassung noch nicht in eine reguläre Zulassung umgewandelt wurde.¹⁸⁰

¹⁷⁴ Mitsumoto et al. (2009).

¹⁷⁵ Dupont und van Wilder (2011).

¹⁷⁶ Dupont und van Wilder (2011); Joppi et al. (2013).

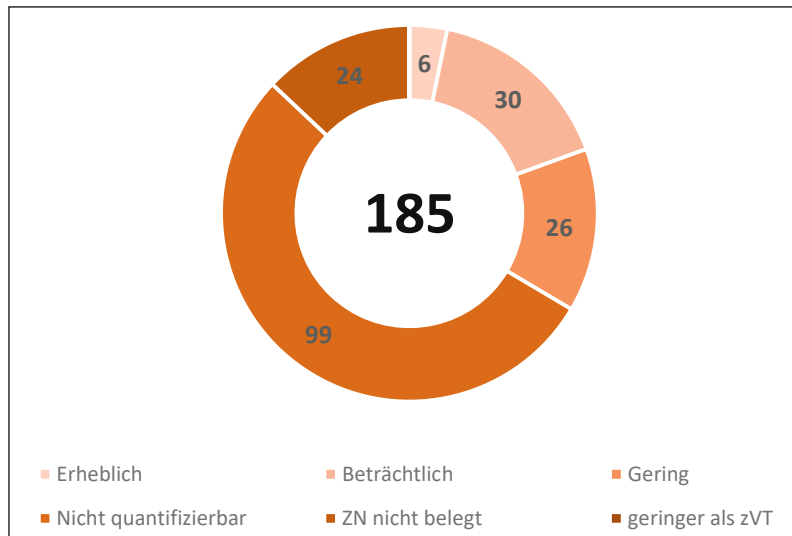
¹⁷⁷ Joppi et al. (2016).

¹⁷⁸ Sydow und Throm (2019).

¹⁷⁹ Joppi et al. (2013).

¹⁸⁰ EMA (2017); Ludwig (2019).

Abbildung 22: Ausmaß des Zusatznutzens für Orphan-Arzneimittel.



Quelle: Eigene Darstellung.

Es ist nachvollziehbar, dass aufgrund der niedrigen Prävalenz die Rekrutierung aussagekräftiger Patientenzahlen in klinischen Studien zu Orphan-Arzneimitteln oft schwierig ist. Umso wichtiger ist es, Wirksamkeit und Sicherheit neuer Orphan-Arzneimittel in internationalen Studien zu untersuchen, um Ergebnisse an einer größeren Anzahl von Patienten zu erheben. Außerdem bedarf es eindeutiger Auflagen der EMA in Bezug auf die nach Zulassung durchzuführenden klinischen Studien bei Orphan-Arzneimitteln, ein konsequentes Monitoring hinsichtlich Erfüllung der Auflagen und ggf. geeignete Sanktionen, falls dies nicht geschieht – z.B. Marktrücknahme bzw. Beauftragung unabhängiger Institutionen, die erforderlichen Studien nach der Zulassung durchzuführen.

Trotz der offensichtlichen Mängel in den Zulassungsstudien zu Orphan-Arzneimitteln gilt ihr medizinischer Zusatznutzen in Deutschland gemäß des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG; siehe auch § 35a Absatz 1 SGB V) durch die europäische Zulassung als belegt, sodass Orphan-Arzneimittel nur einer eingeschränkten AMNOG-Nutzenbewertung unterliegen. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)¹⁸¹ haben sich gegen diese Ausnahmeregelung ausgesprochen, die erst in der Schlussphase des Gesetzgebungsverfahrens eingebracht wurde. Diese Kritik hat dazu beigetragen, dass schließlich eine Umsatzobergrenze für die Freistellung von der nationalen Nutzenbewertung in das Gesetz aufgenommen wurde. Übersteigt der Umsatz eines Orphan Arzneimittel in den letzten 12 Kalendermonaten den

¹⁸¹ Windeler et al. (2010).

Betrag von 50 Mio. Euro, muss der Zusatznutzen auch für Orphan-Arzneimittel nachgewiesen werden. Der häufig nicht quantifizierbare Zusatznutzen von Orphan-Arzneimitteln bestätigt jedoch (Abbildung 22), wie berechtigt 2010 die Forderung war, dass auch bei Orphan-Arzneimitteln im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ein reguläres Verfahren zur Bewertung des Zusatznutzens erfolgt und nicht, wie in der Verfahrensordnung zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß AMNOG festgelegt, von einem fiktiven, durch die Zulassung belegten Zusatznutzen ausgegangen wird.¹⁸² Die Zweifel an der Eignung der europäischen Zulassung als Basis für den Nutznachweis von Orphan-Arzneimitteln haben sich in der praktischen Umsetzung bestätigt, wie auch die aktuellen Ergebnisse der AMNOG-Nutzenbewertung im Jahr 2020 bestätigen, da der G-BA für vier von acht Orphan-Arzneimitteln nur einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beschlossen hat.

Ein wichtiger Schritt in Richtung einer fairen Nutzenbewertung von Orphan-Arzneimitteln wurde inzwischen durch das Gesetz zu mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) im § 35a Absatz 1 Satz 12 unternommen, da in die Berechnung der Schwellenwerte für den Umsatz eines Orphan-Arzneimittels künftig auch die stationären Kosten einzubeziehen sind. In den meisten anderen europäischen Ländern durchlaufen Orphan-Arzneimittel bereits eine reguläre Nutzenbewertung.¹⁸³

Inwieweit aktuelle Initiativen auf europäischer Ebene wie bspw. des „International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC)“ ihre sehr ambitionierten Ziele – verstärkte Förderung von Forschung und Entwicklung geeigneter Diagnostika und Arzneimittel – umsetzen können für die ca. 400 Mio. Patienten weltweit mit mehr als 6.000 seltenen Leiden, bleibt abzuwarten.¹⁸⁴

4.1.3 Literatur

AMNOG – Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V.
www.g-ba.de/themen/anzneimittel/anzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/

Dupont AG, Van Wilder PB (2011) Access to orphan drugs despite poor quality of clinical evidence. *Br J Clin Pharmacol* 71:488–496

Europäische Kommission (2018) Verordnung (EU) 2018/781 der Kommission vom 29. Mai 2018 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 in Bezug auf die Bestimmung des Begriffs „ähnliches Arzneimittel“.

¹⁸² Windeler et al. (2010).

¹⁸³ Gammie et al. (2015).

¹⁸⁴ Hivert et al. (2021).

- European Commission (2019) Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation (Final report July 2019). orphan-regulation_study_final-report_en.pdf
- European Commission (2020): Joint evaluation of Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/orphan-regulation_eval_swd_2020-163_part-1.pdf
- European Commission (2021): Medicines for children and rare diseases: Commission launches a public consultation. https://ec.europa.eu/health/human-use/paediatric-medicines/20210510_news_en
- European Medicines Agency. Orphan designation: Overview. www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview
- Europäisches Parlament und Rat (2000) Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften L18/1 vom 22.1.2000
- Gammie T, Lu CY, Ud-Din Babar Z (2015) Access to orphan drugs: a comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 countries. PLoS ONE
- GSAV (2019) Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung* Vom 9. August 2019 [www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&start=//*\[@attr_id=%27bgbl119s1202.pdf](http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&start=//*[@attr_id=%27bgbl119s1202.pdf)
- Hivert V, Jonker AH, O'Connor D, Ardigo D: IRDiRC: 1000 new rare diseases treatments by 2027, identifying and bringing forward strategic actions. Rare Dis Orphan Drugs J 2021;1:3 DOI: 10.20517/rdodj.2021.02
- Joppi R, Bertele V, Garattini S (2013) Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU. Eur J Clin Pharmacol 69:1009–1024
- Joppi R, Gerardi C, Bertele V, Garattini S (2016) Letting post-marketing bridge the evidence gap: the case of orphan drugs. BMJ 353: i2978
- Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J (2011) Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. JAMA 305:2320–2326

- Kesselheim AS, Treasure CL, Joffe S (2017) Biomarker defines subsets of common diseases: policy and economic implications of orphan drug act coverage. *PLoS Med* 14(1): e1002190
- Ludwig WD (2019) Orphan Drugs aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Internist* 60:399–404
- Ludwig WD, Schwabe U (2020) Orphan-Arzneimittel. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2019*, S. 27–51
- Ludwig WD, Vokinger KN (2021) Hochpreisigkeit bei Onkologika. In: Schröder H, Thürmann P, Telschow C, Schröder M, Busse R (Hrsg.) *Arzneimittel-Kompass 2021*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 79–92
- Ludwig W-D, Mühlbauer B (2021) *Arzneiverordnungen im Überblick*. In: Ludwig WD, Mühlbauer B, Seifert (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2021*. Springer, Berlin, Heidelberg, in Druck
- Marselis D, Hordjik L (2020) From blockbuster to „nichebuster“: how a flawed legislation helped create a new profit model for the drug industry. *BMJ* 370:m2983. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2983>
- Melnikova I (2012) Rare diseases and orphan drugs. *Nature Rev Drug Discov* 11:267
- Mitsumoto J, Dorsey ER, Beck CA et al (2009) Pivotal studies of orphan drugs approved for neurological diseases. *Ann Neurol* 66:184–190
- Review of REGULATION (EC) No 141/2000 on Orphan Medicinal Products (OMP) Position Paper of the European Social Insurance Platform (ESIP) 30 May 201
- Sträter B, Burgardt C, Bickmann M (2014) Arzneimittel für seltene Leiden – Situation in der Europäischen Union. *Arzneimittel & Recht*, 10 (5): 195–201.
- Sydow S, Throm S (2019) Orphan Drugs aus Sicht der forschenden Pharma- und Biotech-Firmen. *Internist*. <https://doi.org/10.1007/s00108-019-0579-6>
- Schröder M, Telschow C (2021) Entwicklung der Arzneimittelkosten und -preise in der Versorgung. In: Schröder H, Thürmann P, Telschow C, Schröder M, Busse R (Hrsg.) *Arzneimittel-Kompass 2021*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 65–78
- Technopolis (2019): Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/orphan-regulation_study_final-report_en.pdf
- Telschow C, Schröder M, Bauckmann J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2021) *Der Arzneimittelmarkt 2020 im Überblick*.

- In: Schröder H, Thürmann P, Telschow C, Schröder M, Busse R (Hrsg) ArzneimittelKompass 2021. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 241– 271
- Tsigkos S, Mariz S, Sheean ME, Larsson, Magrelli A, Stoyanova-Beninska V (2021) Regulatory standards in orphan medicinal product designation in the EU. *Frontiers in Medicine* Volume 8, doi 10.3389/fmed.2021.698534
- Viciano A, Catanzaro M (2021) Von 59 auf 27.513 Euro. [www.zeit.de/zustimmung?url=https 3A%2F%2Fwww.zeit.de%2Fgesundheit%2F2021-06%2Fpharmaindustrie-seltene-erkrankungenmedikamente-orphan-drugs-europa-gesetzgebungpreise](https://www.zeit.de/zustimmung?url=https%3A%2F%2Fwww.zeit.de%2Fgesundheit%2F2021-06%2Fpharmaindustrie-seltene-erkrankungenmedikamente-orphan-drugs-europa-gesetzgebungpreise)
- Vokinger KN, Kesselhein AS (2019) Application of orphan drug designation to cancer treatments 82008–2017): a comprehensive and comparative analyses of the USA and EU. *BMJ Open* 9:e028634
- WIdO (2021) Der GKV-Arzneimittelmarkt: Klassifikation, Methodik und Ergebnisse 2021. [https://wido.de/ forschung-projekte/ arzneimittel/methoden/?L=0](https://wido.de/forschung-projekte/arzneimittel/methoden/?L=0). Zugegriffen: 25. Okt. 2021
- Wild C: Orphan Drug Gesetzgebung 2020: Unabhängige Evaluation belegt mit Fakten die längst identifizierten Problembereiche. <https://aihta.at/page/orphan-drug-gesetzgebung-unabhaengige-evaluation-belegt-mit-fakten-die-laengst-identifizierten-problembereiche/de>
- Windeler J, Koch K, Lange S, Ludwig WD (2010) Zu guter Letzt ist alles selten. *Dtsch Ärztebl* 107: A2032–A2034

4.2 Orphan Drugs: eine gemeinsame Erfolgsgeschichte

Ein Gastbeitrag von: Han Steutel, Präsident des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Anreize durch Orphan-Drug-Verordnung der EU

Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen werden dringend gebraucht. Nach jahrelangen Diskussionen hat die Europäische Union im Jahr 2000 mit der EU-Verordnung eine klare Botschaft gesetzt, um einen Anreiz für die Forschung und Entwicklung von den Orphan Drugs zu schaffen. Dieser politische Rahmen hat für die pharmazeutische Industrie einen klaren Investitionsanreiz geschaffen, um Therapien für rund 8.000 seltene Erkrankungen zu erforschen und zu entwickeln. Seit Einführung der EU-Verordnung sind gut 180 Orphan Drugs zugelassen worden. Dies ist viel und doch wenig zugleich. Der Bedarf an neuen Behandlungsoptionen ist weiterhin hoch, da es erst für ungefähr zwei Prozent der seltenen Erkrankungen zugelassene Orphan Drugs gibt. Daher gilt es, den eingeschlagenen Weg der Incentivierung weiterzugehen, um die verstärkte Investitionstätigkeit der forschenden pharmazeutischen Unternehmen aufrechtzuerhalten.

Die Anforderungen an die klinische Forschung und die Zulassung sind bei Orphan Drugs prinzipiell nicht anders als bei allen anderen innovativen Arzneimitteln. Auch sie müssen ihre Wirksamkeit, Verträglichkeit und Qualität in Studien aufzeigen. Auch ist das Zulassungsverfahren bei diesen Arzneimitteln nicht automatisch schneller. Die Kriterien für die Anerkennung eines Orphan Drug-Status in der EU sind klar festgelegt. So muss die betreffende Erkrankung lebensbedrohlich oder schwerwiegend und zugleich selten sein. Es dürfen nicht mehr als fünf von 10.000 Personen davon betroffen sein. Eine weitere Voraussetzung ist, dass es keine zugelassenen Therapiealternativen gegen diese Krankheiten gibt. Anderenfalls muss ein Orphan Drug gegenüber einem bereits zugelassenen Arzneimittel in dieser Indikation einen deutlichen Therapievorteil aufweisen. Daraus ergibt sich folgerichtig, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drugs als belegt gilt.

Unabhängig von der Häufigkeit einer Erkrankung hat die europäische Zulassungsbehörde spezielle Zulassungswege geschaffen, um bei hohem medizinischem Bedarf innovative Arzneimittel schneller als im Standardverfahren in die Versorgung zu bringen. In dem Zeitraum von 2015–2020 haben 71 Prozent der Orphan Drugs den Standard-Zulassungsprozess durchlaufen. Der Großteil der Orphan Drugs gelangt somit über den standardisierten Zulassungsprozess in den Markt. 29 Prozent sind aufgrund besonderer Therapiesituationen über einen speziellen Zulassungsweg in den Markt gekommen. Der Großteil davon erhielt eine Zulassung unter Auflagen. Bei diesen Arzneimitteln prüft die Zulassungsbehörde jährlich, ob die Auflagen erfüllt sind. Angewandt wurde dieses Verfahren z. B. auch bei der Zulassung von COVID-19-Impfstoffen. Es gibt also nicht nur für Orphan Drugs gute Gründe für spezielle Zulassungswege.

In Deutschland durchläuft ein Medikament gegen eine seltene Erkrankung, wie jedes andere innovative Arzneimittel, das AMNOG-Verfahren zur Bewertung des Zusatznutzens mit anschließender Preisverhandlung.

Seit 2011 haben über 80 Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen eine AMNOG-Nutzenbewertung durchlaufen. Dies ist etwa ein Viertel aller bewerteten Arzneimittel. Beim AMNOG wurde von Beginn an die Notwendigkeit gesehen, den besonderen Status von Orphan Drugs entsprechend zu würdigen. Der Zusatznutzen gilt dabei zunächst als belegt. Der G-BA bestimmt jedoch anhand der vorzulegenden Unterlagen, wie hoch der Zusatznutzen ist. Dies ist eine logische Umsetzung der EU-Regelung und stellt zugleich einen reibungslosen und schnellen Zugang der Patienten zu den wichtigen Arzneimitteln sicher. Zudem gilt, dass sobald ein Orphan Drug einen Jahresumsatz von 50 Mio. Euro überschreitet, dieses rechtlich wie ein gewöhnliches Arzneimittel behandelt wird. Dann folgt eine erneute Nutzenbewertung mit anschließender Erstattungsbetragsverhandlung. Zudem kann der G-BA seine Beschlüsse befristen und die Arzneimittel einer erneuten Bewertung unterziehen. Damit können die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse, etwa aus weiteren Zulassungsaufgaben, erneut bewertet und auch die Erstattungsbeträge verhandelt werden. Davon macht der G-BA für die Orphan Drugs in etwa jedem fünften Verfahren Gebrauch. Zugleich kann der G-BA mit dem neuen Instrument der anwendungsbegleitenden Datenerhebung u. a. auch für die Orphan Drugs die pharmazeutischen Unternehmen beauftragen, weitere versorgungsnahe Daten zu generieren. Die ersten solchen Verfahren wurden hierzu bereits eingeleitet. Die zukünftigen Chancen dieses neuen Instruments hängen jedoch auch von der transparenten Anwendung und der praxistauglichen Umsetzung durch den G-BA ab.

Unstrittig ist, dass die Evidenzgenerierung bei seltenen Erkrankungen alle Beteiligten vor große Herausforderungen stellt. Dies gilt z. B. für die häufig erschwerten Bedingungen hinsichtlich der Durchführung einer randomisiert-kontrollierten Studie mit sehr kleinen Patientenzahlen. In einigen Fällen sind solche Studien sicherlich machbar und erstrebenswert, in anderen jedoch aus ethischen und praktischen Gründen nicht. Besonderheiten bestehen häufig auch bei der Messung der klinischen Endpunkte. Die methodischen Anforderungen der Zusatznutzenbewertung sollten also, im Einklang mit der Zulassung, den jeweiligen Therapiesituationen angemessen sein. Dabei gilt es, eine Balance zwischen dem Ziel eines schnellen Zugangs der Patienten und Patientinnen zu dringend benötigten Therapien, der Formulierung sinnvoller Bewertungsmaßstäbe und ggf. der Akzeptanz eines höheren Maßes an Datenunsicherheit aufgrund der Besonderheiten von Orphan Drugs zu halten. Eine weitere Lösung können hierzu im Einzelfall auch innovative Erstattungsmodelle (z. B. „Pay-for-Performance“-Ansätze) sein.

Über 80 Orphan Drugs mit AMNOG-Bewertung

Mit der EU-Verordnung wurde somit die Forschung und Entwicklung der Behandlungsoptionen für seltene Leiden gezielt gefördert. Auch das AMNOG ermöglicht mit seinem flexiblen Rahmen, dass Patienten und Patientinnen schnellen Zugang zu den notwendigen Medikamenten erhalten. Trotzdem werden Medikamente für seltene Erkrankungen oft als Kostentreiber kritisiert. Häufig werden einzelne Produkte in den Fokus gerückt, wo der Einzelpreis wahrgenommen wird – zu selten jedoch der reale Einfluss auf die Gesamtkosten des Gesundheitssystems. Ein aktuelles Beispiel ist das Orphan Drug Atidarsagen autotemcel OTL-200 (Libmeldy). Das Medikament ist eine Gentherapie zur Behandlung metachromatischer Leukodystrophie (MLD) im Säuglings- oder frühen Kindesalter – es ist die einzige Behandlungsoption.

