

Orphan vs. Non-Orphan Drugs in Deutschland – Ist in der Nutzenbewertung wirklich Anpassungsbedarf?



Dr. rer. nat. Ingo Hantke, Steven Krüger, Univ.-Prof. Dr. med. Matthias P. Schönemark
SKC Beratungsgesellschaft mbH

Posterpräsentation zur Nationalen Konferenz zu Seltenen Erkrankungen NAKSE 2023, 28.-29.09.2023, Berlin

HINTERGRUND & FRAGESTELLUNG

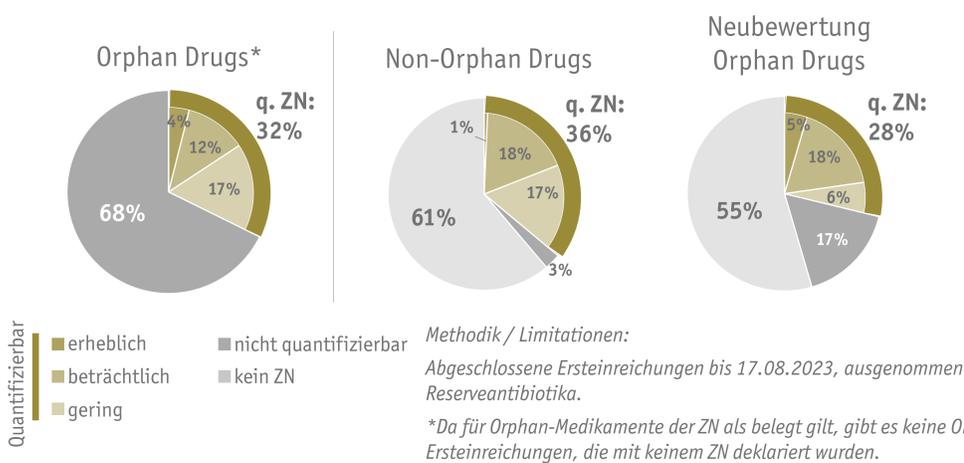
Weltweit leiden ca. 300 Mio Menschen an einer von schätzungsweise 8000 seltenen Erkrankungen. Aufgrund der geringen Inzidenz und Prävalenz ist die Entwicklung von Therapien und insbesondere die Generierung hochwertiger Evidenz jedoch deutlich erschwert. In Deutschland genießen Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs, OD) bei der Nutzenbewertung (§ 35a SGB V) daher gewisse Privilegien. Diese begründete Sonderstellung wird allerdings zunehmend infrage gestellt und wurde zuletzt im November 2022 durch das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz weiter eingeschränkt. Diese Analyse soll auf Basis eines umfassenden Vergleichs zwischen OD und Non-Orphan Verfahren Aufschluss darüber geben, wie gut bzw. vorteilhaft OD tatsächlich im deutschen AMNOG-System aufgestellt sind, und ob demnach weitere Einschränkungen der OD-Privilegien angebracht erscheinen.

ERGEBNISSE

Orphan und Non-Orphan Drugs werden vergleichbar häufig mit einem quantifizierbaren Zusatznutzen bewertet.

- Ein quantifizierbarer ZN deutet auf eine bessere Evidenzbasis der eingereichten Daten hin.
- In 61 % der Ersteinreichungen bei Non-Orphan Drugs sieht der G-BA keinen ZN, bei Neubewertungen (ohne garantierten ZN) von Orphan Drugs bei 55 %.
- In etwa 85 % der Non-Orphan Verfahren wird der vom pU beanspruchte Zusatznutzen im Dossier vom G-BA nicht bestätigt. Bei Orphan Drugs liegt dieser Anteil bei 75 %.

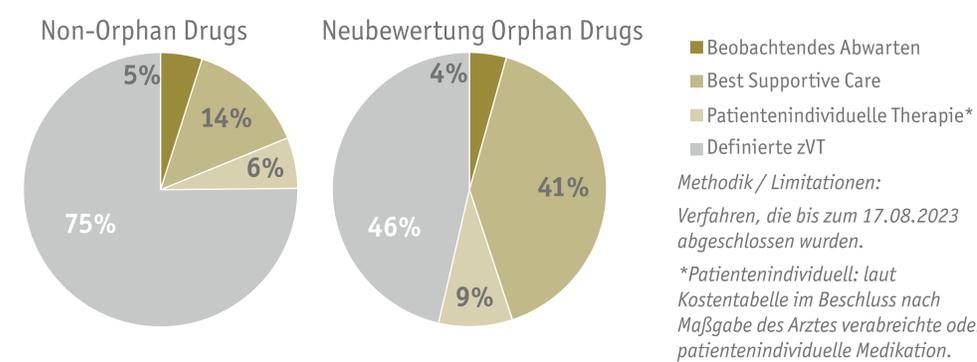
Zusatznutzenbewertung nach Orphan-Status



In etwa der Hälfte aller Orphan Neubewertungen gibt es keine spezifisch definierte Therapieoption als Komparator.