**Hohe
Einmalkosten
nicht system-
gefährdend**

Die einmaligen Kosten mögen sehr hoch sein, bringen jedoch das solidarische Gesamtsystem nicht aus dem Gleichgewicht, da in Deutschland rund 2 Patienten die Therapie benötigen. Der G-BA hat diesem Produkt einen erheblichen Zusatznutzen attestiert – die höchstmögliche Nutzenkategorie. Die Einzelpreise für Orphan Drugs sind, bedingt durch die kleinen Patientenzahlen, per definitionem höher als bei Arzneimitteln gegen Volkskrankheiten. Die Kosten für die Gesellschaft sind dennoch gering, denn es betrifft nur wenige Fälle: Nicht einmal ein Prozent (0,8 %) der gesamten Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung entfällt auf Arzneimittel zur Therapie seltener Erkrankungen im ambulanten Bereich. Zudem liegen die jährlichen Umsätze in Deutschland für knapp zwei Drittel der Orphan Drugs unter zehn Mio. Euro, für mehr als die Hälfte davon sogar unter einer Mio. Euro.

Festzuhalten ist, dass die gezielte Förderung der Orphan Drugs eine Erfolgsgeschichte ist. Sie sollte weiterhin Bestand haben, um den Zugang zu Medikamenten für seltene Erkrankungen in Deutschland und anderen Ländern zu verbessern. Alles andere würde am Ende weniger Forschung bedeuten und das in einem Gebiet, wo der medizinische Bedarf für die Patienten und Patientinnen anhaltend hoch ist.

4.3 Hochpreisige Arzneimittel in Kombitherapien: Fakten und Handlungsoptionen

Ein Gastbeitrag von Dr. Detlev Parow¹, Michael Weidlich², Dr. Julian Witte³

¹ DAK-Gesundheit, ² GKV-Spitzenverband, ³ Vandage GmbH

4.3.1 Kombinationstherapien als Herausforderung für die Krankenkassen

Der Arzneimittelmarkt ist von einer beeindruckenden Dynamik an Innovationen wie auch an Preisentwicklung geprägt. Insgesamt hat die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) im Jahr 2020 43,3 Mrd. Euro für Arzneimittel ausgegeben. Das entspricht einer Kostensteigerung von 5,5 % im Vergleich zum Vorjahr. Bei den neuen patentgeschützten Arzneimitteln betragen die Ausgaben 14,3 Mrd. Euro, wobei hier die Kostensteigerung bei fast 25 % gegenüber dem Vorjahr lag.

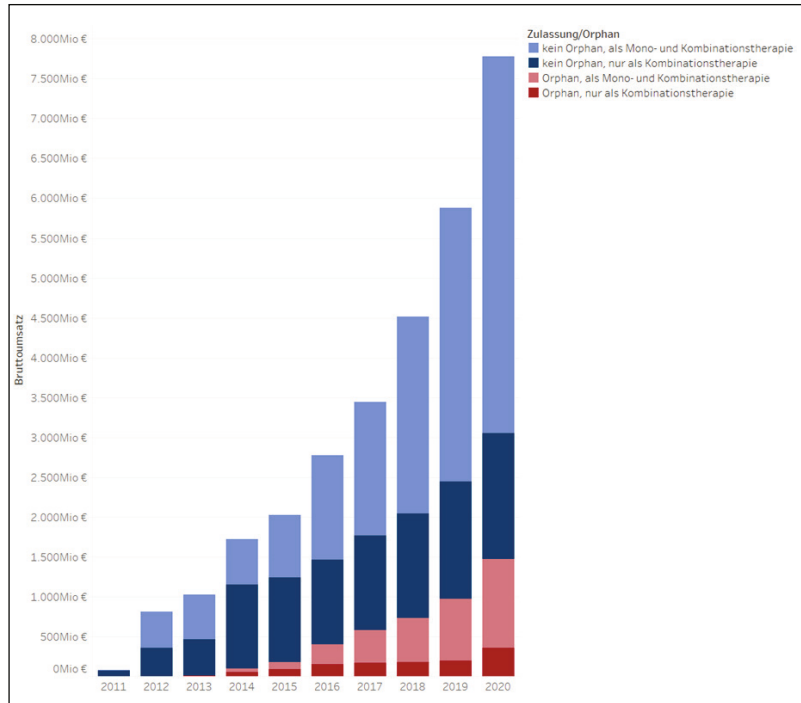
**5,5 %
Kostensteigerung
bei Arzneimitteln
in 2020**

Es gibt vielfältige Gründe für die Ausgabensteigerung: die allgemeine demographische Entwicklung, den Wechsel auf neuere und teurere Therapien, die oft mit längeren Behandlungsdauern einhergehen, aber auch die Zunahme von Kombinationstherapien, die neue patentgeschützte Arzneimittel enthalten.

Kombinationstherapien führen einerseits zu mehr Behandlungsoptionen für die Patientinnen und Patienten. Andererseits stellt die Kombination hochpreisiger Arzneimittel die Krankenkassen und die Solidargemeinschaft vor große Herausforderungen. Denn bei Kombinationstherapien addieren sich die Therapiekosten aus den Kosten der jeweiligen Einzelarzneimittel, was dazu führt, dass diese oft um ein Vielfaches höher sind, als die des therapeutischen Standards. Gleichzeitig steht dem linearen Preisanstieg bei Arzneimittelkombinationen ein nicht linearer Nutzenzuwachs in Relation zur monotherapeutischen Anwendung der jeweiligen Kombinationspartner gegenüber. In vielen Fällen ist der Zusatznutzen von Kombinationstherapien für die Patientinnen und Patienten zudem unbekannt.

Betrachtet man im ambulanten Sektor den Umsatz der AMNOG-Arzneimittel, die explizit für einen Einsatz in Kombination zugelassen sind, ergibt sich für 2020 im Vergleich zum Vorjahr ein Anstieg von 32 %. Der Umsatzanteil der Orphan-Arzneimittel, die in Kombination zugelassen sind, stieg zuletzt sogar um mehr als 50 % (vgl. Abbildung 23).

Abbildung 23: Exponentielles Umsatzwachstum der als Kombinationstherapie zugelassenen AMNOG-Arzneimittel mit und ohne Orphan-Status, 2011 bis 2020 (Quelle: GKV-Arzneimittelschnellinformation nach § 84(5) SGB V [GAmSi] Stand: 28.09.2021).



Grundsätzlich gibt es verschiedene Optionen, Arzneimittel zu kombinieren. So besteht die Möglichkeit, dass zwei oder mehr Arzneimittel gleichzeitig verabreicht werden (simultan) oder dass zuerst Wirkstoff A und anschließend Wirkstoff B gegeben wird (sequentiell). Es gibt Arzneistoffe, die explizit als Kombinationstherapien zugelassen wurden, was sich dann in der Fachinformation entsprechend widerspiegelt. Es ist jedoch oft auch möglich verschiedene Arzneimittel frei zu kombinieren, ohne eine explizite Zulassung laut Fachinformation.

AMNOG-Verfahren als bewährtes Regulierungs- instrument

Das in Deutschland seit 2011 etablierte Preisregulierungsinstrument aus (Zusatz-)Nutzenbewertung und anschließender Verhandlung des Erstattungsbetrages hat sich bewährt und führt mittlerweile zu erheblichen Einsparungen bei den neuen patentgeschützten Arzneimitteln. Der kombinierte Einsatz von Arzneimitteln offenbart jedoch Regelungslücken und Schwachstellen, die im Folgenden näher beleuchtet werden sollen.

4.3.2 AMNOG-Verfahren erfasst Kombinationstherapien unzureichend

Seit 2011 bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Diese Bewertung dient als Grundlage für Erstattungsbetragsverhandlungen, in denen ein dem Zusatznutzen angemessener Preis gefunden wird. Bei Kombinationstherapien wird aktuell lediglich das Arzneimittel bewertet, dessen Zulassung das neue Kombinationsschema explizit umfasst. Für die (spiegelbildliche) Nutzenbewertung der anderen Kombinations-Partner ohne eine entsprechende Zulassungserweiterung gibt es keine gesetzliche Grundlage. Das hat weitreichende Folgen für die Preisverhandlungen. Bedeutet es doch, dass etwaige Preiserhöhungen oder Abschläge nicht fair auf alle Kombinationspartner verteilt werden können, sondern regelhaft lediglich bei einem Arzneimittel Berücksichtigung finden. Vor allem nutzenbasierte Preisminderungen lassen sich darum nur selten durchsetzen.

Dass freie Arzneimittelkombinationen (ohne explizite Zulassung) weder nutzenbewertet noch preislich adjustiert werden können und Erstattungsbetragsverhandlungen für nicht-AMNOG-regulierte Arzneimittel (sog. Arzneimittel des Bestandmarktes) gar nicht vorgesehen sind, selbst wenn sie sich mit Neumarktarzneimitteln explizit kombinieren, sind weitere Facetten eines Bewertungsdefizits bei Kombinationsarzneimitteln.

Während sich die Kosten bei einer Kombinationstherapie stets summieren, gilt das für den medizinischen Zusatznutzen in aller Regel nicht. Im Extremfall steht den Zusatzkosten aus der Kombination gar kein patientenrelevanter Zusatznutzen oder sogar ein Nachteil in Form zusätzlicher Nebenwirkungen gegenüber. So ergeben sich unter Berücksichtigung der Maßgabe, dass ohne Zusatznutzen auch keine Mehrkosten auf die zweckmäßige Vergleichstherapie entstehen sollen, zum Teil Situationen, in denen ein Unternehmen bei jeder Verordnung in Kombination im Prinzip noch Geld an die Krankenkassen zahlen müsste, wenn dieses Paradigma nicht verletzt werden soll.

Ein anschauliches Beispiel dieses Ungleichgewichtes stellt die Kombination der Wirkstoffe Nivolumab und Ipilimumab zur Behandlung des Melanoms dar. Der G-BA attestierte für die Kombination im Vergleich zur Einzelsubstanz Nivolumab einen geringeren Nutzen. Somit stehen den höheren Kosten der Kombinationstherapie auf der einen Seite sogar ein therapeutischer Nachteil für die Patienten auf der anderen Seite gegenüber.

Aber selbst bei einem attestierten Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der Preis oft überproportional zum patientenrelevanten Zusatznutzen. So konnte für den Einsatz der Dreifachkombination aus Elotuzumab, Lenalidomid und Dexamethason beim Multiplen Myelom in der Nutzenbewertung eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens

AMNOG-Bewertung nicht für Kombinationstherapien konzipiert

Überproportionaler Kostenanstieg bei Kombinationstherapien

um ca. 10 % auf 43,7 Monate festgestellt werden. Betrachtet man jedoch die Preisebene steht diesem Überlebensvorteil von 10 % eine Kostensteigerung der Dreifachkombination gegenüber der Zweifachkombination aus Lenalidomid und Dexamethason von ca. 45 % gegenüber.

Diese Beispiele zeigen, dass die nutzenbasierte Preisgestaltung gerade bei Kombinationstherapien vor großen Herausforderungen steht und im Einzelfall auch Erstattungsbeträge hervorbringen kann, die mit dem Grundgedanken des AMNOG, eines nutzenadäquaten Preises, nicht vereinbar sind.

Auch die Detektion von Kombinationstherapien in den Abrechnungsdaten ist nicht trivial und scheitert auf GKV-Ebene spätestens am Übergang der Patienten zwischen der stationären und der ambulanten Versorgung in Ermangelung eines einheitlichen Versichertenpseudonyms zur Verknüpfung der Datenquellen. Eine über zwei Jahre hinausreichende Betrachtung von Kombitherapien ist auf GKV-Ebene weder für den ambulanten noch für den stationären Bereich derzeit datentechnisch möglich. Gleichzeitig sind Ärzte an Universitätskliniken oft die ersten, die neuartige Kombinationstherapien einsetzen und so lohnt sich eine genauere Analyse der Entwicklung im stationären Sektor. Hierfür werden in nachfolgenden Abschnitten auf Basis anonymisierter stationärer Abrechnungsdaten DAK-Versicherter alle zwischen 2017 und 2020 stationär extrabudgetär abgerechneten Arzneimittel analysiert.

4.3.3 Kombinationstherapien im stationären Sektor gewinnen an Bedeutung

**20 %
extrabudgetär
abgerechnete
Arzneimittel im
Jahr 2020**

Kombinationstherapien haben in den letzten Jahren im stationären Sektor eine immer größere Bedeutung gewonnen. Normalerweise sind mit der DRG sämtliche Kosten für einen stationären Aufenthalt abgegolten. Sehr teure Leistungen hingegen, werden mit einem Zusatzentgelt darüber hinaus gesondert extrabudgetär vergütet. Informationen über den Umfang und die Höhe der jährlich geltenden Zusatzentgelte für extrabudgetär abrechenbare Arzneimittel im Krankenhaus finden sich als Anlage zum Fallpauschalenkatalog. Die Anzahl der Krankenhausfälle von Versicherten der DAK-Gesundheit mit extrabudgetär abgerechneten Arzneimitteln hat im Zeitraum von 2017 (13.079) bis 2020 (15.963) um 22,1 % zugenommen. Der Anteil der Kombinationstherapien an den extrabudgetären Arzneimitteln ist im gleichen Zeitraum von 13,7 % auf 20,2 % angestiegen, was einer überproportionalen Steigerung von 47,4 % entspricht. Etwa 83 % sind Zweifachkombinationen, in Einzelfällen sind es auch Fünffachkombinationen und mehr. Dem stationären Sektor kommt dabei eine besondere Bedeutung zu, da die initiale onkologische Behandlung häufig im Krankenhaus erfolgt und die medikamentöse Therapie nach Entlassung des Patienten in der ambulanten onkologischen Versorgung fortgesetzt wird. Eine im Krankenhaus begon-

nene Kombinationstherapie wird deshalb i. d. R. im ambulanten Bereich fortgeführt.

Besonders die extrabudgetär abgerechneten Krankenhausfälle mit nutzenbewerteten AMNOG-Arzneimitteln haben in den vergangenen Jahren erwartbar zugenommen: 2017 waren 15,3% aller extrabudgetär abgerechneten Medikamente nutzenbewertet, 2020 bereits 35%. Parallel dazu ist auch die Anzahl von Kombinationstherapien mit nutzenbewerteten Medikamenten von 20,3% auf 34,0% gestiegen. Dieser Bereich hat sich also im Zeitraum 2017 bis 2020 besonders dynamisch entwickelt.

Betrachtet man die TOP 15 der am häufigsten extrabudgetär abgerechneten Arzneimittel 2020, dann ist Rituximab führend; das am häufigsten abgerechnete AMNOG-bewertete Medikament ist auf Platz 3 Pembrolizumab. Betrachtet man nur die nutzenbewerteten Medikamente 2020, dann belegen die PD1 / PD-L1 Checkpoint-Inhibitoren Pembrolizumab, Atezolizumab und Nivolumab die Plätze 1 bis 3. Besonders dynamisch haben sich Pembrolizumab und Atezolizumab entwickelt: Die Anzahl der Abrechnungen von Pembrolizumab hat sich im Zeitraum 2017 bis 2020 versiebenfacht, es war 2020 auch das am häufigsten in Kombinationen verwendete Medikament, die Anzahl der Abrechnungen von Atezolizumab hat sich von 2019 auf 2020 vervierfacht.

Die TOP 15 der AMNOG-bewerteten Arzneimittel werden von zwei Gruppen dominiert: Medikamente mit onkologischen Indikationen belegen die Plätze 1 bis 11, danach erst folgen andere Indikationen (MS, Cytomegalievirus-Infektion und pulmonale Hypertonie) und acht oder 53,3% der gelisteten Medikamente haben eine Erstzulassung für eine seltene Erkrankung (orphan indication). Zwischen beiden Gruppen gibt es Überschneidungen, da onkologische Medikamente häufig eine Erstzulassung in einer seltenen onkologischen Indikation haben.

Onkologika dominieren die Verordnungen

Tabelle 21: Häufigste stationär eingesetzte NUB-Arzneimittel.

Rang	Bezeichnung	Indikation	Orphan	Steigerung 2017–2020	
1	Pembrolizumab	Onkologie	–	732 %	
2	Atezolizumab	Onkologie	–	399 %	*
3	Nivolumab	Onkologie	–	109 %	
4	Daratumumab	Onkologie	X	155 %	**
5	Venetoclax	Onkologie	X	210 %	*
6	Ramucirumab	Onkologie	X	304 %	
7	Ruxolitinib	Onkologie	X	134 %	
8	Pertuzumab	Onkologie	–	184 %	
9	Abirateronacetat	Onkologie	–	126 %	
10	Enzalutamid	Onkologie	–	174 %	
11	Obinutuzumab	Onkologie	X	515 %	
12	Ocrelizumab	Multiple Sklerose	–	-14 %	*
13	Letermovir	Cytomegalie	X	-	***
14	Macitentan	Pulmonale Hypertonie	X	-53 %	
15	Riociguat	Pulmonale Hypertonie	X	-32 %	
Abweichende betrachtete Zeiträume: *2019–2020; **2018–2020; ***erstmalig 2020 abgerechnet					

Quelle: Eigene Auswertung und Darstellung auf Basis von Daten der DAK-Gesundheit.

Der Anteil der extrabudgetär abgerechneten nutzenbewerten Onkologika stieg von 2017 von 71,7 % bis 2020 auf 84,1 %, was bei gleichzeitiger Berücksichtigung der vorgenannten Steigerungsraten für Kombinationstherapien insgesamt in etwa einer Verdreifachung entspricht. Der Anteil der Orphan Drugs fiel im gleichen Zeitraum von 40 % auf 31,4 %, berücksichtigt man aber die Gesamtzunahme extrabudgetär abgerechneter Arzneimittel, dann gibt es auch hier in etwa eine Verdoppelung. Dies bedeutet, dass auch das Volumen der Orphan Drugs wächst, im Vergleich zu den Onkologika aber langsamer.

Insgesamt zeigt die Analyse der stationär extrabudgetär abgerechneten Arzneimittel im Zeitraum 2017 bis 2020 eine deutliche Zunahme, insbesondere auch der abgerechneten Kombinationstherapien. Hierbei nehmen die AMNOG-bewerteten Medikamente überproportional zu. Besonders dynamisch entwickeln sich Onkologika und Medikamente für seltene Erkrankungen. Das bis dato ungelöste

Thema der Vergütung für Kombinationstherapien bedarf deshalb immer dringender einer Lösung.

4.3.4 Ultrakombinationen mit Gentherapien am Beispiel der SMA-Therapie

ATMP, Advanced Therapy Medicinal Products, auf Deutsch Arzneimittel für neuartige Therapien, sind innovative Arzneimittel mit neuen Möglichkeiten in der Behandlung von Krankheiten. Dazu gehören Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte. Wesentliches Charakteristikum: Es sind in der Regel Einmaltherapien. Mit der einmaligen Anwendung soll der zur Krankheit führende Defekt dauerhaft behoben werden, z. B. durch das Einschleusen einer DNA zur Produktion eines Enzyms, das der Körper bisher auf Grund eines Gendefektes nicht selbst produzieren konnte. Damit soll die Krankheitsursache behoben und die normale Körperfunktion wiederhergestellt werden. Die Erwartung ist, dass die Erkrankung damit dauerhaft geheilt ist. Die bisherigen Erfahrungen mit den ATMP sind allerdings zu kurzfristig, um dieses wirklich beurteilen zu können. Hingegen zeichnet sich ab, dass auch Gentherapien in sequentieller Kombination mit Dauertherapien oder sogar kombiniert mit weiteren Gentherapien eingesetzt werden können.

Die Innovation hat aber auch ihren Preis: Mit ATMP sind wir in bisher für unmöglich gehaltene Preisdimensionen vorgestoßen, was eine erhebliche finanzielle Herausforderung für das Gesundheitssystem bedeutet. Eine Behandlung der spinalen Muskelatrophie mit Zolgensma® kostet die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) beispielsweise 2,3 Mio. Euro.

Drei Medikamente wurden in Europa seit 2017 zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA), einer genetisch bedingten seltenen Erkrankung von Nervenzellen im Rückenmark, von der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassen: Spinraza® (2017), Zolgensma® (2020) und Evrysdi® (2021). Alle drei sind von der EMA als Medikamente zur Behandlung einer seltenen Erkrankung anerkannt („orphan medicine“), unterscheiden sich im Wirkmechanismus, im konkreten Anwendungsgebiet und in der Anwendung:

Spinraza® ist eine Dauertherapie und muss in regelmäßigen Abständen in den Rückenmarkssack gespritzt werden, Zolgensma® ist eine Gentherapie zur einmaligen Anwendung und Evrysdi® ein Saft zur täglichen oralen Gabe.

Auch hier sind grundsätzlich Kombinationstherapien denkbar. So waren 77,8 % der mit Zolgensma® behandelten Kinder vorher mit Spinraza® behandelt worden. Im Januar 2021 startete eine Studie zu Nusinersen (Spinraza®) bei Patienten mit spinaler Muskelatrophie, die Onasemnogene Apeparovect (Zolgensma®) erhalten haben (RESPOND). Bei dieser sequenziellen Kombination wird die initiale

Einmaltherapie mit Zolgensma® durch eine Dauertherapie mit Spinraza® ergänzt. Die Studie soll Ende 2024 abgeschlossen werden.

Sollte die sequenzielle Kombinationstherapie erst Zolgensma®, dann Spinraza® danach Versorgungsrealität werden, stellt sich trotz der vermutlich kleinen Patientenzahl die Frage nach den Grenzen der finanziellen Belastbarkeit des Gesundheitswesens. Die Möglichkeit einer Kombination im Höchstpreisbereich unterstreicht noch einmal, wie wichtig es ist, zeitnah Lösungsoptionen für eine stärkere Nutzenfokussierung in der Preisbildung von Kombinationstherapien zu erarbeiten.

4.3.5 Jetzt Handlungsoptionen nutzen

Hochpreisarzneimittel zunehmend in Kombination

Wie gezeigt werden hochpreisige neue Arzneimittel zunehmend in Kombinationen angewendet. Dies gilt insbesondere auch für AMNOG-bewertete Arzneimittel, sowohl in onkologischen Indikationen als auch für die Behandlung seltener Erkrankungen. Das Gesundheitswesen wird dadurch vor erhebliche finanzielle Herausforderungen gestellt. Die bisherige Praxis eines einheitlichen, indikationsübergreifenden Erstattungsbetrags ist auf den einzelnen Wirkstoff bezogen. Einmal- oder Dauertherapien mit nur einem Arzneimittel sollten deshalb anders bepreist werden, als die Anwendung in Kombinationen.

Ein Erstattungsbetrag für simultane oder sequenzielle Kombinationen kann bis dato aber weder vom GKV-Spitzenverband und dem pharmazeutischen Unternehmer in den Erstattungsbetragsverhandlungen vereinbart noch von der AMNOG-Schiedsstelle festgesetzt werden. Hier mangelt es an G-BA Nutzenbeschlüssen und einem entsprechenden gesetzlichen Verhandlungsauftrag. Auch eine selektivvertragliche Vereinbarung durch die Krankenkasse scheidet aktuell aus. Insbesondere für Kombinationen von Arzneimitteln unterschiedlicher Hersteller fehlt der Gesetzesrahmen.

Um zukünftig eine angemessene Berücksichtigung von Kombinationstherapien in den Erstattungsbetragsverhandlungen zu ermöglichen, sind Anpassungen des Sozialgesetzbuchs durch den Gesetzgeber erforderlich. Darüber hinaus sollte die Position der Krankenkassen gestärkt werden, mit einem oder mehreren Herstellern diesbezüglich ergänzende Verträge abzuschließen. Die gesetzlichen Regelungen müssen sowohl Kombinationen AMNOG-bewerteter, als auch für prä-AMNOG-Medikamente einschließen, sowie Kombinationen mit Präparaten eines Herstellers, als auch verschiedener Hersteller.

Eine schnelle und einfache Steuerung im Kombimarkt könnte durch die Schaffung eines speziellen „Kombi-Herstellerabschlages“ erreicht werden, der immer dann zusätzlich zum Tragen kommt, wenn Arzneimittel in Kombination eingesetzt werden. Natürlich müsste eine solche Kombinationstherapie dann auch zweifelsfrei in den GKV-Abrechnungsdaten identifizierbar sein.

5. AMNOG Fakten-Check

Das AMNOG ist seit seiner Einführung Gegenstand kontroverser Debatten. Dies liegt bei einem solch komplexen Verfahren, an dem viele verschiedene Stakeholder – unter anderem Ärzte, Krankenkassen und pharmazeutische Unternehmen – beteiligt sind, in der Natur der Sache. Die Weiterentwicklung des AMNOG lebt vom kritischen Diskurs und ist – auch angesichts der Dynamik des Arzneimittelmarktes – niemals abgeschlossen. Der AMNOG-Report und seine Autoren begleiten diese Diskussionen seit 2015 in systematischer Form auf Basis des jährlich erscheinenden AMNOG-Reportes. Dabei gab es immer wieder Mythen und andere Narrative rund um die Ergebnisse der Nutzenbewertung und Preisbildung neuer Arzneimittel, mit welchen sich der Report in den vergangenen Jahren auseinandergesetzt hat und sicherlich auch zukünftig auseinandersetzen wird.

Im diesjährigen Report versuchen wir vor dem Hintergrund des Schwerpunktthemas „Orphan Drugs“ folgende AMNOG-Mythen zu überprüfen:

Vier AMNOG-Mythen

1. Eine Orphan-Zulassung ist häufig der Einstieg für Indikationserweiterungen.
2. Die verfügbare Evidenz zum Nutzen von Orphan Drugs erfüllt regelhaft nicht die Anforderungen.
3. Klassische Erstattungsmodelle funktionieren bei Orphan Drugs nicht.
4. Orphan Drugs diffundieren unkontrolliert in die Patientenversorgung.

Im Ergebnis zeigt sich, dass klassische Erstattungsmodelle bei Orphan Drugs, insbesondere wenn es sich um Einmaltherapien handelt, an ihre Grenzen stoßen. An den übrigen Orphan Drug-Mythen stimmten zumindest Teile, in der Regel ist jedoch eine differenziertere Betrachtung erforderlich.

5.1 Mythos 1: Eine Orphan-Zulassung ist häufig der Einstieg für Indikationserweiterungen

5.1.1 Rahmenbedingungen zur Zulassung von Orphan Drugs

Seltene Krankheiten sind selten, aber Patienten mit seltenen Krankheiten sind zahlreich. Auch diese Patientinnen und Patienten sollen und wollen durch die Entwicklung wirksamer Medikamente am medizinischen Fortschritt partizipieren. Die große Notwendigkeit, dafür Voraussetzungen zu schaffen, wurde bereits Anfang der 1980er-Jahre als gesellschaftliche Aufgabe erkannt. Eine Vorreiterrolle übernahmen die USA, die 1983 den Orphan Drug Act beschlossen,

Orphan-Drug-Regulierung fördert Zulassungszahlen

der die Förderung und Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Krankheiten zum Ziel hat. 1991 folgte Singapur mit dem Orphan Drugs Exemptions to the Medicines Act. In Japan existiert eine entsprechende Regelung (Orphan Drug Regulation) seit 1993 und in Australien trat das Regelwerk Orphan Drug Policy 1998 in Kraft. Schließlich wurde am 22. Januar 2000 die EG-Verordnung über Arzneimittel für seltene Krankheiten (Nr. 141/2000) verabschiedet. Damit stieg die Zahl der Zulassungen von Orphan Drugs in der EU deutlich an.

Das Verfahren zur Zulassung eines Wirkstoffs als Orphan Drug verläuft zweistufig. Nötig ist zunächst die Zuerkennung des Orphan Status durch den Ausschuss für Arzneimittel gegen seltene Krankheiten (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) bei der europäischen Arzneimittelagentur EMA. Ein Antrag kann in jedem Stadium der Entwicklung vor Einreichen des Zulassungsantrags gestellt werden. Die Zulassung eines Orphan Drug erfolgt nach Empfehlung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) der europäischen Zulassungsagentur EMA. Dieser empfiehlt entweder eine „normale“ oder eine „bedingte“ Zulassung mit der Aufforderung zur Nachlieferung von Daten. Die Basis für die Vergabe des Orphan-Drug-Status bilden vom Hersteller einzureichende belastbare Unterlagen. Erhält ein Entwicklungskandidat diesen Status, bringt dies dem entwickelnden Unternehmen etliche Vorteile.

Dazu gehört eine zunächst zehnjährige Marktexklusivität, die sich auf zwölf Jahre verlängert, wenn ein Wirkstoff auch eine Indikation zur Behandlung von Kindern erhält. Hat sich nach Ablauf des fünften Jahres die Prävalenz, beispielsweise gerade auch durch die neue Therapieoption, so weit erhöht, dass die Voraussetzungen für einen Orphan-Drug-Status nicht mehr gegeben sind, wird die Marktexklusivität auf sechs Jahre reduziert. In den USA ist die Marktexklusivität generell auf sieben Jahre bemessen.

Ein weiterer Vorteil ist die Unterstützung bei der Erstellung des Prüfplans und des Zulassungsantrags, zum Beispiel durch Scientific Advice und Protokoll-Assistenz, ohne dass Gebühren erhoben werden. Zudem sind die Gebühren für die Antragstellung sowie für Maßnahmen vor und nach der Zulassung, zum Beispiel Inspektionen und jährliche Gebühren, reduziert.

Beschleunigte Zulassung bei Orphan Drugs

Orphan Drugs können sehr viel leichter als andere Wirkstoffe ein beschleunigtes Beurteilungsverfahren (Fast Track Procedure) zugesprochen bekommen. Der pharmazeutische Hersteller kann einen entsprechenden Antrag stellen, wenn der Wirkstoff für die öffentliche Gesundheit und insbesondere unter dem Gesichtspunkt der therapeutischen Innovation von hohem Interesse ist. Diesen Antrag muss er ausreichend begründen. Akzeptiert der Ausschuss den Antrag, so verkürzt sich die vorgesehene Bearbeitungsfrist auf 150 Tage. Ferner gibt es die Zulassung vorbehaltlich besonderer Bedin-

gungen (conditional marketing authorisation) gemäß der Verordnung (EG) 726/2004, Art. 14 (7). In diesem Fall wird das Arzneimittel jährlich von der Agentur neu beurteilt. Eine weitere Besonderheit ist eine Zulassung vorbehaltlich der Verpflichtung des Antragstellers, Verfahren zu etablieren, die die Sicherheit des Arzneimittels, die Information der zuständigen Behörde über alle Zwischenfälle im Zusammenhang mit der Verwendung und die zu ergreifenden Maßnahmen betreffen (authorisation under exceptional circumstances).

Darüber hinaus können die einzelnen EU-Mitgliedsstaaten weitere Anreize, beispielsweise durch steuerliches Entgegenkommen, Schaffung von Exzellenzzentren oder Förderung von Datenbanken, schaffen. Aufgrund dessen wird vielfach diskutiert, dass pharmazeutische Unternehmer das Zielanwendungsgebiet eines neuen Medikaments zunächst bewusst kleinfassen (sog. „Orphanisierung“), also aus häufigen Erkrankungen „seltene“ machen, indem sie Untergruppen aus größeren Anwendungsgebieten „herausschneiden“ (sog. „Slicing“) und somit indirekt neue Orphan-Erkrankungen erfinden würden. Hintergrund dieser Diskussion ist, dass pharmazeutische Unternehmer die Zulassung einzelner Anwendungsgebiete ggf. sequenziell planen, um bei erstmaligen Markteintritt Orphan-Privilegien zu genießen, obwohl bereits absehbar ist, dass aufgrund der erwarteten Zulassungserweiterungen eine Orphan-Privilegierung dauerhaft nicht zu erhalten ist.

5.1.2 Art und Häufigkeit von Folgebewertungen

Unter allen bis Ende 2020 erstmalig nutzenbewerteten Orphan Drugs sind 14 Arzneimittel, für welche nach Marktzugang die Anwendung in insgesamt 28 neuen Anwendungsgebieten bzw. Patientengruppen zugelassen wurde. Darunter sind drei Orphan Drugs, für die inzwischen vier weitere Anwendungsgebiete zugelassen wurden (Brentuximab Vedotin (Adcetris), Daratumumab (Darzalex) und Ibrutinib (Imbruvica)). Für Ivacaftor (Kalydeco) sind drei Zulassungserweiterungen erfolgt. Damit erfolgen anteilig für weniger Orphan Drugs Zulassungserweiterungen als für Non-Orphan Drugs (Tabelle 22). Gleichzeitig ist jedoch die durchschnittliche Anzahl neu zugelassener Anwendungsgebiete mit durchschnittlich zwei Anwendungsgebieten für Orphan Drugs höher als für Non-Orphan Drugs. Im Maximum wurden dabei für ein Orphan Drug vier weitere Anwendungsgebiete zugelassen (siehe hierzu auch den nachfolgenden Abschnitt).

**14 Orphan Drugs
mit 28 neuen
Anwendungs-
erweiterungen bis
2020**

Tabelle 22: Zulassungserweiterungen in Abhängigkeit des Orphan Drug-Status

	Erstbewertungen	Wirkstoffe mit neuem AWG	Verfahren zu neuen AWGs
Orphan Drug	83	14 (17 %)	28 (Ø 2,0)
Non-Orphan Drug	196	53 (27 %)	90 (Ø 1,7)
AWG – Anwendungsgebiet			

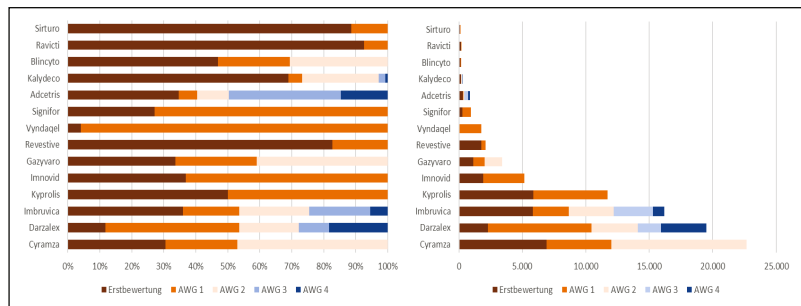
Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von Daten des G-BA, 2011–2020

Dabei beträgt die durchschnittliche Zeit bis zu einer Zulassungserweiterung eines Orphan Drugs 38 Monate (Spanne: 7–90 Monate, Standardabweichung: 23,2), während bei Non-Orphan Drugs im Durchschnitt 32 Monate (Spanne: 1–88 Monate, Standardabweichung: 21,3) bis zur Zulassung eines neuen Anwendungsgebietes vergehen.

5.1.3 Größenentwicklung der Zielpopulation nach Indikations-erweiterungen von Orphan Drugs

Im Durchschnitt ist die potenzielle Zielpopulation der Zulassungserweiterungen größer als die der Erstzulassung (Abbildung 24). Der durchschnittliche Anteil der Zielpopulation der Zulassungserweiterung(en) am gesamten zugelassenen Anwendungsgebiet beträgt 54 %. Für lediglich fünf der betrachteten Orphan Drugs entspricht die erstzugelassene Population 50 Prozent oder mehr des gesamten zugelassenen Anwendungsgebietes (Ravicti, Sirturo, Revestive, Kalydeco, Kyprolis).

Abbildung 24: Größe der bislang nutzenbewerteten neuen Anwendungsgebiete von Orphan Drugs, links als Anteil an der gesamten Zielpopulation je Verfahren und rechts als absolute Größe der Zielpopulation.



Quelle: Eigene Auswertung. Stand: 31.12.2020.

5.1.4 Fazit: Mythos stimmt zum Teil. Aber folgt daraus ein Versorgungsproblem?

Die bisherigen Verfahrensdaten seit 2011 neuzugelassener Arzneimittel zeigen, dass für Orphan Drugs zwar nicht häufiger als für Non-Orphan Drugs neue Anwendungsgebiete zugelassen werden. Wenn Erweiterungen dazu kommen, dann allerdings vergleichsweise viele je Arzneimittel. Wird für ein Orphan Drug ein neues Anwendungsgebiet zugelassen, so erfolgen im Durchschnitt wenigstens zwei Anwendungsgebietserweiterungen. Zudem erfolgt die Zulassung neuer Anwendungsgebiete für Orphan Drugs im Durchschnitt innerhalb von knapp drei Jahren nach Erstzulassung. Für Non-Orphan Drugs geschieht dies durchschnittlich ein halbes Jahr früher.

Mythos stimmt zum Teil

Gleichzeitig zeigen die bisherigen Verfahrensdaten, dass für Orphan Drugs neu zugelassene Anwendungsgebiete im Durchschnitt mehr Patienten umfasst als die erstzugelassene Indikation. Doch ist dies aus Patienten- und Versorgungsperspektive problematisch? Und kann daraus auf eine strategische Ausnutzung der Zulassungserleichterungen für Orphan Drugs im Sinne einer „Orphanisierung“ geschlossen werden? Bei der Bewertung ist zu beachten, dass die EMA bzw. die Europäische Kommission einem Medikament, das für eine Untergruppe von Patienten mit einer häufigeren Erkrankung vorgesehen ist, keinen Orphan-Status gewährt, sondern ein „Slicing“, also eine Aufteilung einer Krankheit in kleinere „orphanfähige“ Teilgruppen, kategorisch ausschließt. Das „Slicing“ wird in einer entsprechenden Regelung (EMA/COMP/15893/2009) explizit verboten.