- Der G-BA definiert die für den pU geltende zVT. Formal erhalten Orphan Drugs diese zVT erst in einer Neubewertung nach Überschreiten der >30/50 Mio € Umsatzschwelle.
- Ist keine spezifische Therapie im Anwendungsgebiet zugelassen oder anderweitig verfügbar (etwa Off-Label Use), wird die zVT je nach Situation mit bestmöglich unterstützenden Behandlungsmaßnahmen („Best Supportive Care“) oder in seltenen Fällen mit beobachtendem Abwarten definiert. Dies tritt in etwa der Hälfte der Fälle der neubewerteten Orphan Drugs auf.
- Dennoch: Auch eine klar definierte zVT in einer Orphan-Indikation deutet nicht zwingend auf eine adäquate Therapieoption hin (etwa breite Zulassung oder rein symptomatische Therapie).

Zusammensetzung des Komparators nach Orphan Status



Abk.: EBV/PV: Erstattungsbeitragsverhandlungen / Preisverhandlungen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGB: Sozialgesetzbuch; ZN: Zusatznutzen; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

DISKUSSION

Arzneimittel für Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen stellen Hersteller und HTA-Behörden vor unterschiedliche Herausforderungen. „Bewertungsprivilegien“ verbessern den Zugang zu in der Entwicklung sehr anspruchsvollen und dringend benötigten Therapien für seltene Erkrankungen. Gleichzeitig muss die evidenzbasierte Medizin vorsichtig mit jeglichen Sonderstellungen sein:

- Trotz der offensichtlichen Hürden im Bereich der seltenen Erkrankungen wird in Deutschland jedoch **häufig hochwertige Evidenz für Orphan Drugs** eingereicht: In etwa 70 % der Orphan Ersteinreichungen wird mind. eine RCT vorgelegt. Der Trend ist dabei nachvollziehbar: **Je kleiner die Populationsgröße, desto weniger RCTs werden eingereicht.**
- Das System scheint zu funktionieren: In den **Verhandlungen des Erstattungsbeitrags werden Populationsgröße und Evidenzqualität augenscheinlich gewürdigt.** Innerhalb eines klaren Rahmens ist die Möglichkeit zur individuellen Auslegung und Berücksichtigung einer Sondersituation am Verhandlungstisch wichtig, denn beide Seiten haben dasselbe Ziel: Zugang zu effektiven Therapien für alle Betroffenen.
- Der **Einfluss der GKV-FinStG** seit Ende 2022 ist aufgrund der Kürze der Zeit **noch nicht abzusehen.** Bisher hat kein Arzneimittel das AMNOG-Verfahren nach dem Inkrafttreten vollständig durchlaufen. Auch die Verfahren nach Überschreiten der 30 Mio. € Umsatzschwelle laufen noch.

Fazit: Auf Basis aller durchgeführten Analysen erscheinen **weitergehende Einschränkungen der Orphan-Privilegien in der AMNOG-Nutzenbewertung nicht angebracht.**

Unser **AMNOG Orphan Tracker** erfasst zweimonatlich die wichtigsten Änderungen aller Orphan-Verfahren im und nach dem AMNOG und stellt diese übersichtlich zusammen.

In unserer **Podcast-Reihe „Der Profcast - Seltene Erkrankungen und ihre Therapien“** wird den besonderen Umständen von Patienten mit seltenen Erkrankungen, der damit in Zusammenhang stehenden Medizin und den Herausforderungen für Forschung, Entwicklung, Ökonomie und Erstattung Rechnung getragen werden.

Alle Analysen wurden mit unserer unternehmenseigenen **MAIS (Market Access Intelligence System)-Datenbank** durchgeführt, welche relevante Informationen aus dem Dossier, der Nutzenbewertung des IQWiG oder des G-BA, dem Beschluss und den Tragenden Gründen des G-BA, einem (eventuellen) Schiedsspruch sowie der Lauer-Taxe erfasst und kombinatorisch auswertbar macht. Die Datenstruktur sowie die erweiterte Suche in der MAIS-Datenbank schaffen die Verbindung zwischen Inhalten des AMNOG-Verfahrens und der Preis- bzw. Rabattentwicklung der Arzneimittel.