Explizites Slicing-Verbot

Ein pharmazeutischer Unternehmer kann also nur dann einen Orphan Drug-Status für eine Untergruppe innerhalb eines Anwendungsgebiets erhalten, wenn bereits das „größere“ Anwendungsgebiet an sich die Bedingungen für den Orphan Status erfüllt (wie z. B. bei Ivacaftor für die Subgruppe von Mukoviszidose-Patienten mit G551D Mutation). Doch selbst wenn ein „Slicing“ möglich wäre, würde eine künstliche Aufteilung größerer Anwendungsgebiete durch Hersteller ökonomisch nur wenig Sinn machen, da für jedes Anwendungsgebiet separate klinische Studien durchgeführt werden müssten und man somit für kleinere Märkte mehr Studien durchführen müsste. Dass die EMA in der Praxis explizit auf mögliches „Slicing“ achtet, zeigen einige Orphan Status Ablehnungen. So ist es in der EU nicht möglich, für Subgruppen von Patienten mit Lungenkrebs, deren Tumor bestimmte genetische Merkmale (ALK Mutation) aufweist, den Orphan Status zu erhalten, da Lungenkrebs eine der häufigsten Tumorarten darstellt und nicht zu den seltenen Erkrankungen zählt. So weist bis Ende 2020 keines der 12 zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom zugelassenen Wirkstoffes eine Orphan Drug-Zulassung auf, obwohl es sich bei den jeweils zugelassenen Anwendungsgebieten zum Teil um sehr kleine Patientenpopulationen von weniger als 1.000 Patienten handelt.

5.2 Mythos 2: Die verfügbare Evidenz zum Nutzen von Orphan Drugs erfüllt regelhaft nicht die Anforderungen

5.2.1 Marktzugang von Orphan Drugs und ATMPs

Sicherstellung von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit

In der Europäischen Union (EU) gibt es einen etablierten Rechtsrahmen, der die Regulierung aller Humanarzneimittel regelt, einschließlich der Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP). Im Wesentlichen gewährleistet dieser Regulierungsrahmen die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln, die in der EU auf den Markt gebracht werden. Der Rechtsrahmen ist im Wesentlichen in der Richtlinie 2001/83/EG festgelegt, und eine Reihe weiterer Richtlinien und Verordnungen (z. B. über klinische Prüfungen, Herstellung, Arzneimittel für seltene Leiden, pädiatrische Forschung und ATMP) legen seine Grundsätze fest.

Der von der Europäischen Kommission geschaffene Rechtsrahmen für Arzneimittel wird von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zusammen mit den nationalen Zulassungsbehörden der EU-Mitgliedstaaten umgesetzt. In den letzten Jahren lag ein Schwerpunkt der EMA auf der Entwicklung und Umsetzung von Programmen zur Beschleunigung der klinischen Entwicklung, damit neue Arzneimittel so früh wie möglich auf den Markt und zu den Patienten gelangen können. In der EU führte die EMA 2016 zu diesem Zweck das PRIME-Programm (Priority Medicines) ein.

PRIME nutzt die bereits im EU-Rechtsrahmen vorhandenen Instrumente – wie wissenschaftliche Beratung, bedingte Zulassung und beschleunigte Prüfung –, um den Entwicklungspfad für vorrangige Arzneimittel zu definieren und zu optimieren, die einen hohen ungedeckten medizinischen Bedarf aufweisen und/oder eine therapeutische Innovation darstellen (siehe unten). Bei der wissenschaftlichen Beratung handelt es sich um einen formellen Dialog mit der EMA, bei dem Rückmeldungen zu Entwicklungsprogrammen eingeholt und diese unterstützt werden können, um sicherzustellen, dass die für die Zulassung erforderlichen Daten generiert werden. Die bedingte Zulassung und die beschleunigte Bewertung sind regulatorische Verfahren, die im Rahmen einer regulatorischen Strategie eingesetzt werden können, um eine MAA so früh und so schnell wie möglich einzureichen, zu prüfen und zu genehmigen und so dazu beizutragen, dass Patienten rechtzeitig mit neuen Medikamenten versorgt werden können.

5.2.2 Nutzenbewertung von Orphan Drugs

Klassifizierung als Orphan Drug

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung

als belegt.¹⁸⁵ Ausgangspunkt der Klassifikation als Orphan Drugs ist dabei die technische Grenze von fünf je 10.000 Personen, die die Seltenheit einer Erkrankung definiert.¹⁸⁶ Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen vom pharmazeutischen Unternehmer in diesem Fall nicht vorgelegt werden. § 35a Absatz 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug. Diese gesetzliche Fiktion wird getragen durch die europaweit geltenden regulatorischen Anforderungen zur Erlangung eines Orphan-Status im Rahmen der Zulassung. Entsprechend der maßgeblichen EU-Verordnung ist ein Orphan-Status an einen „Zusatznutzen“ in dem Sinne geknüpft, dass der neue Wirkstoff in einem Anwendungsgebiet zugelassen werden soll, in dem bislang keine zufriedenstellende Behandlungsoption verfügbar war oder die neue Therapieoption einen erheblichen Nutzen gegenüber bestehenden Behandlungsoptionen darstellt. Im Nutzendossier ist durch den Unternehmer deshalb nur das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht-quantifizierbar) unter Angabe entsprechender Nachweise, also einer systematischen Aufbereitung der verfügbaren Studiendaten, zu quantifizieren.¹⁸⁷

Der ehemalige unparteiische Vorsitzende des G-BA, Hess, hält diese generelle gesetzliche Unterstellung eines Solitärstatus für Orphan Drugs für unbefriedigend und dem Schutz von Patienten vor hoch risikobehafteten Arzneimitteln zuwiderlaufend. Solange zu solchen Arzneimitteln tatsächlich keine Behandlungsalternativen bestünden, sei ihr Nutzen zwar anzuerkennen. Wenn aber zur Behandlung einer Erkrankung bereits mehrere Orphan Drugs zugelassen seien, müsse die Möglichkeit einer vergleichenden Nutzenbewertung durch den G-BA mit entsprechenden Schlussfolgerungen für die GKV-Verordnungsfähigkeit erhalten bleiben.¹⁸⁸

Die aus der gesetzlichen Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels in der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie im Rahmen der stationären Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Mio. Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zu einer vom G-BA festgelegten zVT zu übermitteln.

¹⁸⁵ § 35a Abs. 1 SGB V.

¹⁸⁶ Das Festhalten an diesem populationsbasierten und letztlich arbiträren Schwellenwert wird von Kostenträgern und Vertretern medizinisch-wissenschaftlicher Fachgesellschaften kritisiert, da es Anreize für eine strategische sequentielle Zulassung vieler kleiner Anwendungsgebiete (sog. „Slicing“) führe. Dem wird wiederum entgegengehalten, dass die EMA bestrebt ist, Zulassungen möglichst breit zu erteilen, um off-abel-use zu vermeiden. Vgl. hierzu exemplarisch Ärzteblatt (2018).

¹⁸⁷ § 5 Abs. 8 AM-NutzenV.

¹⁸⁸ o. V. (2010).

Orphan-Sonderstatus im AMNOG Orphan Drugs genießen im AMNOG Verfahren einen Sonderstatus, der bis heute für viel Diskussion sorgt. So müssen Orphan Drugs, solange sie als solche von der EMA klassifiziert sind und nicht die Umsatzschwelle von 50 Mio. überschritten haben, nur eine vereinfachte Nutzenbewertung durchlaufen und erhalten qua Gesetz einen belegten Zusatznutzen zugeschrieben. Mit der Sonderregel sollte ein Anreiz für die Forschung, Entwicklung und schnelle Marktzulassung von Orphan Drugs geschaffen werden. Kritiker monieren seit langem, dass die Evidenzgrundlage bei Orphan Drugs nicht ausreichend sei, um einen Zusatznutzen und die damit einhergehenden hohen Arzneimittelpreise zu rechtfertigen.¹⁸⁹

Die Evidenzgenerierung bei Orphan Drugs unterliegt aufgrund der meist geringen Prävalenz seltener Erkrankungen der Schwierigkeit, ausreichend Patienten für Zulassungsstudien zu rekrutieren, um aussagekräftige Ergebnisse liefern zu können. Orphan Drug-Hersteller werden bei der Zulassung durch die EMA nicht von den Evidenzanforderungen zur Risiko-Nutzen-Abschätzung entbunden. Jedoch kommt es hier häufig zu bedingten Zulassungen (conditional marketing authorization), bei denen keine abschließenden Daten benötigt und Non-RCT-Studiendesigns leichter akzeptiert werden. RCTs stellen hingegen für den GBA und das IQWiG nicht nur den Goldstandard zum Evidenznachweis im Sinne des § 35a Abs. 1 SGB V dar, sondern werden grundsätzlich als notwendig angesehen, um einen Zusatznutzen zuzusprechen (Ausnahme: sogenannte „dramatische Effekte“ innerhalb der verfügbaren nicht-RCT-Evidenz).

5.2.3 Verfügbare Evidenz für die Nutzenbewertung von Orphan Drugs

GSAV adressiert Evidenzfrage Im GSAV wurde die Debatte um die Evidenz von Orphan Drugs unmittelbar aufgegriffen und gesetzlich ermöglicht, anwendungsbegleitende Datenerhebung (etwa in Form von Registerstudien) zur Quantifizierung des Zusatznutzens zu fordern und dies in nachfolgende Erstattungsverhandlungen miteinzubeziehen. Doch ist die Evidenz bei Orphan Drugs tatsächlich in der Regel so schlecht, wie die Kritiker anführen? Das IQWiG greift in seinem Rapid Report zu versorgungsnahen Daten in der Nutzenbewertung die Thematik der Evidenzlücken bei Orphan Drugs auf und untersucht die Evidenzgrundlage und die Zusatznutzenbewertung aller Orphan Drugs bei Marktzugang zwischen 2014 und 2020. Daraus ergibt sich, dass rund zwei Drittel (64 von 100 Fragestellungen bei 90 Orphan Drugs) aller relevanten Fragestellungen im Rahmen der Nutzenbewertungen von Orphan Drugs auf Basis von Studien mit Randomisierung durchgeführt wurden. Unter Studien mit Randomisierung können sowohl RCTs als auch indirekte Vergleiche von RCTs über einen gemeinsamen Brückenkomparator verstanden werden.

¹⁸⁹ GKV-Spitzenverband (2021).

Tabelle 23: Relation Studiendesign und Evidenzlücke von Orphan Drug-Beschlüssen 2014–2020.

	Studien mit Randomisierung	Studien ohne Randomisierung
Aussagekräftige Daten	37 (37 %)	0 (0 %)
Zu große Evidenzlücken	27 (27 %)	36 (36 %)

Quelle: Eigene Darstellung.

Bei der Hälfte der Fragestellungen mit zugrunde gelegten, randomisierten Studien (insgesamt 37) reichte die Datengrundlage in den Augen des G-BA aus, um eine Beurteilung des Zusatznutzens vorzunehmen. Es erfolgte bei 24 Fragestellungen eine Quantifizierung des Zusatznutzens, während 13 Fragestellungen keine Verbesserung durch die Orphan Drugs gegenüber der zVT ergaben, sodass auf Grundlage der gesetzlichen Bestimmungen keine Quantifizierung erfolgte. In 60 % der Fälle (63 von 100 der Fragestellungen) konnte jedoch aufgrund unzureichender Evidenz der Zusatznutzen nicht quantifiziert werden. In 27 dieser Fälle lagen randomisierte Studien zugrunde. Aus den Tragenden Gründen des G-BAs ergibt sich, dass Evidenzlücken sowohl aufgrund unzureichender (bzw. fehlender) Daten der Orphan Drugs (77 % bei 63 Fragestellungen) als auch bei den Daten der Kontrollgruppen (100 % bei 63 Fragestellungen) auftraten. Dabei handelt es sich bei den Evidenzlücken der Kontrollgruppe häufig um ein vollständiges Fehlen der Daten.

Dass Evidenzlücken bei Daten der Kontrollgruppe in Studien ohne Randomisierung auftreten, ist einleuchtend, da in 65 % der Studien ohne Randomisierung keine Vergleichsgruppe vorhanden war oder aber Studiendaten beim Matching nicht vollständig vergleichbar vorlagen. Bei randomisierten Studien kommt es häufig durch methodische Schwierigkeiten zu Evidenzlücken¹⁹⁰, die sich teilweise durch die Herausforderungen von RCTs bei Orphan Drugs (zu geringe Fallzahl, ethische Überlegungen etc.) erklären lassen. Darüber hinaus lassen sich zwei weitere Beobachtungen tätigen: Zum einen existieren Evidenzlücken bei Orphan Drugs und etwaigen Kontrollgruppen gleichermaßen auf allen Endpunktgruppen (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen). Zum anderen liegen Studien ohne Randomisierung häufiger bei Fragestellungen mit kleineren Populationen vor, wobei kleine Zielpopulationen nicht zwangsläufig zu einer fehlenden Quantifizierung des Zusatznutzens führen.

Im Zeitverlauf lässt sich zudem feststellen, dass sowohl die Anzahl an Verfahren mit bestmöglicher Evidenz (d.h. RCTs) bei den Orphan Drugs als auch damit einhergehend die Anzahl an Quantifizierungen von Orphan Drugs in den einzelnen Jahren leicht ansteigt. Die beobachteten Trends setzen sich auch bei Orphan Drugs mit

Evidenz bei der Hälfte der Fragestellungen ausreichend

¹⁹⁰ Daten wurden nicht erhoben, Mängel in der Erhebung/bei der Auswertung.

Marktzulassung in 2021 fort. Rund 55 % der nutzenbewerteten Orphan Drugs legten wenigstens eine RCT als Datengrundlage für die Nutzenbewertung vor, wovon mehr als die Hälfte zum Zusatznutzen nachweis hinreichend war (6x Quantifizierung des Zusatznutzens, 1x keine Verbesserung gegenüber zVT).

5.2.4 Fazit: Mythos stimmt zum Teil. Gibt es Lösungen?

Mythos stimmt zum Teil Es liegt bei rund 40 % aller zwischen 2014 und 2020 nutzenbewerteten Orphan Drugs ausreichend und verwertbare Evidenz zur Bestimmung des Zusatznutzens vor, sodass sich der Mythos nur zum Teil bewahrheitet. Darüber hinaus bieten weitere 25 % der bewerteten Orphan Drugs Daten mit grundsätzlichem Verwertungspotenzial an, wenn diese durch die im GSAV vorgesehene, anwendungsbegleitende Datenerhebungen zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen werden dürfen. Bei einem Drittel aller Orphan Drugs ist die Evidenzgrundlage hingegen in der Tat unzureichend und entspricht insbesondere aufgrund mangelnder Randomisierung nicht den gegenwärtigen Evidenzanforderungen.

Bislang bot das AMNOG-Verfahren zwei Möglichkeiten, auf qualitativ schlechte, noch sehr frühe oder mit Unsicherheit verbundene Evidenz zu reagieren:

1. durch Befristung des Nutzenbewertungsbeschlusses des G-BA oder
2. durch Berücksichtigung der Evidenzlage im Erstattungsbetrag.

Wie in Kapitel 2 gezeigt, unterscheidet sich die Befristungsquote von Orphan Drug-Beschlüssen nicht von der der non-Orphan Drugs (jeweils 25 Prozent). Zudem ist ein befristeter Nutzenbewertungsbeschluss statistisch signifikant mit der Höhe des Preisabschlages assoziiert ($p < 0,05$). Dies wurde in älteren Analysen bereits in Form höherer Preisabschläge bei befristeten Orphan Drug-Verfahren berichtet.¹⁹¹ Dies trägt dem Umstand Rechnung, dass zeitlich befristeten Beschlüssen in der Regel ein noch nicht vollständiger Evidenzkörper zugrunde liegt. Es ist folglich anzunehmen, dass der GKV-Spitzenverband die hier latente Unsicherheit über den tatsächlichen Effekt einer neuen Therapie im Erstattungsbetrag berücksichtigt. Dies ist auch aus ordnungspolitischer Perspektive interessant, da der Gesetzgeber mit der im Zuge des GSAV im Jahr 2019 eingeführten anwendungsbegleitenden Datenerhebung ein weiteres Instrument für den G-BA und den GKV-Spitzenverband geschaffen hat, den Zusatznutzen und den Erstattungsbetrag temporär stärker an laufende Evidenzgenerierungsprozesse zu koppeln. Die bislang vorliegenden Preisbildungsergebnisse mit 38 befristeten Beschlüssen deuten indes darauf hin, dass der GKV-Spitzenverband bereits vor der gesetzgeberischen Nachsteuerung eine noch laufende Evidenz-

¹⁹¹ Beckert et al. (2017).

generierung durch zusätzliche Preisabschläge berücksichtigt hat. Hinsichtlich des mittleren Markteintrittspremiams bei Wirkstoffen mit befristetem Zusatznutzen ist zu berücksichtigen, dass ein Ausreißer starken Einfluss auf dieses Ergebnis hat.¹⁹²

Tabelle 24: Preisabschläge in Abhängigkeit der Befristung

Verfahrensverlauf	Mittelwert	Spanne	SD	Diff_zVT
Unbefristeter Beschluss	20,9 %	0 % – 70,7 %	14,2	340,7 %
Befristet	27,2 %	9,0 % – 55,2 %	12,0	1.450,5 %
Diff_zVT – Mittlere Preisdifferenz des Innovators zur zVT bei Markteintritt.				

Quelle: Eigene Auswertung und Darstellung, Stand: 01.04.2021

Es muss jedoch konstatiert werden, dass bei einigen neuen Orphan Drugs die Studiendaten zum Zeitpunkt der Zulassung für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nur wenig aussagekräftig sind. In diesen Fällen kann der G-BA vom pharmazeutischen Unternehmer verlangen, dass während der Behandlung mit diesem Arzneimittel in der täglichen Praxis Daten gesammelt werden. Diese sogenannte anwendungsbegleitende Datenerhebung soll helfen, mehr über den Nutzen und Schaden des neuen Arzneimittels herauszufinden. Sie liefert damit solche Informationen, die über die bereits bekannten Studiendaten hinausgehen und vom G-BA für die Nutzenbewertung ergänzend zu anderen klinischen Daten benötigt werden. Die erste anwendungsbegleitende Datenerhebung hat der G-BA 2020 für Zolgensma (Onasemnogene abeparvovec) beschlossen. Dabei ist jedoch abzusehen, dass die Ergebnisse der vom G-BA geforderten Datenerhebung nach der Markteinführung von Zolgensma bei spinaler Muskelatrophie (SMA) nicht zu einem quantifizierbaren Zusatznutzen führen könnte, wenn der G-BA seine derzeitigen methodischen Standards beibehält. Hintergrund ist, dass der voraussichtliche Zeitrahmen für die vom pharmazeutischen Unternehmer durchzuführende Studie – voraussichtlich über 10 bis 15 Jahre bis zur Erreichung der erforderlichen Teilnehmerzahl – das Ergebnis einer dann erneuten Nutzenbewertung irrelevant für eine neue Preisverhandlung macht. Ausgangsidee der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ist es, den Preis neu auszuhandeln, wenn mit fortlaufender Anwendungserfahrung mehr über die Vorteile von Zolgensma bekannt ist.

Bessere Evidenz durch anwendungsbegleitende Datenerhebung

Der G-BA hat eine erstmalige Datenerhebung zu Zolgensma nach der Markteinführung initiiert, nachdem er die Belege für den Zusatznutzen aus den Zulassungsstudien für nicht ausreichend hielt. Die Datenerhebung soll 500 Patienten mit symptomatischen und präsymptomatischen Patienten, die älter als sechs Monate sind, mit

Datenerhebung zu Zolgensma

¹⁹² Da handelt es sich um den Wirkstoff Vismodegib, einer Sprunginnovation (gemäß PZ) zur Behandlung des Basalzellkarzinoms aus dem Jahr 2014, welches zu Jahrestherapiekosten von 113 Tausend Euro in den Markt eingeführt wurde.

SMA Typ 1 und 2 umfassen, mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu vier Jahren, so der Antrag des G-BA, der sich noch in Gesprächen mit Novartis befindet. Zolgensma soll mit Spinraza (Nusinersen) von Biogen und best supportive care (BSC) verglichen werden, wobei in erster Linie Daten aus dem SMARtCARE-Register verwendet werden. Die Rekrutierung von 500 Patienten mit SMA, die die Kriterien erfüllen, könnte jedoch bis zu 10 Jahre dauern, berücksichtigt man die SMA-Inzidenz, welche bei 45 bis 65 Patienten pro Jahr liegt, zu denen noch drei bis fünf Jahre Follow-up-Zeit in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung hinzukommen. Hinzu kommt, dass nur zehn Zentren in Deutschland für die Behandlung zugelassen sind. Durch die Einführung des Neugeborenen-Screenings werden in absehbarer Zeit weniger oder gar keine symptomatischen Patienten mehr auftreten, während die Sterblichkeit sinkt, so dass die Zahl der einzuschließenden Fälle unter Umständen nicht realistisch ist. Auch das Design der Datenerhebung – eine prospektive nicht-randomisierte Kohortenstudie, ergänzt durch eine historische Kontrolle – ist grundsätzlich nur eingeschränkt zum Nutznachweis geeignet, da eine solche Studie nach den Maßstäben des IQWiG nur bei „dramatischen“ Effektgrößen zu einer Quantifizierung des Zusatznutzens geeignet ist. Hinzu kommt, dass die Einführung eines dritten SMA-Medikaments, Evrysdi (Risdiplam) von Roche, im März 2021 aktuell noch nicht in der Datenerhebung vorgesehen ist. Zudem ist unklar, welche Folgen die Verfügbarkeit weiterer SMA-Therapieoptionen für die Patienten unter Zolgensma haben wird.

Bedenkt man den extrem hohen Preis, zu welchem Zolgensma in Deutschland verfügbar ist, und die zum Zeitpunkt des Markteintrittes unsichere Evidenzlage, so wäre aus Sicht aller Verfahrensbeteiligten sicher eine schnellere Lösung zur Herstellung eines angemessenen Vergütungsbetrages sinnvoll. Dies gilt auch vor dem Hintergrund der derzeit diskutierten Neuregulierungen, insbesondere zur Preisbildung von Hochpreismedikamenten. Unter anderem der GKV-Spitzenverband und weitere gesetzliche Krankenkassen vertreten dabei die Position, dass bis zum Vorliegen der Ergebnisse weiterer Datengenerierungen nur der Preis des günstigsten Vergleichspräparates angesetzt werden kann (siehe hierzu Kapitel 1.3).

5.3 Mythos 3: Klassische Erstattungsmodelle funktionieren bei Orphan Drugs nicht

5.3.1 Mythos Orphan Drug-Preise

Kritik an Kostenanstieg

„AMNOG-Report 2019: 100.000 Euro und mehr für neue Medikamente. DAK-Gesundheit kritisiert enormen Kostenanstieg bei Arzneimitteln“ lautete eine Schlagzeile zur Veröffentlichung des AMNOG-Reportes 2019. Hintergrund war ein beobachteter Trend zu immer höheren Markteintrittspreisen. Kostete zwischen 2011 und 2014 im Durchschnitt pro Patient und Jahr nur jedes achte Arznei-

mittel über 100.000 Euro, so traf dies zwischen 2015 und 2018 bereits auf jedes Vierte zu. Vor allem Medikamente zur Behandlung seltener Leiden und neuartige Therapiekonzepte für sehr kleine Patientengruppen, insbesondere Gen- und Zelltherapien, wurden zuletzt zu sehr hohen Jahrestherapiekosten neu in Verkehr gebracht. Daran ändert auch die sich an die Nutzenbewertung anschließende Preisverhandlung mit dem GKV-Spitzenverband nicht viel. Für alle bis Ende 2020 nutzenbewerteten Orphan Drugs fallen unter Erstattungsbeträgen fast viermal höhere Jahrestherapiekosten an als für Non-Orphan Drugs (Tabelle 25).

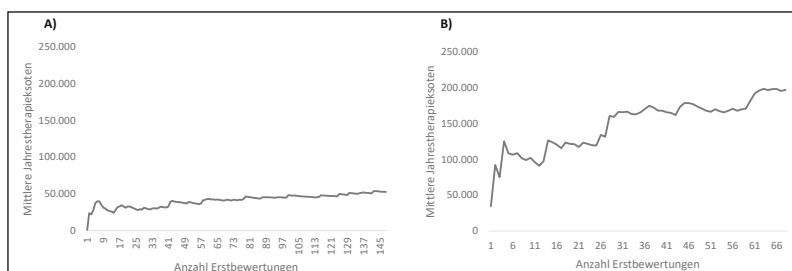
Tabelle 25: Höhe der Jahrestherapiekosten nutzenbewerteter Arzneimittel unter Erstattungsbetrag

Konstellation	N	Mittelwert	Spanne	SD
Gesamt	251	101.244 €	45 € – 949.961 €	158.134 €
Orphan Drug	77	212.368 €	7.475 € – 949.961 €	215.643 €
Non-Orphan Drug	174	52.068 €	45 € – 473.215 €	87.241 €

Quelle: Eigene Auswertung und Darstellung, Stand: 01.04.2021

Dabei konnte empirisch beobachtet werden, dass bei Orphan Drugs der Spielraum für Preisnachlässe zwar grundsätzlich etwas größer ist, sich mit einem im Zeitverlauf zunehmenden Anstieg der jährlichen Behandlungskosten jedoch nicht vergrößert.¹⁹³ Bei Differenzierung nach Orphan- und Non-Orphan Arzneimitteln ist in einer kumulierten Durchschnittsbetrachtung der Preisbildungsergebnisse wiederum zunächst der annähernd gleich verlaufende Anstieg über die bislang bepreisten Arzneimittel auffällig (Abbildung 25). Sowohl für Orphan als auch Non-Orphan Drugs ist ein nahezu linearer Anstieg der Jahrestherapiekosten unter Erstattungsbeträgen zu beobachten, bei Orphan Drugs aber, wie bereits gezeigt, auf absolut deutlich höherem Niveau.

Abbildung 25: Entwicklung der mittleren Jahrestherapiekosten unter Erstattungsbetrag in Abhängigkeit des Zulassungsstatus



Quelle: Eigene Auswertung und Darstellung, Stand: 01.04.2021

¹⁹³ Greiner et al. (2020), S. 240.

Zahlungsbereitschaft für neue Medikamente

Entsprechende Daten haben in den vergangenen Jahren zu einer kontroversen Debatte über die Zahlungsbereitschaft für neue spezialisierte Medikamente geführt. Dabei wurde zuletzt auch in Frage gestellt, ob die nutzenbasierte Preisbildung auf Basis einer für Orphan Drugs regelhaft nur eingeschränkten Evidenzbasis (siehe Mythos #2) angesichts der hohen Preisforderungen pharmazeutischer Unternehmer noch angemessen und sinnvoll umsetzbar ist. GKV-seitig wurden deshalb jüngst Vorschläge diskutiert, die Höhe des Markteintrittspreises neuer Arzneimittel zum Beispiel auf 100.000 Euro Jahrestherapiekosten zu deckeln und erst mit belastbarem Nutznachweis auf Basis randomisierter Studien höhere Preise zuzulassen.¹⁹⁴ Ein ähnlichen Vorschlag legte der GKV-SV bereits vor einigen Jahren vor, wobei er vorschlug, sog. „dynamische Evidenzpreise“ einzuführen, welche sich mit der kontinuierlich verändernden Datenbasis, u. a. aus anwendungsbegleitenden Datenerhebungen, fortlaufend anpassen.¹⁹⁵

Bislang orientiert sich diese Debatte jedoch an Einzelfällen mit extrem hohen Markteinführungspreisen, wie zum Beispiel Zolgensma, eine empirische Rationale zur Neuregulierung der Preisbildung von Orphan Drugs liegt bislang nicht vor. Das möchte der nachfolgende Fakten-Check ändern.

5.3.2 Fakten-Check: Erstattungsbeträge für Orphan Drugs

Die Erstattungsbetragsverhandlungen für neue nutzenbewertete Arzneimittel führen seit 2011 relativ konstant zu mittleren Preisabschlägen in Höhe von ca. 22 % auf den Markteinführungspreis des pharmazeutischen Unternehmers. Dabei ist für Orphan Drugs eine geringere mittlere Preisabschlagshöhe und eine geringere Streuung dieser zu beobachten (Tabelle 26) allerdings auf statistisch nicht signifikantem Niveau. Solitäre Orphan Drugs, also solche, für welche die EMA bei Zulassung bestätigt hat, dass derzeit keine Alternativtherapie verfügbar ist, weisen marginal höhere Preisabschläge als nicht-solitäre Orphan Drugs auf, allerdings auf insgesamt vernachlässigbarem Niveau. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass das Potential für Preisabschläge größer ist, wenn es keine Therapierferenz gibt.

¹⁹⁴ AOK-BV (2020).

¹⁹⁵ GKV-Spitzenverband (2019).

Tabelle 26: Preisabschläge in Abhängigkeit des Zulassungsverfahrens

Zulassungsverfahren	Mittelwert	Spanne	SD	Diff_zVT
Regulär	22,1 %	0 % – 93,0 %	15,5	614,5 %
Alternativ	22,7 %	5,0 % – 71,0 %	10,5	170,0 %
Non-Orphan Drugs	23,1 %	0 % – 93,0 %	16,0	–
Orphan Drugs	20,3 %	5,0 % – 54,0 %	8,3	–
Orphan Drug, Solitär	20,7 %	5,0 % – 41,6 %	8,7	–
Orphan Drug, Non-Solitär	20,1 %	5,0 % – 54,0 %	8,1	–

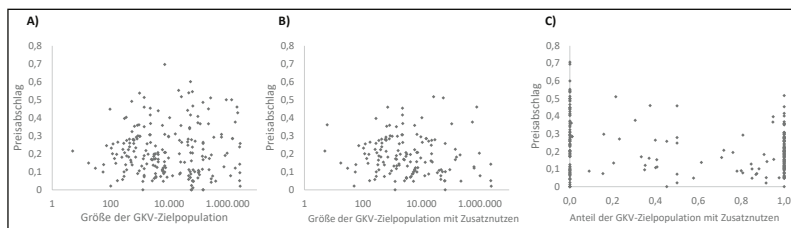
Diff_zVT – Mittlere Preisdifferenz des Innovators zur zVT bei Markteintritt; SD – Standardabweichung

Quelle: Eigene Auswertung und Darstellung, n=278 Beobachtungen, Stand: 01.04.2021

In den Erstattungsbetragsverhandlungen spielt die Größe der GKV-Zielpopulation eine entscheidende Rolle. Sie kann zum einen approximativ zur Abschätzung des potenziellen Absatzmarktes und damit zur Schätzung des Budget Impacts herangezogen werden¹⁹⁶, zum anderen zur Gewichtung unterschiedlicher Teilpopulationen und deren Preisbildungsfaktoren (zum Beispiel das Ausmaß des Zusatznutzens) in einem Erstattungsbetrag. Während eine größere Zielpopulation zwar deskriptiv mit einem leicht höheren Preisabschlag assoziiert ist (Abbildung 26a), ist ein größerer Zusatznutzentragender Anteil der GKV-Zielpopulation signifikant mit einem geringeren Preisabschlag verbunden (Abbildung 26c, $p < 0,001$). Insbesondere bei Wirkstoffen mit einem Zusatznutzentragenden Zielpopulationsanteil von über 80 Prozent findet sich eine deutliche Konzentration der Preisabschläge unterhalb von 20 Prozent auf den ApU.

Größe der Zielpopulation bei Preiserhandlungen entscheidend

Abbildung 26: Preisabschlag in Relation a) zur Größe der GKV-Zielpopulation, b) der Größe der GKV-Zielpopulation mit Zusatznutzen und c) dem Anteil der GKV-Zielpopulation mit Zusatznutzen



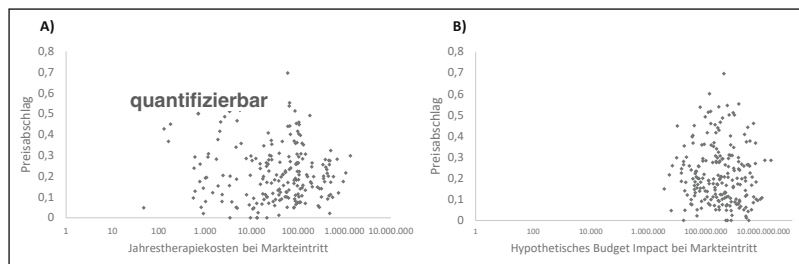
Quelle: Eigene Auswertung und Darstellung, n=278, Achsen bei a) und b) logarithmiert; Stand: 01.04.2021

¹⁹⁶ Der pharmazeutische Unternehmer ist zwar verpflichtet, den erwarteten Marktanteil innerhalb dieser GKV-Zielpopulation für die ersten Jahre nach Markteintritt im Dossier abzuschätzen. Eine Auswertung dieser Daten zeigt jedoch eine hohe Inkonsistenz in den Angaben, so dass diese Daten hier nicht herangezogen werden können.

Rolle des Budget Impacts

Eine unter Berücksichtigung von Budgetrestriktionen der GKV nahe- liegende Hypothese ist, dass die Erstattungsbetragsverhandlungs- ergebnisse durch die tatsächlichen Jahrestherapiekosten bei Markt- eintritt oder den sich durch Multiplikation mit der GKV-Zielpopulation ergebenden maximal möglichen Budget Impact bei vollständiger (na- türlich in der Regel unrealistischen) Marktdurchdringung beeinflusst werden. Erwartbar wäre, dass mit steigenden Jahrestherapiekosten bzw. Budget Impact bei Markteintritt auch der prozentuale Preisab- schlag steigt. Dies ist bislang jedoch nicht der Fall (Abbildung 27). Der durchschnittliche Preisabschlag für Wirkstoffe unterhalb der medianen Jahrestherapiekosten bei Markteintritt liegt mit 22,8 Pro- zent zwar leicht unterhalb des Niveaus der Wirkstoffe, die oberhalb der medianen Jahrestherapiekosten liegen (24,0 %), allerdings auf statistisch nicht signifikantem Niveau. Auch die Preisabschlagsun- terschiede in Abhängigkeit der medianen Budgetbelastung zeigen keinen signifikanten Effekt. Eine mit einer weiteren Therapie kombi- nierte Neuzulassung führt dabei ebenfalls zu deskriptiv höheren Jahrestherapiekosten, aber im Durchschnitt gegenüber als Mono- therapie zugelassenen Arzneimitteln nicht zu höheren Preisabschlä- gen auf den ApU.

Abbildung 27: Preisabschläge in Relation zu a) den Jahrestherapiekosten bei Markteintritt und b) dem hypothetischen Budget Impact bei Markteintritt

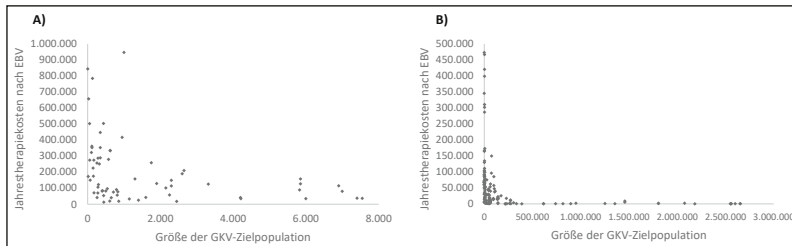


Quelle: Eigene Auswertung und Darstellung, n=273, Achsen logarithmiert, Stand: 01.04.2021

Auf eine fehlende Kosten- bzw. Budgetsensitivität des GKV-Spitzen- verbandes als Nachfrager in den Preisverhandlungen aus diesen Ergebnissen zu schließen, wäre jedoch falsch. Vielmehr ist der Preisabschlag durch seine enge Bindung an den ApU stark verzerrt. Eine Betrachtung der Jahrestherapiekosten nach Abschluss der Er- stattungsbetragsverhandlungen, also eine Kombination der beiden Variablen aus Abbildung 27a, zeigt in Relation zur Größe der GKV- Zielpopulation und damit auch zur potenziellen Budgetbelastung keine statistisch signifikante Abhängigkeit. Aufgrund der großen Un- terschiede in den Populationsgrößen zeigt eine differenzierte Be- trachtung sowohl für Orphan Drugs (Korrelationskoeffizient -0,30, $p < 0,02$) als auch nicht-Orphan Produkte (Korrelationskoeffizient -0,24, $p < 0,01$) eine vergleichsweise starke statistisch signifikante Korrelation zwischen der Größe der GKV-Zielpopulation und den

verhandelten oder festgesetzten Jahrestherapiekosten. Dabei ist zu erkennen, dass keine Therapie mit einer potenziellen Zielpopulationsgröße von mehr als 200 Tausend Patienten Jahrestherapiekosten von über 20 Tausend Euro als Ergebnis der Erstattungsbetragsverhandlungen erzielen konnte (Abbildung 28b).

Abbildung 28: Jahrestherapiekosten nach Abschluss der Erstattungsbetragsverhandlungen in Relation zur Größe der GKV-Zielpopulation für a) Orphan Drugs und b) Non-Orphan Drugs.



Quelle: Eigene Auswertung und Darstellung, a=83 Beobachtungen, b=181 Beobachtungen, Stand: 01.06.2021

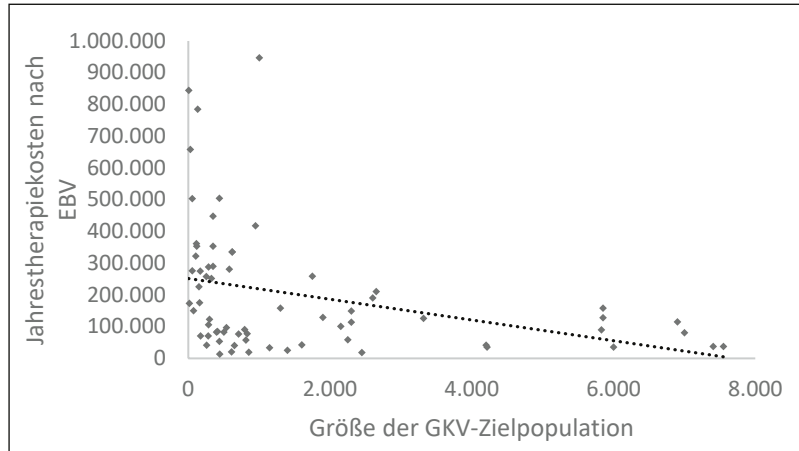
Da im Rahmen der Preisverhandlung für Orphan Drugs viele der relevanten Vergleichsparameter entfallen, kann auf Basis der der bislang vereinbarten Jahrestherapiekosten in Relation zur Größe der Zielpopulation mit dem sog. preishalbernden Faktor ein für die Preisverhandlung relevanter Parameter ermittelt werden.¹⁹⁷ Idee dieses Ansatzes ist es, eine einfache Orientierung der bisherigen Orphan Drug-Preise in Relation zur Populationsgröße und damit indirekt zur potenziellen Budgetbelastung der GKV zu ermöglichen. Da bei Orphan Drugs aufgrund des „unmet medical needs“ und den ggf. fehlenden Therapiealternativen von einer hohen Marktnachfrage auszugehen ist, ist eine solche Perspektive für die GKV von mutmaßlich hohem Stellenwert.¹⁹⁸ Unter vereinfachender Annahme eines linearen Zusammenhangs zwischen den verhandelten Jahrestherapiekosten und der Größe der GKV-Zielpopulation (Abbildung 29) kann die Anzahl der Patienten ermittelt werden, nach denen sich bislang die verhandelten Jahrestherapiekosten für Orphan Drugs halbieren.