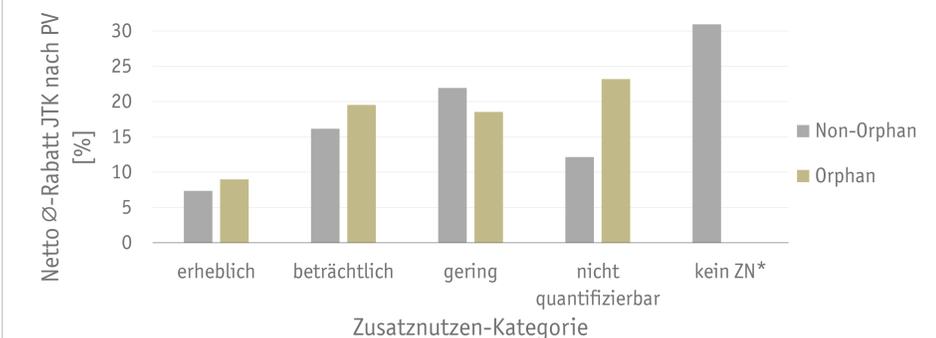
METHODEN

Die Nutzenbewertungen und zugehörige Entwicklung der Jahrestherapiekosten aller Orphan und Non-Orphan Drugs seit der Etablierung des AMNOG im Jahr 2011 bis Juli 2023 wurden in Hinblick auf die maßgeblichen bewertungsrelevanten Charakteristika untersucht, u.a. die Qualität der eingereichten Evidenz, die Größe der Population, die Bewertung des Zusatznutzens und das Ergebnis der Preisverhandlungen. Alle Analysen wurden durch Kombination öffentlich zugänglicher Daten (Website des G-BA, LAUER-TAXE®, ...) mit Hilfe unserer proprietären MAIS (Market Access Intelligence System)-Datenbank durchgeführt.

Der verhandelte Rabatt ist innerhalb der meisten Zusatznutzen-Kategorien vergleichbar – eine Korrelation mit dem Zusatznutzen lässt sich erkennen.

- Der verhandelte Rabatt nach ZN ist zwischen Orphan und Non-Orphan Drugs in den Kategorien „erheblich“, „beträchtlich“ und „gering“ vergleichbar.
- Ein besserer ZN korreliert im Allgemeinen mit einem besseren Rabatt. Die Einzelfallbetrachtung ist allerdings zwingend notwendig.
- Die Kategorie „nicht quantifizierbar“ hat für Non-Orphan Drugs einen ausgeprägteren Interpretationsspielraum hinsichtlich des Rabatts.

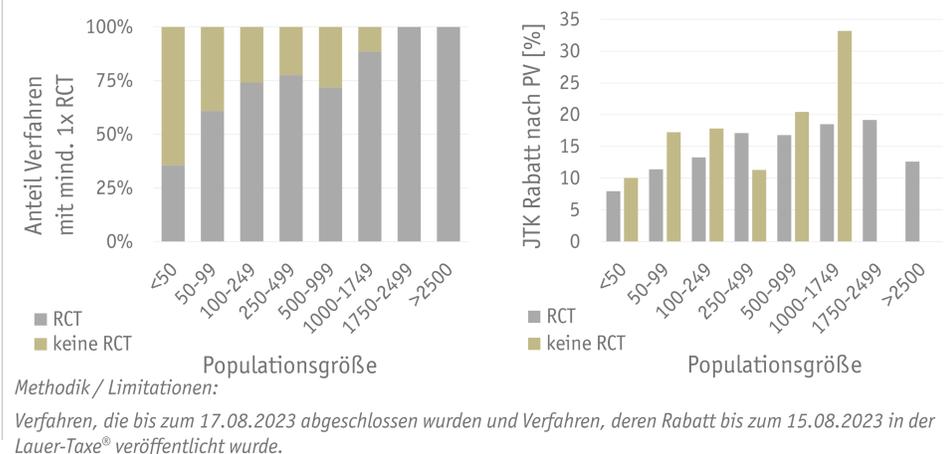
Verhandelter Rabatt nach Orphan-Status & ZN



Auch bei geringen Patientenzahlen wird häufig hochwertige Evidenz vorgelegt – und in der Preisverhandlung gewürdigt.