Orientierung der Orphan Drug-Preise an Populationsgröße

¹⁹⁷ Vgl. für dieses methodische Vorgehen Messori (2016), S. 622.

¹⁹⁸ Simoens (2011), S. 4.

Abbildung 29: Jahrestherapiekosten nach Abschluss der Erstattungsbeitragsverhandlungen in Relation zur Größe der GKV-Zielpopulation für Orphan Drugs



Quelle: Eigene Auswertung und Darstellung, n=68 Beobachtungen, Stand: 01.06.2021

Aus den bisherigen Beobachtungen erhält man bei Annahme eines linearen Zusammenhangs die Gleichung

$$y = -32,579x + 251.295.$$

Durch Umstellen lässt sich errechnen, dass sich bislang die Höhe der Jahrestherapiekosten eines Orphan Drugs unter Erstattungsbeitrag bei zusätzlichen 3.857 Patienten halbieren. Schlander et al. bestätigen die beobachtete Tendenz, indem sie auf Basis eines vergleichbaren Datensatzes errechnet haben, dass eine Verdopplung der Prävalenz bei Orphan Drugs zu einer Reduktion der verhandelten Jahrestherapiekosten in Höhe von 43 Prozent führt.¹⁹⁹

5.3.3 Fakten-Check: Was tut der Gesetzgeber?

Reform der Umsatzschwelle durch GSAV

Das „Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung“ (GSAV) markiert das letzte arzneimittelpolitische Reformgesetz, welches zumindest in Teilen in die von der frühen Nutzenbewertung abgedeckten Marktsegmente eingreift. Nach dem GSAV soll die Umsatzschwelle zur Durchführung einer uneingeschränkten Nutzenbewertung von Orphan Drugs durch eine neue Berechnungsgrundlage abgelöst werden, indem künftig auch die Umsätze außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung (also in der stationären Versorgung) einbezogen werden. Es ist anzunehmen, dass die vermehrte Neuzulassung spezialisiert eingesetzter hochpreisiger Immun- oder Gentherapien in unmittelbarem Zusammenhang zu dieser Neuregelung steht. Bei Gentherapien, bei denen eine einmalige Gabe des Wirkstoffes im Rahmen der stationären Behandlung

¹⁹⁹ Schlander et al. (2018), S. 528.

ausreichend ist, hätte aufgrund der bisherigen Erstattungs-systematik für rein stationär eingesetzte Arzneimittel über Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUBs) ein extrem hohes Erstattungsrisiko auf Seiten der Kostenträger gelegen.²⁰⁰ Die mit dem GSAV vorgesehene Erweiterung der Berechnungsgrundlage wird indes dazu führen, dass potenziell Orphan Drugs früher sowie insgesamt mehr einer uneingeschränkten Nutzenbewertung zugeführt werden. Der GKV-Spitzenverband schlug bereits 2016 vor, dass der G-BA in „begründeten Einzelfällen“ eine vollständige Bewertung von Orphan Drugs auch unabhängig von Umsatzentwicklungen durchführen können sollte.²⁰¹

Das GSAV sah darüber hinaus Änderungen in die Bewertung und Preisfindung der Arzneimittel vor, die nicht auf regulärem Wege durch die EMA zugelassen wurden. Dies betrifft Orphan Drugs sowie Arzneimittel mit bedingter („conditional approval“) oder unter außergewöhnlichen Umständen („exceptional circumstances“) gewährter Zulassung. Die Idee einer entsprechenden Neuregelung der Erstattungsbetragsregelung von Orphan Drugs bzw. Arzneimitteln mit anderen alternativen Zulassungsformen wurde erstmalig in einem Beitrag vom GKV-Spitzenverband diskutiert.²⁰² Die Autoren schlugen damals ein „stufenweises Vorgehen“ vor, in welchem der Erstattungsbetrag eines jeweiligen Arzneimittels „adaptiv“ an die im Zeitverlauf zu generierende Evidenz geknüpft sei. Der G-BA sollte in einem solchen Modell nach einer Erstbewertung im Falle „unreifer Daten“ den Beschluss befristen und Auflagen zur Datengenerierung formulieren. In der Phase zwischen Markteintritt und erneuter Nutzenbewertung nach Fristablauf würde ein reduzierter Erstattungsbetrag und/oder Mengeneinschränkungen gelten. Konnten die Auflagen zur Datengenerierung zum Zeitpunkt der erneuten Bewertung erfüllt werden, gilt fortan ein angepasster (höherer) Erstattungsbetrag. Werden die Auflagen nicht erfüllt, seien alternative Erstattungsregelungen zu finden, welche dem nach wie vor bestehenden Risiko angemessen Rechnung tragen (zum Beispiel durch weitere Preisabschläge).

Fraglich ist, wie viele neue Arzneimittel potenziell von dieser Regelung betroffen wären. 33 Prozent aller Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die bis 2020 im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet wurden, wären aufgrund der Art der Zulassung bislang potenziell Gegenstand einer entsprechenden Neuregelung gewesen (Tabelle 27). 28 % dieser Arzneimittel hatten eine Orphan-Zulassung. Darüber hinaus gibt es 16 Non-Orphan Arzneimittel welche eine beschleunigte Zulassung erhalten haben.

²⁰⁰ Mrosowsky und Schönermark (2017). Obgleich sich in entsprechenden Konstellationen zur Verteilung des Kostenrisikos Risk-Sharing-Verträge zwischen pharmazeutischem Unternehmer und Kostenträger anbieten.

²⁰¹ Haas et al. (2016).

²⁰² Haas et al. (2018).

Tabelle 27: Anteil seit 2011 neu zugelassener Wirkstoffe mit beschleunigtem Zulassungsverfahren

Zulassungsverfahren	Anzahl und Anteil an Wirkstoffen in früher Nutzenbewertung
Alle Wirkstoffe	299 (-)
Orphan Zulassung	84 (28 %)
„Accelerated Access“ ^{**}	5 (2 %)
„Conditional approval“ ^{**}	31 (10 %)
„Exceptional circumstances“	12 (4 %)
Summe Wirkstoffe mit „beschleunigtem Zulassungsverfahren“	100 (33 %)
Zynteglo wurde sowohl beschleunigt als auch konditionell zugelassen und wird hier doppelt gezählt.	

Quelle: Eigene Auswertung und Darstellung auf Basis von Daten der EMA, Stand: 31.12.2020

Dabei hat der Anteil der nutzenbewerteten Arzneimittel mit beschleunigter Zulassung in den vergangenen Jahren stetig zugenommen. Lag der Anteil der beschleunigt zugelassenen Arzneimittel bis 2018 durchschnittlich bei 29 %, liegt er in den Jahren 2019 mit 49 % bzw. 2020 mit 45 % jeweils deutlich darüber.

5.3.4 Fazit: Mythos stimmt. Gibt es Lösungen?

Mythos stimmt Die Bildung angemessener und fairer Erstattungsbeträge für Orphan Drugs ist aufgrund der weitestgehend referenzfreien und damit vielfach als arbiträr²⁰³ beschriebenen Markteintrittspreisen ein komplexer Prozess. Der AMNOG-Mythos, dass die nutzenbasierte Preisbildung für Orphan Drugs dysfunktional ist, hat sich bestätigt. Kritisiert wird, dass politisch gewährte Forschungs- und Entwicklungsanreize wie eine beschleunigte und kostenreduzierte Zulassung sowie der Verzicht auf eine uneingeschränkte Nutzenbewertung durch den GBA Orphan Drugs zu einem aus Sicht der Industrie lukrativen Geschäftsmodell machen, was wiederum nicht nutzenadäquate Preise fördert, die auch nicht bzw. nur begrenzt durch Erstattungsbetragsverhandlungen korrigiert werden können.²⁰⁴ Zentraler Grund dafür sei, dass dem GKV-Spitzenverband das Verhandlungsmandat für bedeutend höhere Preisabschläge fehlt bzw. er dieses aufgrund der hohen Nachfrage nach diesen Arzneimitteln nur begrenzt durchsetzen kann.

²⁰³ Picavet et al. (2014), S. 1.

²⁰⁴ Arznei-Telegramm (2017b), S. 58.

Obwohl die Preisbildung für Orphan Drugs der gleichen ökonomischen Logik wie der Preisbildung für Non-Orphan Drugs folgt, führt das Angebotsmonopol bei Orphan Drugs zunächst aus denselben Gründen wie bei Non-Orphan Drugs (Marktexklusivität, Erlösmaximierung durch den Unternehmer, fehlender Preiselastizität der Nachfrager) zu hohen Abgabepreisen. Bei Orphan Drugs kommt jedoch hinzu, dass die Nachfrage nicht nur preisunelastisch, sondern aufgrund der Seltenheit zugrunde liegender Erkrankungen im Anwendungsgebiet mengenmäßig stark limitiert ist.²⁰⁵ Hinzu kommt der Vorwurf, dass durch strategische Zulassungsanträge der pharmazeutischen Unternehmer eine „Orphanisierung“ vieler Erkrankungen angestrebt wird, um jeweils in vielfach monopolistischer Marktkonfiguration höhere Preise erzielen zu können.²⁰⁶ Gleichzeitig ist zu berücksichtigen, dass es in der EU keine Zulassungsbegrenzung für eine Orphan-Indikation gibt, also mehrere Arzneimittel für die Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen werden können. Infolgedessen kann das Angebotsmonopols eines Orphan-Medikaments auch durch die Verfügbarkeit anderer Produkte aufgehoben und zumindest in Teilen ein Preiswettbewerb initiiert wird. So gibt es beispielsweise für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom und die zystische Fibrose jeweils mehrere inzwischen auch nutzenbewertete Arzneimittel mit ausgewiesenem Orphan-Status.²⁰⁷ Für „first-in-class“ Orphan Drugs erscheint ein Marktzugang und eine Preisfindung insofern auf Basis placebokontrollierter oder noch schwächerer Studiendesigns grundsätzlich angemessen. Sobald Therapiealternativen verfügbar sind, ist indes nicht ersichtlich, warum auch Orphan Drugs nicht in Relation zu eben diesen bewertet und in der Folge einer komparativ-nutzenbasierten Preisbildung unterzogen werden sollten.²⁰⁸ Praktische Umsetzungserfahrungen aus Frankreich lassen eine Übertragbarkeit auch auf Deutschland möglich erscheinen (siehe ausführlich Kapitel 3.5).

Unelastische und stark limitierte Nachfrage

Unabhängig davon könnte es für die Weiterentwicklung des AMNOG-Verfahrens sinnvoll sein, in Orphan Drug-Verfahren eine Orientierung an weiteren Preispunkten wie den Therapiekosten anderer Orphan Drugs in vergleichbar großen (bzw. kleinen) Anwendungsgebiete oder an europaweit verhandelten Höchstbeträgen anzustreben.

Weitere Preispunkte für Orphan Drugs

Die Diskussion um die Zahlungsbereitschaft für neue Arzneimittel ist inzwischen zudem einer Diskussion um die Zahlungsfähigkeit gewichen. Dies lässt sich unter anderem daraus ableiten, wie unterschiedlich Vertreter des GKV-Spitzenverbandes die Ergebnisse der Erstattungsbetragsverhandlungen im Zeitverlauf bewerten. Nach

²⁰⁵ Simoens (2011), S. 2.

²⁰⁶ Simoens (2011), S. 2.

²⁰⁷ Dabei konnte zudem empirisch belegt werden, dass Orphan Drugs ohne Solitärstatus vermutlich aufgrund des Wettbewerbes eine bedeutend langsamere Marktdurchdringung erfahren als Orphan Drugs, für die keine Therapiealternative existiert. Vgl. hierzu Greiner und Witte (2017), S. 242.

²⁰⁸ Vgl. für diesen Vorschlag Greiner und Witte (2018), S. 25.

ca. 20 abgeschlossenen Preisverhandlungen bezeichnete der Vorsitzende des GKV-Spitzenverbandes, Johann-Magnus von Stackelberg, das AMNOG noch als „Riesenerfolg“, wobei nicht unmittelbar die Höhe des verhandelten Erstattungsbetrages, sondern erwartbare Einsparungen über den Lebenszyklus nutzenbewerteter Arzneimittel Grund dieser positiven Bewertung waren.²⁰⁹ Inzwischen wird jedoch regelhaft vor einer Überforderung des GKV-Systems in Folge zu hohen Arzneimittelpreisen gewarnt. Dabei steht auch die Frage im Mittelpunkt, ob das AMNOG-Verfahren (noch) zur Preisregulierung neuer Arzneimittel geeignet ist.

Denn die Zulassung therapeutischer Solisten in bestimmten onkologischen oder Orphan-Indikationen vergrößert das medikamentös behandelbare Patientenkollektiv in bereits etablierten Hochpreisindikationen. Für die GKV problematisch ist, dass in diesen Konstellationen trotz AMNOG-induzierter Reduktion des Erstattungsbetrages ein hoher Budgeteffekt entsteht, da keine Substitution bestehender Therapien erfolgt. Die Kosten der neuen Therapie fallen somit primär additiv an. Allerdings nutzt das AMNOG bislang auch nicht alle Instrumente, vorrangig die Kosten-Nutzen-Bewertung aus, um ein möglichst vollständiges Bild der Effekte eines neuen Arzneimittels in der Preisfindung zu berücksichtigen. Kosten-Nutzen-Bewertungen sind in Deutschland indes kein neues Thema. Seit dem GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz aus dem Jahr 2004 sieht das SGB V vor, dass bei bestimmten Arzneimitteln eine Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses stattfinden kann. Durch das AMNOG wurden diese Bewertungen jedoch an das Ende des Verfahrensprozesses, nach gescheiterten Schiedsverfahren, gestellt. Dann sind in der Regel schon 15 Monate seit Markteinführung eines neuen Arzneimittels vergangen. Nach aktueller Gesetzeslage können mindestens zwei weitere Jahre bis zum Ergebnis einer Kosten-Nutzen-Analyse durch das IQWiG vergehen. Zudem sind die methodischen Konzepte des IQWiG zur Durchführung einer Kosten-Nutzen-Bewertung umstritten.²¹⁰ Darum ist der Anreiz einer Verhandlungslösung vor der Kosten-Nutzen-Bewertung hoch. Wohlfahrtsmaximal ist die Lösung jedoch aller Voraussicht nach nicht, weshalb auch der Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (SVR-Gesundheit) in seinem Gutachten 2014 anregte, im Rahmen der Preisverhandlungen, Ergebnisse aus Kosten-Nutzen-Bewertungen fakultativ einzubeziehen.²¹¹

²⁰⁹ o. V. (2013b).

²¹⁰ Greiner et al. (2010).

²¹¹ SVR-Gesundheit (2014), S. 50.

5.4 Mythos 4: Orphan Drugs diffundieren unkontrolliert in die Patientenversorgung

5.4.1 Mythos Ausnutzung der freien Preissetzung durch Orphan Drugs

Ein im Anschluss an die Nutzenbewertung reduzierter Erstattungsbetrag gilt erst ab dem ersten Tag des 13. Monats. Dies wird derzeit wiederholt kassenseitig deshalb kritisiert, weil es dadurch zu einer strategischen Ausnutzung dieser preislich unregulierten Phase durch die pharmazeutischen Unternehmer kommen kann, wenn es gelingt, innerhalb dieser Phase schnell hohe Marktanteile bzw. Absatzmengen zu generieren. Dabei ist bislang nicht evident, wie schnell Orphan Drugs tatsächlich in die Versorgung diffundieren.

Strategische Ausnutzung unregulierter Preise vermutet

Der Markterfolg neuer Orphan Drugs kann dabei jedoch von einer Vielzahl verschiedener Faktoren abhängig sein bzw. durch diese beeinflusst werden. Zu diesen zählen:

- Therapiehinweise und Anforderungen an die Qualitätsgesicherte Anwendung von Orphan Drugs
- Relatives Verordnungswachstum von Orphan Drugs im Vergleich zu non-Orphan Drugs
 - nach Markteintritt
 - nach G-BA-Beschluss
 - bis und nach Überschreiten der Umsatzschwelle in Höhe von 50 Millionen Euro

5.4.2 Therapiehinweise und Anforderungen an die Qualitätsgesicherte Anwendung von Orphan Drugs

Der G-BA hat den gesetzlichen Auftrag, Vertragsärztinnen und ärzten Therapiehinweise für eine qualitätsgesicherte und wirtschaftliche Arzneimitteltherapie zu geben. Bei verschiedenen komplexen Krankheitsbildern bestehen hierzu sehr differenzierte Anforderungen. Therapiehinweise sind zum Beispiel sinnvoll, wenn von einem sehr breit eingesetzten Arzneimittel nur bestimmte Patientengruppen unter bestimmten Bedingungen profitieren und der Wirkstoff für andere Patientengruppen nicht zu empfehlen ist. Auch über ein bislang unbekanntes Schadenspotenzial eines Wirkstoffs kann in einem Therapiehinweis informiert werden.

Therapiehinweise und Anforderungen des G-BA als Regulativ

Alle Therapiehinweise des G-BA sind in Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie aufgeführt. Ärztinnen und Ärzte werden hier über den Umfang der arzneimittelrechtlichen Zulassung, über die Wirkung, die Wirksamkeit sowie über die Nebenwirkungen und Risiken der betreffenden Wirkstoffe informiert. Zudem enthalten die Therapiehinweise Empfehlungen zur wirtschaftlichen Ordnungsweise, zur medizinischen Notwendigkeit und Zweckmäßigkeit, zu Patienten-

gruppen, die in besonderer Weise von dem Arzneimitteleinsatz profitieren, zu den Kosten sowie zu gegebenenfalls notwendigen Vorsichtsmaßnahmen. Therapiehinweise sind im Unterschied zu Verordnungsausschlüssen und -einschränkungen nicht unmittelbar bindend für die Vertragsärzte, sondern sollen ihnen eine zweckmäßige und preisgerechte Auswahl der Arzneimittelbehandlung nahelegen. Die Therapiehinweise des G-BA zur Wirtschaftlichkeit können somit auch Arzneimittel, für die ein Erstattungsbetrag verhandelt wurde, umfassen. Maßgeblich für die Bewertung von Kosten und Nutzen einer Therapie in den Therapiehinweisen ist unter anderem auch der vereinbarte Erstattungsbetrag. Aktuell liegt jedoch kein Therapiehinweis für ein nutzenbewertetes Arzneimittel vor.

Neuartige Gen- und Zelltherapeutika zählen aufgrund ihrer besonderen Herstellung und Wirkweise zur Gruppe der Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP). Sie enthalten Bestandteile lebender Zellen oder Nukleinsäuren und stellen innovative, gleichzeitig aber auch risikoreiche Therapien für unterschiedliche Erkrankungen dar. Um eine hochwertige und möglichst komplikationsfreie Behandlung mit diesen besonderen Arzneimitteln sicherzustellen, erteilte der Gesetzgeber dem G-BA den Auftrag, qualitätssichernde Anforderungen festzulegen. Dabei geht es vor allem um die Fachkompetenz, die vorhandenen Erfahrungen und die räumliche und medizintechnische Ausstattung der Behandlungseinrichtung bzw. der Arztpraxis. Nur solche Krankenhäuser und Praxen, die die Anforderungen erfüllen, dürfen die Arzneimittel mit den gesetzlichen Krankenkassen abrechnen.

Tabelle 28: Systematik der Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung neuer Arzneimittel.

Notwendige Qualifikation der Leistungserbringer	Struktur- und Prozessanforderungen	Sonstige Maßnahmen der Qualitätssicherung
Ärztliches Personal: z. B. Facharztqualifikation, mehrjährige Berufserfahrung in spezialisierter Einrichtung/Abteilung/Klinik, Mindestfallzahlen bei Behandlung mit spezifischen Diagnosen, Teilnahme Studiengruppen	Strukturen: z. B. Fachabteilungen/Klinken, OP-Ausstattung und Kapazität, Räumlichkeiten zur Erfüllung besonderer Hygieneanforderungen	Wissensgenerierende Versorgung: z. B. Register (zum Zweck der Qualitätssicherung)
Pflegepersonal und weiteres Personal: z. B. Fachweiterbildungen (z. B. Intensivpflege), Personalschlüssel	Prozess- und Organisation: z. B. OP-Teams, Bereitschaftsdienste, Indikationsstellung (z. B. durch Behandlungsteam/interdisziplinäre Fallkonferenzen), Vorbereitung, Herstellung, Transport, Behandlung von Komplikationen	

Quelle: Eigene Darstellung.

Zur Anwendung folgender ATMPs hat der G-BA bereits Qualitätsanforderungen beschlossen:

- CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien
- Onasemnogen-Abepravovec (Zolgensma) bei spinaler Muskelatrophie (SMA)

CAR-T-Zellen sind patientenindividuell hergestellte Gentherapeutika. Hierfür werden dem Patienten körpereigene Immunzellen (T-Zellen) entnommen. Diese werden gentechnisch behandelt, um auf deren Zelloberfläche die Bildung von sogenannten chimären Antigenrezeptoren (CAR) anzuregen. Anschließend werden diese dem Patienten zurückgegeben. Durch die chimären Antigenrezeptoren können die Immunzellen die Krebszellen gezielt erkennen und bekämpfen. Bei B-Zell-Neoplasien handelt es sich um bösartige Erkrankungen des lymphatischen Systems.

Aktuell liegen Beschlüsse zur qualitätsgesicherten Anwendung für drei CAR-T-Zelltherapien, die unter den Handelsnamen Yescarta®, Kymriah® und Tecartus® vertrieben werden, vor. Die beiden Nutzenbewertungsbeschlüsse zeichnen sich durch sehr umfassende Vorgaben zur qualitätsgesicherten Anwendung aus. Es ist allerdings zweifelhaft, ob auf Grundlage des § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 6 SGB V

Qualitätsanforderungen bei ATMPs

solche umfassenden Vorgaben gemacht werden können, die auch über den Inhalt der arzneimittelrechtlichen Zulassung deutlich hinausgehen. Die Frage, ob solche Grundlagen vorausgesetzt werden könne, hat der Gesetzgeber durch das GSAV vom 09.08.2019 in § 136a SGB V einen neuen Abs. 5 ausgeräumt, indem der den G-BA – im Benehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut – zur Festlegung von Anforderungen an die Qualität und die Anwendung von ATMPs ermächtigt wurde. Es liegt bereits ein Beschluss des G-BA vom 23.06.2020 zur Überführung der bisherigen Qualitätssicherungsregelungen aus den Nutzenbewertungsbeschlüssen in einen eigenständigen Beschluss zur Qualitätssicherung vor. Erstaunlicherweise wird dieser Beschluss unter der Anlage XII zur Arzneimittel-Richtlinie geführt. In der Anlage XII sind die Nutzenbewertungsbeschlüsse aufgeführt. Der Gesetzgeber hat aber gerade die Qualitätssicherungsregelungen für ATMPs von dem Nutzenbewertungsverfahren entflechten wollen.

Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma) hingegen ist eine Gentherapie, die bei bestimmten Formen der spinalen Muskelatrophien (SMA) eine Kopie des fehlenden/fehlerhaften Gens liefert und entsprechend frühzeitig in den Krankheitsverlauf eingreifen soll, um das Fortschreiten der Muskelschwäche aufzuhalten. Die SMA ist eine seltene, genetisch bedingte neuromuskuläre Erkrankung. Sie geht einher mit Muskelschwäche und Skelettverformungen und führt in der schwersten Form unbehandelt zum Tod. SMA ist eine sehr seltene Erkrankung. Über die tatsächliche Häufigkeit erkrankter Kinder in Deutschland sowie die jährliche Neuerkrankungsrate gibt es unterschiedliche Schätzungen. Im Nutzenbewertungsdossier schätzt der pharmazeutische die Anzahl der jährlich neuerkrankten Kinder pro Jahr auf Basis von Literaturangaben auf insgesamt 56 bis 71. Der G-BA schätzt ferner, dass der Umfang der Inzidenz für SMA Typ 1 und 2 auf eine Spanne von insgesamt 78 bis 87 Patientinnen und Patienten steigen wird. Offizielle Datenquellen, die eine exakte Angabe zur Prävalenz der Patienten mit SMA in Deutschland ermöglichen, liegen trotz der eindeutigen ICD-10-Klassifikation nicht vor. Im Nutzenbewertungsbeschluss zu Nusinersen im Jahr 2017 weist der G-BA als derzeit prävalente Patientenspopulation für SMA Typ 1 70 bis 120 Patientinnen und Patienten sowie für SMA Typ 2 360 bis 440 Patientinnen und Patienten aus.

Qualitätsanforderungen bei Zolgensma Der G-BA-Beschluss zur qualitätsgesicherten Anwendung orientiert sich in seinen Regelungen ausgehend von den zu behandelnden Patientinnen und Patienten am chronologischen Behandlungsablauf. Folglich werden inhaltliche Qualitätsanforderungen an die neurologische Behandlung von Patienten und Patientinnen im Zusammenhang mit und nach der Anwendung von Zolgensma festgelegt. Dazu zählt insbesondere, dass die Patientenbehandlung durch Fachärztinnen und Fachärzte mit abgeschlossener Weiterbildung in den jeweiligen Fachgebieten gewährleistet wird. Ferner sind im Rah-

men der Diagnostik verschiedene Tests durchzuführen und zu dokumentieren.

Die definierten Anforderungen können, je nach Erfüllung des Anforderungsprofils, jeweils durch unterschiedliche Behandlungseinrichtungen oder auch durch ein und dieselbe Behandlungseinrichtung erfüllt sein. Hinzu kommen Anforderungen an die Aufklärung der Patientinnen und Patienten, wissensgenerierende Versorgung (also den Aufbau eines Registers) sowie Übergangsbestimmungen und Folgen der Nichterfüllung der Qualitätsanforderungen. Behandlungseinrichtungen, welche die Versorgung von Patientinnen und Patienten bis mindestens fünf Jahre nach der Zolgensma-Therapie übernehmen, müssen die personellen und strukturellen Voraussetzungen für den Anschluss an das SMARtCARE-Register und ggf. andere erforderliche Dokumentationssysteme für eine zeitnahe Dokumentation vorhalten. Insbesondere ist bis mindestens fünf Jahre nach der Zolgensma-Therapie in regelmäßigen Abständen gemäß den SMARtCARE-Empfehlungen verschiedene Daten, insbesondere zu motorischen Meilensteinen, zur physiotherapeutischen Evaluation oder zur Lungenfunktion, zu dokumentieren.

5.4.3 Relatives Verordnungswachstum von Orphan Drugs nach Markteintritt

Zur Beurteilung des Einflusses der Nutzenbewertung bzw. des Zulassungsstatus auf die Marktdurchdringung neuer Arzneimittel lassen sich verschiedene Ergebnismaße konstruieren. Sowohl kassen- als auch industrieseitig werden regelhaft Statistiken zur Marktdurchdringung von AMNOG-Arzneimitteln in Relation zum maximal zu erwartenden Verbrauch diskutiert. Hierzu werden die Anzahl der Patienten der Zielpopulation aus dem G-BA-Beschluss multipliziert mit der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr und der durchschnittlichen Tagesdosis. Datengrundlage für entsprechende Analysen sind beispielsweise die § 217f-Daten des GKV-Spitzenverbandes oder Analysen des IGES auf Basis von Daten aus den Apothekenrechenzentren.²¹²

Zuletzt wurden Analysen zur Marktdurchdringung 17 ausgewählter Wirkstoffe mit belegtem Zusatznutzen durch das IGES-Institut aktualisiert, deren Verordnungsentwicklung sich aufgrund nur eines Anwendungsgebietes und fehlender medikamentöser Alternativen gut isolieren lässt. Deren realisierte Marktdurchdringung wurde einem theoretischen Absatzpotential gegenübergestellt, welches sich aus den Angaben zur Prävalenz und der Dosierung errechnet.²¹³ Im Ergebnis zeigte sich, dass bislang nur vier Wirkstoffe einen Anteil am zu erwartenden Gebrauch von über 20 % erreichen. Für vier Wirkstoffe zeigte sich wiederum ein nicht erklärbarer niedriger Versor-

Nutzenbewertung und Marktdurchdringung

²¹² Berkemeier, Höer (2016), S. 104ff; Haas et al. (2016), S. 4.

²¹³ IGES (2018).

gungsgrad (Belimumab, Fidaxomicin, Ocriplasmin, Ticagrelor).²¹⁴ Dabei sind jedoch neben Unsicherheiten in der Prävalenzschätzung des G-BA auch wirkstoffspezifische Zusammenhänge (z. B. ein überwiegender Einsatz im stationären Setting) zu beachten.²¹⁵

DDD-Uptake nach G-BA-Beschluss

Neben den auf absoluten Umsatzdaten basierenden Analysen lässt sich auch die relative Marktdurchdringung neuer Arzneimittel zur Beschreibung AMNOG-induzierter Versorgungseffekte heranziehen. Eine solche Analyse zielt nicht darauf ab, eine Über- oder Unterversorgung mit einzelnen neuen Wirkstoffen zu identifizieren, sondern wirkstoffübergreifende Trends in der Marktdurchdringung basierend auf verordneten Tagesdosen abzubilden. Der Anstieg des Verordnungsvolumens (DDD) lässt sich berechnen, indem die relative Veränderung des Verordnungsvolumens zum Vormonat über den betrachteten Zeitraum aufsummiert und dann durch die entsprechende Anzahl der Monate geteilt wird. Der „DDD-Uptake“ gibt damit die durchschnittliche relative Änderung von einem Monat zum anderen über den betrachteten Zeitraum an (entspricht der Wachstumsrate je Zeiteinheit). Die Berechnung relativer monatlicher Veränderungen ist grundsätzlich dann anfällig für Ausreißer im monatlichen Verordnungsvolumen, wenn kleine Volumina betrachtet werden und es zu absolut größeren Mengenunterschieden in aufeinanderfolgenden Monaten kommt.²¹⁶

Ø 14,4 % Absatzwachstum nach G-BA- Beschluss

Basierend auf Daten von 214 Wirkstoffen (alle Wirkstoffe, für die bis zum 31.12.2020 ein volles Beobachtungsjahr nach Veröffentlichung des G-BA-Beschlusses vorlag) zeigt sich, dass das Ergebnis der Nutzenbewertung gemessen am festgestellten Zusatznutzen auch nach sieben Beobachtungsjahren nur begrenzten Einfluss auf die Marktentwicklung neuer Wirkstoffe hat. Die durchschnittliche Uptake-Rate aller AMNOG-Präparate innerhalb eines Jahres nach G-BA-Beschluss liegt bei 12,9%. Unter Berücksichtigung der absoluten Umsatzvolumina steigt das Umsatzvolumen der betrachteten AMNOG-Präparate innerhalb eines Jahres nach G-BA-Beschluss im Mittel um 14,4%. Dieser Wert ist gegenüber den vergangenen Jahren geringfügig höher.

Gleichzeitig bleibt der Befund bestehen, dass Wirkstoffe mit einer großen GKV-Zielpopulation innerhalb eines Jahres nach Vorliegen des G-BA-Beschlusses durchschnittlich stärkere prozentuale Umsatzzuwächse als Wirkstoffe in kleinen Anwendungsgebieten erreichen – unabhängig vom Ausmaß des Zusatznutzens. Orphan Drugs zeigen bislang jedoch langsamere Adoptionsraten, da für diese der

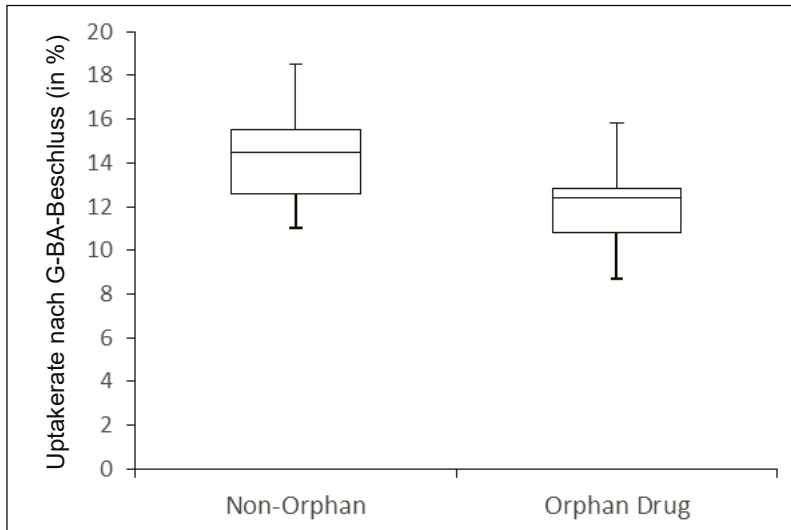
²¹⁴ Cassel, Ulrich (2017), S. 179.

²¹⁵ Haas, Pietsch (2018), S. 53.

²¹⁶ Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen wurde deshalb die durchschnittliche Wachstumsrate über den entsprechenden Zeitraum berechnet. Der Unterschied zur Berechnung des DDD-Uptakes besteht darin, dass eine konstante Wachstumsrate zugrunde gelegt wird, welche ausgehend von dem Anfangswert nach n Monaten zu dem Endwert führt, während der Endwert beim DDD-Uptake keine Berücksichtigung findet. Die errechnete Abweichung zum DDD-Uptake ist hinsichtlich des Ausmaßes jedoch vernachlässigbar.

durchschnittliche monatliche Anstieg im Verordnungsvolumen im Zeitraum nach Veröffentlichung des G-BA-Beschlusses mit 12,6% (rohe Wachstumsrate: 11,8%) deutlich unterhalb des Durchschnittes des AMNOG-Marktes liegt (Abbildung 30).

Abbildung 30: Durchschnittliche Absatz-Wachstumsraten innerhalb von 12 Monaten nach G-BA-Beschluss.

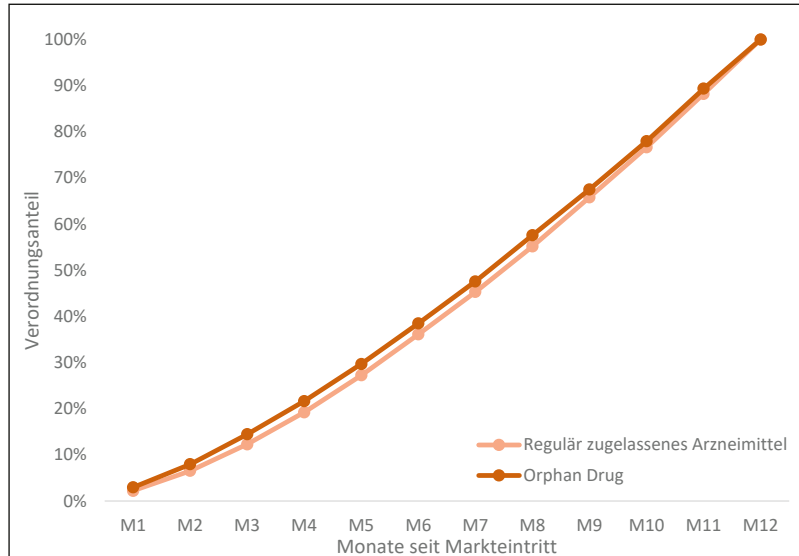


Quelle: Eigene Darstellung, Daten: 2011–2020, DAK-Gesundheit.

Diese Analyse berücksichtigt allerdings nicht die Umsätze innerhalb der ersten sechs Monate nach Markteintritt. Denkbar wäre, dass insbesondere Orphan Drugs aufgrund vielfach fehlender therapeutischer Alternativen relativ zeitnah nach Markteintritt vermehrt abgegeben bzw. verordnet werden. In einer Analyse aller zwischen 2011 und 2020 realisierten Absätze nutzenbewerteter Arzneimittel zeigt sich jedoch, dass der Absatzanteil von Orphan Drugs innerhalb der ersten sechs Monate in Relation zum Gesamtabsatz nach 12 Monaten auf zu Non-Orphan Drugs vergleichbarem Niveau liegt. Mit einem durchschnittlichen Anteil von 38,5% des Absatzes nach 6 Monaten liegen Orphan Drugs nur geringfügig oberhalb der Non-Orphan Drugs (36,1%).

Dabei ist auch zu beobachten, dass die Adoptionskurven sowohl von Orphan als auch Non-Orphan Drugs im Durchschnitt weitestgehend vergleichbar verlaufen (Abbildung 31).

Abbildung 31: Absatzentwicklung neuer Arzneimittel in Abhängigkeit des Orphan Drug-Status innerhalb der ersten 12 Monate nach Markteintritt.



Quelle: Eigene Darstellung, Daten: 2011–2020, DAK-Gesundheit.

Unter Berücksichtigung der Varianz in der Marktdurchdringung einzelner Orphan und Non-Orphan Drugs ist hingegen zu erkennen, dass es bei einzelnen absatzstärkeren Orphan Drugs einen Trend zu einer früheren Marktdurchdringung gibt. So erreichen insgesamt 13,2 % aller Orphan Drugs innerhalb der ersten sechs Monate nach Markteintritt wenigstens 50 % ihres Gesamtabsatzes des ersten Jahres, diffundieren also schnell in die Versorgung. Bei Non-Orphan Drugs liegt dieser Anteil mit 9,1 % etwas tiefer (Tabelle 29).

Tabelle 29: Absatzanteile nach 6 Monaten am Gesamtabsatz nach 12 Monaten in Abhängigkeit des Orphan Drug-Status.

Anteil des Absatzes nach 6 Monaten am Gesamtabsatz nach 12 Monaten	Orphan Drugs	Non-Orphan Drugs
10 %	94,3 %	98,7 %
25 %	83,0 %	85,1 %
50 %	13,2 %	9,1 %
75 %	0 %	0,6 %
90 %	0 %	0 %

Quelle: Eigene Darstellung, Daten: 2011–2020, DAK-Gesundheit.