- Je geringer die Patientenzahlen, desto schwieriger ist eine RCT durchzuführen.
- Wird bei einem Orphan Drug eine RCT vorgelegt, so wird diese in 73 % der Fälle auch vom G-BA herangezogen – bei Non-Orphan Verfahren nur in 40 % der Fälle.
- Geringe Patientenzahlen scheinen bei der Preisverhandlung mit niedrigeren Rabatten gewürdigt zu werden – trotz potenziell niedrigerer Qualität der Evidenz.

Einfluss Populationsgröße auf Evidenzqualität & Rabatt



Orphan vs. Non-Orphan Drugs in Deutschland – Ist in der Nutzenbewertung wirklich Anpassungsbedarf?



Dr. rer. nat. Ingo Hantke, Steven Krüger, Univ.-Prof. Dr. med. Matthias P. Schönemark
SKC Beratungsgesellschaft mbH

Posterpräsentation zur Nationalen Konferenz zu Seltenen Erkrankungen NAKSE 2023, 28.-29.09.2023, Berlin

HINTERGRUND & FRAGESTELLUNG

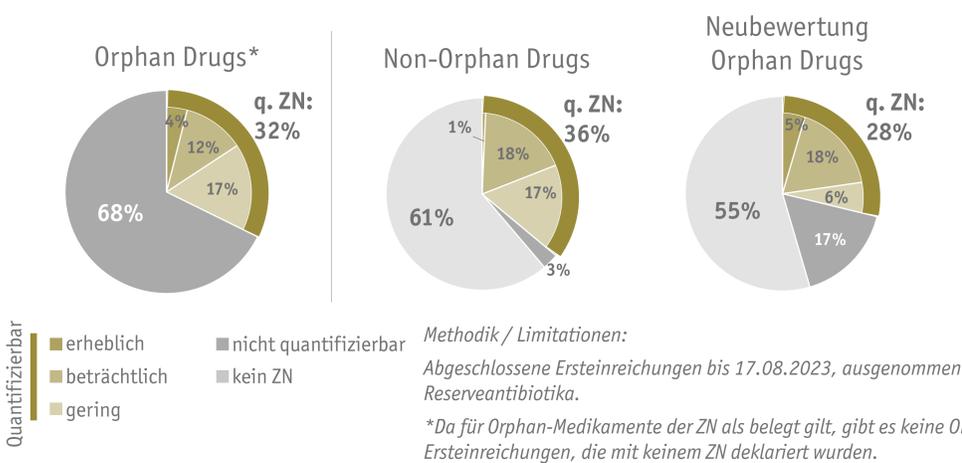
Weltweit leiden ca. 300 Mio Menschen an einer von schätzungsweise 8000 seltenen Erkrankungen. Aufgrund der geringen Inzidenz und Prävalenz ist die Entwicklung von Therapien und insbesondere die Generierung hochwertiger Evidenz jedoch deutlich erschwert. In Deutschland genießen Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs, OD) bei der Nutzenbewertung (§ 35a SGB V) daher gewisse Privilegien. Diese begründete Sonderstellung wird allerdings zunehmend infrage gestellt und wurde zuletzt im November 2022 durch das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz weiter eingeschränkt. Diese Analyse soll auf Basis eines umfassenden Vergleichs zwischen OD und Non-Orphan Verfahren Aufschluss darüber geben, wie gut bzw. vorteilhaft OD tatsächlich im deutschen AMNOG-System aufgestellt sind, und ob demnach weitere Einschränkungen der OD-Privilegien angebracht erscheinen.

ERGEBNISSE

Orphan und Non-Orphan Drugs werden vergleichbar häufig mit einem quantifizierbaren Zusatznutzen bewertet.

- Ein quantifizierbarer ZN deutet auf eine bessere Evidenzbasis der eingereichten Daten hin.
- In 61 % der Ersteinreichungen bei Non-Orphan Drugs sieht der G-BA keinen ZN, bei Neubewertungen (ohne garantierten ZN) von Orphan Drugs bei 55 %.
- In etwa 85 % der Non-Orphan Verfahren wird der vom pU beanspruchte Zusatznutzen im Dossier vom G-BA nicht bestätigt. Bei Orphan Drugs liegt dieser Anteil bei 75 %.

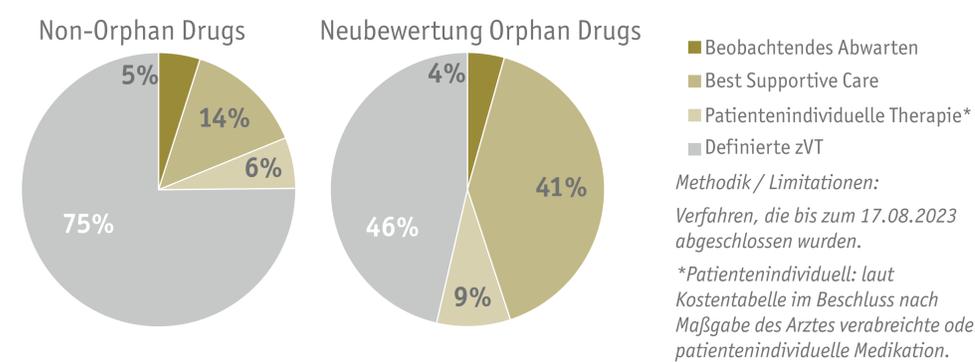
Zusatznutzenbewertung nach Orphan-Status



In etwa der Hälfte aller Orphan Neubewertungen gibt es keine spezifisch definierte Therapieoption als Komparator.

- Der G-BA definiert die für den pU geltende zVT. Formal erhalten Orphan Drugs diese zVT erst in einer Neubewertung nach Überschreiten der >30/50 Mio € Umsatzschwelle.
- Ist keine spezifische Therapie im Anwendungsgebiet zugelassen oder anderweitig verfügbar (etwa Off-Label Use), wird die zVT je nach Situation mit bestmöglich unterstützenden Behandlungsmaßnahmen („Best Supportive Care“) oder in seltenen Fällen mit beobachtendem Abwarten definiert. Dies tritt in etwa der Hälfte der Fälle der neubewerteten Orphan Drugs auf.
- Dennoch: Auch eine klar definierte zVT in einer Orphan-Indikation deutet nicht zwingend auf eine adäquate Therapieoption hin (etwa breite Zulassung oder rein symptomatische Therapie).

Zusammensetzung des Komparators nach Orphan Status



Abk.: EBV/PV: Erstattungsbetragsverhandlungen / Preisverhandlungen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGB: Sozialgesetzbuch; ZN: Zusatznutzen; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

DISKUSSION

Arzneimittel für Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen stellen Hersteller und HTA-Behörden vor unterschiedliche Herausforderungen. „Bewertungsprivilegien“ verbessern den Zugang zu in der Entwicklung sehr anspruchsvollen und dringend benötigten Therapien für seltene Erkrankungen. Gleichzeitig muss die evidenzbasierte Medizin vorsichtig mit jeglichen Sonderstellungen sein:

- Trotz der offensichtlichen Hürden im Bereich der seltenen Erkrankungen wird in Deutschland jedoch **häufig hochwertige Evidenz für Orphan Drugs** eingereicht: In etwa 70 % der Orphan Ersteinreichungen wird mind. eine RCT vorgelegt. Der Trend ist dabei nachvollziehbar: **Je kleiner die Populationsgröße, desto weniger RCTs werden eingereicht.**
- Das System scheint zu funktionieren: In den **Verhandlungen des Erstattungsbetrags werden Populationsgröße und Evidenzqualität augenscheinlich gewürdigt.** Innerhalb eines klaren Rahmens ist die Möglichkeit zur individuellen Auslegung und Berücksichtigung einer Sondersituation am Verhandlungstisch wichtig, denn beide Seiten haben dasselbe Ziel: Zugang zu effektiven Therapien für alle Betroffenen.
- Der **Einfluss der GKV-FinStG** seit Ende 2022 ist aufgrund der Kürze der Zeit **noch nicht abzusehen.** Bisher hat kein Arzneimittel das AMNOG-Verfahren nach dem Inkrafttreten vollständig durchlaufen. Auch die Verfahren nach Überschreiten der 30 Mio. € Umsatzschwelle laufen noch.

Fazit: Auf Basis aller durchgeführten Analysen erscheinen **weitergehende Einschränkungen der Orphan-Privilegien in der AMNOG-Nutzenbewertung nicht angebracht.**

Unser **AMNOG Orphan Tracker** erfasst zweimonatlich die wichtigsten Änderungen aller Orphan-Verfahren im und nach dem AMNOG und stellt diese übersichtlich zusammen.