5.4.4 Überschreiten der Umsatzschwelle

Entscheidungen über das Ausmaß eines Zusatznutzens sind aufgrund der unmittelbar auf die Zulassung folgenden frühen Nutzenbewertung in der Regel auf Basis einer unsicheren Datengrundlage zu treffen. Das Ziel eines zeitnahen Zugangs zu neuen Arzneimitteln²¹⁷ steht nicht immer im Einklang mit der zur Abschätzung des Ausmaßes eines Zusatznutzens verfügbaren Evidenz. Zu diesem Zweck gibt es verschiedene Möglichkeiten, eine erneute Nutzenbewertung durchzuführen. Eine erneute Nutzenbewertung ist dabei grundsätzlich in fünf Fallkonstellationen möglich:

Tabelle 30: Konstellationen einer erneuten Nutzenbewertung

Anlass		Rechtsgrundlage
1.	Zulassung eines weiteren Anwendungsgebietes.	§ 35a Abs. 1 S. 3 SGB V § 35a Abs. 6 SGB V
2.	Nach Ablauf einer Befristung des vorangegangenen Beschlusses.	§ 35a Abs. 3 S. 4 SGB V
3.	Überschreitung der 50-Millionen-EUR-Umsatzschwelle für Orphan Drugs.	§ 35a Abs. 1 S. 12 SGB V
4.	Auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers, frühestens ein Jahr nach Abschluss der vorangegangenen Bewertung	§ 35a Abs. 5 S. 1 SGB V § 35a Abs. 5b SGB V
5.	Auf Antrag des G-BA bei Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse frühestens ein Jahr nach Abschluss der vorangegangenen Bewertung	§ 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV

Quelle: Eigene Darstellung.

Inzwischen kann der G-BA aus Gründen der Verfahrenseffizienz den pharmazeutischen Unternehmer von der gesetzlichen Fristvorgabe zur Vorlage des Nutzendossiers spätestens vier Wochen nach Zulassung neuer Anwendungsgebiete auf dessen Antrag entbinden. Eine entsprechende Anregung hatte der G-BA zuvor im Gesetzgebungsverfahren des AM-VSG eingebracht. Dies ist seit 2017 dann möglich, wenn innerhalb eines Zeitraums von maximal sechs Monaten die Zulassung von mindestens einem neuen Anwendungsgebiet oder weiteren neuen Anwendungsgebieten zu erwarten ist.²¹⁸

Bis Ende 2020 sind 141 Nutzenbewertungsverfahren für Orphan Drugs abgeschlossen worden. Davon entfallen 60 Prozent auf die Erstbewertungsverfahren neuer Orphan Drugs und 20 Prozent auf

Verkürzte Fristen

²¹⁷ BT-Drs. 18/10208, S. 1.

²¹⁸ 5. Kapitel, § 8 Abs 2 VerfO G-BA.

die Bewertung neuer zugelassener Anwendungsgebiete bereits bewerteter Orphan Drugs. Ebenfalls 20 Prozent der bisherigen Verfahren entfallen auf erneute Bewertungsverfahren (Tabelle 31).

Tabelle 31: Abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren für Orphan Drugs

Verfahrenstyp	Anzahl	Anteil
Erstbewertung	85	60,3 %
Zulassungserweiterung	28	19,9 %
Erneute Nutzenbewertung		
nach Fristablauf	7	5,0 %
nach Überschreiten der Umsatzschwelle	20	14,1 %
nach Antrag des pharmazeutischen Unternehmers	1	0,7 %

Quelle: Eigene Darstellung. Stand: 31.12.2020.

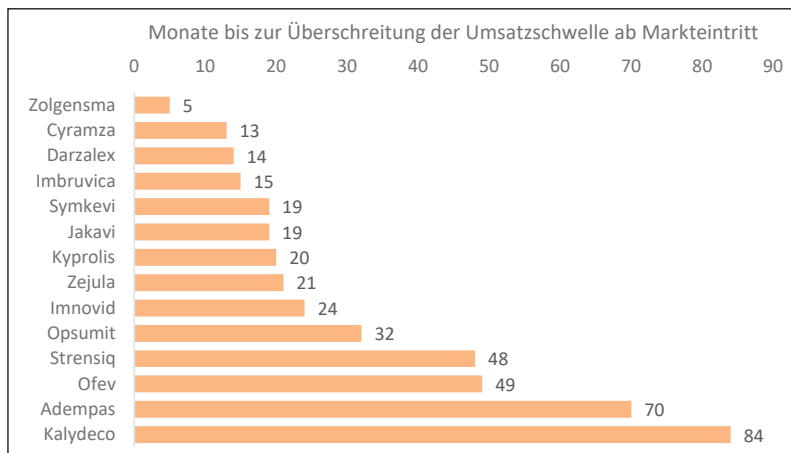
Umsatzschwelle als zentraler Maßstab

Hinsichtlich der Frage einer weitestgehend unkontrollierten Marktdurchdringung von Orphan Drugs ist insbesondere von Interesse, ob und wie schnell diese Medikamente eine vom Gesetzgeber zur Privilegierung in der Nutzenbewertung festgelegte Umsatzschwelle überschreitet. Denn nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V müssen für Arzneimittel, die zur Behandlung einer seltenen Erkrankung zugelassen sind, Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 nicht vorgelegt werden. Das heißt, bei diesen Arzneimitteln muss das vom pharmazeutischen Unternehmer zu erstellende Dossier – solange die Privilegierung von Gesetzes wegen greift – keine Angaben zum medizinischen Nutzen bzw. dem medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten. Überschreitet der Umsatz des Orphan Drug mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten in einem anhängigen Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V einen Betrag von 50 Millionen Euro, ist der G-BA dazu berechtigt, den pharmazeutischen Unternehmer aufzufordern, ein Dossier für die Einleitung eines Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V i. V. m. 5. Kapitel § 12 Nr. 2 VerfO mit vollständigen Nachweisen nach Maßgabe des § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V vorzulegen. Das Verfahrensprivileg der nur eingeschränkten Prüftiefe bei der Nutzenbewertung entfällt. Die Verfahrensprivilegierung ist für Arzneimittel angemessen, die aufgrund ihrer Zulassung für seltene Erkrankungen einen nur geringen Umsatz haben. Erreicht der pharmazeutische Unternehmer mit dem Arzneimittel indes in der gesetzlichen Krankenversicherung einen Umsatz von mehr als 50 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten, ist es auch ihm zuzumuten, den Nachweis des Zusatznutzens zu erbringen und hierfür ein vollstän-

diges Dossier insbesondere zum Nachweis des medizinischen Nutzens bzw. des medizinischen Zusatznutzens im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen.

Eine erneute Bewertung nach Überschreiten der 50-Millionen-EUR-Umsatzschwelle wurde inzwischen für 13 Orphan Drugs in 27 Verfahren abgeschlossen. Damit haben 15 Prozent aller Orphan Drugs aufgrund ihrer Umsatzhöhe die Orphan-Privilegierung im Rahmen der Nutzenbewertung verloren. Hinzu kommt das Bewertungsverfahren von Onasemnogen-Abepravovec (Zolgensma), welches noch vor Abschluss der Erstbewertung ausgesetzt und eine uneingeschränkte Bewertung initiiert wurde. Die durchschnittliche Dauer bis zur Überschreitung dieser Umsatzschwelle betrug bislang 30 Monate. Auffällig ist, dass abgesehen von Zolgensma keines der bisherigen Orphan Drugs innerhalb der ersten zwölf Monate der Marktverfügbarkeit und damit unter einem unregulierten Erstattungsbetrag die Umsatzschwelle überschritten hat.

Abbildung 32: Dauer bis zur Überschreitung der 50-Millionen-EUR-Umsatzschwelle von Orphan Drugs.



Quelle: Eigene Auswertung. Stand: 31.12.2020.

Dabei konnte für acht dieser Wirkstoffe zumindest in einem Verfahren bzw. in einer Teilpopulation im Rahmen eines uneingeschränkten Verfahrens der zuvor qua Gesetz belegte Zusatznutzen bestätigt werden.

5.4.5 Fazit: Mythos stimmt zum Teil

Wie sind die vorliegenden Ergebnisse zu interpretieren? Ein G-BA-Beschluss ersetzt weder in seinen Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie noch zum relativen Zusatznutzen des neuen Wirkstoffs die ärztliche Indikationsstellung im Einzelfall. Das bedeutet, dass sich weder ein Verordnungszwang für Arzneimittel mit Zusatznutzen, was auf alle Orphan Drugs bei Erstbewertung zutrifft,

Mythos stimmt zum Teil

noch einen Hinweis gegen den Einsatz eines neuen Arzneimittels ohne Zusatznutzen aus dem G-BA-Beschluss ableiten lässt. Ausnahme stellen hier ggf. die wenigen Teilindikationen dar, in welchen der G-BA einen geringeren Nutzen festgestellt hat. Dies trifft auf Orphan Drugs jedoch nicht zu. Aufgrund der Nutzen- und Preissignale, welche mit der frühen Nutzenbewertung verbunden sind, könnte jedoch vermutet werden, dass der Beschluss über das Ausmaß des Zusatznutzens die Marktdurchdringung beschleunigt.²¹⁹

Keine überproportional schnelle Marktdurchdringung bei Orphan Drugs

Die Idee des hier berechneten „DDD-Uptaktes“ über monatliche Wachstumsraten ist es, einen potenziellen Mengeneffekt unmittelbar nach erfolgter Beschlussfassung des G-BA zu isolieren. Gleichwohl ist einschränkend zu berücksichtigen, dass bei Wirkstoffen, die innerhalb eines kurzen Zeitraumes unmittelbar nach Marktzugang ein hohes Umsatzvolumen erreichen, trotz ihres später belegten Zusatznutzens in der Betrachtungsperiode nur noch ein vergleichsweise geringer Anstieg im Volumen zu verzeichnen ist. Dies kann auch dann beobachtet werden, wenn innerhalb des Anwendungsgebietes eines neuen Wirkstoffes aufgrund einsetzenden Innovationswettbewerbes in rascher Abfolge weitere neue Produkte in den Markt kommen. Dies traf 2016 beispielsweise auf den Hepatitis C-Markt zu. Im überwiegenden Anteil des AMNOG-Marktes ist bislang jedoch eher eine kontinuierliche Marktdurchdringung zu beobachten. Eine beschleunigte Marktdurchdringung der neuen Arzneimittel mit belegtem Zusatznutzen könnte wiederum ein erklärtes Ziel des Arztförderungsinformationssystems sein.²²⁰ Für Orphan Drugs ist bislang jedoch nicht zu erkennen, dass diese im Vergleich zum AMNOG-Gesamtmarkt eine überproportional schnelle Marktdurchdringung erfahren und so ggf. die Phase der freien Preissetzung strategisch ausnutzen.

Umsatzschwelle begrenzt Privilegierung

Gleichwohl ist zu beobachten, dass einige Orphan Drugs bereits früh nach Markteintritt so große Umsatzvolumina erreichen, dass sie ihr Privileg einer eingeschränkten Nutzenbewertung verlieren und vollständige Nutzenbewertungen im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegen müssen. Dies ist bislang zwar in 61,5 % der Fälle auch mit einem positiven Bewertungsergebnis verbunden, jedoch nicht in allen. Kritiker dieser Sonderregelung führen deshalb häufig den Wunsch nach einer obligatorischen uneingeschränkten Nutzenbewertung von Orphan Drugs an. Diese Forderung ist auch vor dem Hintergrund vielfacher Indikationserweiterungen einiger Orphan Drugs zu bewerten. Das Regulativ der frühen Nutzenbewertung greift jedoch grundsätzlich auch in diesen Verfahren zu Indikationserweiterungen. Dass allerdings 25 % aller neuzugelassenen Anwendungsgebiete von Orphan Drugs bereits nicht mehr unter das privilegierte Bewertungsverfahren fallen, zeigt jedoch, dass auch Orphan Drugs schnell eine bedeutende Patientenzahl erreichen können.

²¹⁹ Ulrich, Cassel (2016), S. 31.

²²⁰ Vgl. hierzu Hecken in Beerheide, Maybaum (2017).

Seit Oktober 2020 sind unter anderem auch deshalb die Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung zudem obligatorischer Bestandteil der Arzneimittel-Verordnungssoftware niedergelassener Ärztinnen und Ärzten geworden. Mit den bis Ende 2020 für 90 % aller Orphan Drugs zeitgleich beschlossenen Qualitätsstandards sollen die besten Voraussetzungen für eine erfolgreiche Behandlung der Patientinnen und Patienten sichergestellt werden. Ziel ist eine gesicherte Indikationsstellung, da die Nutzen-Risiko-Abwägung für jede Patientin und jeden Patienten anders aussehen kann, sowie eine optimale komplikationsfreie Behandlung und Nachsorge. Bei den CAR-T-Zelltherapien gelten zudem weitere qualitätssichernde Vorgaben für die Aufbereitung und Verabreichung der CAR-T-Zellen, da durch eine falsche Handhabung der Produkte der mögliche Therapieerfolg eingeschränkt werden kann.

5.5 Literatur

- Berheide R, Maybaum T (2017): Interview mit Prof. Josef Hecken, unparteiischer Vorsitzender des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA): „Kämpfe mit dem Flammenschwert für die Selbstverwaltung“. Deutsches Ärzteblatt; 114 (3): A-62/B-57/C-57.
- Berkemeier F, Hörer A (2016): AMNOG-Reporting, in: Häussler B, Hörer A, de Millas C (Hrsg.): Arzneimittel-Atlas 2016. Der Arzneimittelverbrauch in der GKV. Medizinisch Wissenschaftliche Verlags-gesellschaft, Berlin.
- Cassel D, Ulrich V (2017): AMNOG-Check 2017. Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden.
- Deutsche Apotheker Zeitung, DAZ online (2012): GKV: Interessenausgleich funktioniert. DAZ online vom 04.12.2012.
- Frick, M.; Bundenstock, J. (2015): Problem AMNOG-Governance: Macht ohne Gewaltenteilung, in: Wille, E.: Verbesserung der Patientenversorgung durch Innovation und Qualität. 19. Bad Orber Gespräche über kontroverse Themen im Gesundheitswesen. Peter Lang Verlag, Frankfurt am Main.
- GKV-Spitzenverband (2019): Anlage der Erstattungsbeitragsvereinbarung nach § 130b SGB V. URL: www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung/_1/arzneimittel/amnog_sonst_vb/18031sv20180601.pdf.
- GKV-Spitzenverband (2020): Fokus: AMNOG-Verhandlungen. URL: www.gkv-spitzenverband.de/presse/themen/amnog_verhandlungen/s_thema_amnog_verhandlungen.jsp.
- GKV-Spitzenverband (2021): Echte Arzneimittelinnovationen fördern und die Versorgung stärken. Positionspapier des GKV-

- Spitzenverbandes zu patentgeschützten Arzneimitteln. Stand: Juli 2021.
- Haas A, Tebinka-Olbrich A, Kleinert JM, Rózyńska C (2016): Konzeptpapier: Nutzenorientierte Erstattung. Stand: 28.04.2016, GKV-Spitzenverband.
- Haas A, Pietsch K (2018): Der „AMNOG-Check 2017“ – Alter Wein in neuen Schläuchen. G+S; 1/2018: 50–53.
- IGES (2018): Auswirkung der frühen Nutzenbewertung auf die Versorgung: erwarteter und tatsächlicher Wirkstoffverbrauch. Veröffentlicht online am 04.01.2018. URL: www.arzneimittel-atlas.de/nutzenbewertung/amnog-reporting/verbrauchsentwicklung/
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit, IQWiG (2020): Wissenschaftliche Ausarbeitung von Konzepten zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V – Rapid Report. Version 1.0 vom 24.01.2020.
- Schwabe U, Ludwig WD, Paffrath D, Klauber J (2019): Arzneiverordnungen 2018 im Überblick, in: Schwabe U, Ludwig WD, Paffrath D, Klauber J: Arzneiverordnungs-Report 2019. Springer, Heidelberg.
- Verbandforschender Arzneimittelhersteller, vfa (2012): Fischer: „AMNOG hat noch kein Verfahren für einen fairen Ausgleich gefunden!“. Pressemitteilung 035/2012 vom 04.12.2012.

Autoren



Manuel Batram

ist Gründer und Geschäftsführer der Vandage GmbH, einer auf gesundheitsökonomische Evaluation, ökonomische Modellierung und datenbasierten Storytellings spezialisierten Boutique-Beratung. Zuvor war er wissenschaftlicher Mitarbeiter und Doktorand am Lehrstuhl für Ökonometrie und promovierte an der Universität Bielefeld im Themenbereich der „Diskreten

Wahlmodelle“.



Daniel Gensorowsky

studierte Volkswirtschaftslehre an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (WWU). Seit 2016 ist er wissenschaftlicher Mitarbeiter und Doktorand am Lehrstuhl für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement der Universität Bielefeld. Neben arzneimittelpolitischen Fragestellungen setzt sich Daniel Gensorowsky in seiner Forschungsarbeit mit dem

Marktzugang und der Evaluation von innovativen Gesundheitstechnologien auseinander. Sein thematischer Schwerpunkt liegt dabei auf der Digitalisierung im Gesundheitswesen.



Prof. Dr. Wolfgang Greiner

geboren 1965, ist seit April 2005 Inhaber des Lehrstuhls für „Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement“ an der Universität Bielefeld. Vor seiner Berufung war er an der Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung, einer Gemeinschaftseinrichtung der Universität Hannover und der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH),

als Forschungsleiter tätig. Er ist Autor zahlreicher Buch- und Zeitschriftenartikel und Managing Editor der Zeitschrift „European Journal of Health Economics“. 1999 wurde er in das Board der EuroQol-Foundation in Rotterdam gewählt. Im Mai 2007 wurde Prof. Greiner vom Bundesgesundheitsministerium in den wissenschaftlichen Beirat für die Neugestaltung des Risikostrukturausgleiches in der gesetzlichen Krankenversicherung berufen. Prof. Dr. Greiner ist zudem Mitglied im Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (SVR-Gesundheit), Mitglied in wissenschaftlichen Beiräten des IQWiGs, der DAK-Gesundheit und der TK sowie in dem Aufsichtsrat des Medizinischen Zentrums für Gesundheit Bad Lippspringe GmbH.

Die wissenschaftlichen Schwerpunkte Prof. Greiners liegen im Bereich der Evaluation von Gesundheitsleistungen, der Lebensqualitätsforschung, des Health Technology Assessments, des Risikostrukturausgleichs sowie des Disease Managements. Er ist Gastdozent an den Hochschulen von Magdeburg, Bern, Berlin (Charité) und Lüneburg und Preisträger des österreichischen Preises für Gesundheitsökonomie, des Wissenschaftspreises der Universität Hannover sowie des Medvantis-Forschungspreises.



Dr. Julian Witte

ist Gründer und Geschäftsführer der Vandage GmbH, einer auf gesundheitsökonomische Evaluation, ökonomische Modellierung und datenbasierten Storytellings spezialisierten Boutique-Beratung. Zuvor war er wissenschaftlicher Mitarbeiter und Doktorand am Lehrstuhl für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement der Universität Bielefeld.

Korrespondenzadresse

Dr. Julian Witte
Vandage GmbH
Detmolder Straße 30
D-33604 Bielefeld
Mail: julian.witte@vandage.de
Prof. Dr. Wolfgang Greiner
Universität Bielefeld
Fakultät für Gesundheitswissenschaften,
Lehrstuhl für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement
Postfach 10 01 31
D-33501 Bielefeld
Mail: wolfgang.greiner@uni-bielefeld.de