In unserer **Podcast-Reihe „Der Profcast - Seltene Erkrankungen und ihre Therapien“** wird den besonderen Umständen von Patienten mit seltenen Erkrankungen, der damit in Zusammenhang stehenden Medizin und den Herausforderungen für Forschung, Entwicklung, Ökonomie und Erstattung Rechnung getragen werden.

Alle Analysen wurden mit unserer unternehmenseigenen **MAIS (Market Access Intelligence System)-Datenbank** durchgeführt, welche relevante Informationen aus dem Dossier, der Nutzenbewertung des IQWiG oder des G-BA, dem Beschluss und den Tragenden Gründen des G-BA, einem (eventuellen) Schiedsspruch sowie der Lauer-Taxe erfasst und kombinatorisch auswertbar macht. Die Datenstruktur sowie die erweiterte Suche in der MAIS-Datenbank schaffen die Verbindung zwischen Inhalten des AMNOG-Verfahrens und der Preis- bzw. Rabattentwicklung der Arzneimittel.



schönemark
kielhorn
collegen

SKC Beratungsgesellschaft mbH | Hannover | www.sk-consulting.de | Fon: +49 511 64 68 14-0 | E-mail: hantke@skc-beratung.de

We are the market access special forces.



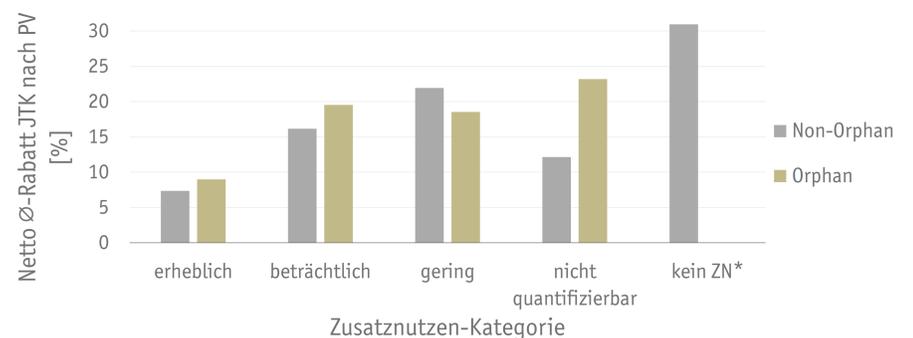
METHODEN

Die Nutzenbewertungen und zugehörige Entwicklung der Jahrestherapiekosten aller Orphan und Non-Orphan Drugs seit der Etablierung des AMNOG im Jahr 2011 bis Juli 2023 wurden in Hinblick auf die maßgeblichen bewertungsrelevanten Charakteristika untersucht, u.a. die Qualität der eingereichten Evidenz, die Größe der Population, die Bewertung des Zusatznutzens und das Ergebnis der Preisverhandlungen. Alle Analysen wurden durch Kombination öffentlich zugänglicher Daten (Website des G-BA, LAUER-TAXE®, ...) mit Hilfe unserer proprietären MAIS (Market Access Intelligence System)-Datenbank durchgeführt.

Der verhandelte Rabatt ist innerhalb der meisten Zusatznutzen-Kategorien vergleichbar – eine Korrelation mit dem Zusatznutzen lässt sich erkennen.

- Der verhandelte Rabatt nach ZN ist zwischen Orphan und Non-Orphan Drugs in den Kategorien „erheblich“, „beträchtlich“ und „gering“ vergleichbar.
- Ein besserer ZN korreliert im Allgemeinen mit einem besseren Rabatt. Die Einzelfallbetrachtung ist allerdings zwingend notwendig.
- Die Kategorie „nicht quantifizierbar“ hat für Non-Orphan Drugs einen ausgeprägteren Interpretationsspielraum hinsichtlich des Rabatts.

Verhandelter Rabatt nach Orphan-Status & ZN



Auch bei geringen Patientenzahlen wird häufig hochwertige Evidenz vorgelegt – und in der Preisverhandlung gewürdigt.

- Je geringer die Patientenzahlen, desto schwieriger ist eine RCT durchzuführen.
- Wird bei einem Orphan Drug eine RCT vorgelegt, so wird diese in 73 % der Fälle auch vom G-BA herangezogen – bei Non-Orphan Verfahren nur in 40 % der Fälle.
- Geringe Patientenzahlen scheinen bei der Preisverhandlung mit niedrigeren Rabatten gewürdigt zu werden – trotz potenziell niedrigerer Qualität der Evidenz.

Einfluss Populationsgröße auf Evidenzqualität & Rabatt

