



Spotlight Pharma Market

Marktzugangs- monitoring

Ausgabe | 01.24

vfa. Die forschenden
Pharma-Unternehmen

Einleitung

Eine schnelle Verfügbarkeit innovativer Arzneimittel ist ein Qualitätsmerkmal einer guten Patientenversorgung. Bei diesem Indikator schnitt Deutschland bislang im europäischen Vergleich sehr gut ab. Gemessen wird dies mit der Dauer zwischen der Zulassung des Arzneimittels bei der europäischen Zulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) und dem Markteintritt. Der Europäische Pharmaverband (EFPIA) sieht Deutschland hier mit 47 Tagen auf dem ersten Platz in Europa – zumindest für den Zeitraum 2018 – 2021.¹

Diese Situation ist keine Selbstverständlichkeit. Neue Regeln bei der Zulassung oder der Erstattung innovativer Arzneimittel können die Situation verändern, wie die Diskussion um das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz (GKV-FinStG) und die Revision des EU-Arzneimittelrechts (EU-Pharmapaket) in den letzten zwei Jahren gezeigt hat.

In diesem Report werden wichtige Kennzahlen präsentiert, um mögliche Veränderungen beim Zugang zu Arzneimittelinnovationen zu monitorieren. Folgende Indikatoren werden näher beleuchtet:

- **AMNOG-Marktrücknahmen**
- **Time-to-Market**
- **Verfügbarkeitsquote**
- **Zulassungslücke**
- **Innovationsrückstand**

Diese Indikatoren bieten ein analytisches Grundgerüst für die Erfassung des aktuellen Zugangs von Patient:innen zu Arzneimittelinnovationen in Deutschland, das weiter ausgebaut werden kann.

¹ IQVIA 2023, EFPIA Patients W.A.I.T Indicator 2022 Survey

AMNOG-Marktrücknahmen

Definition

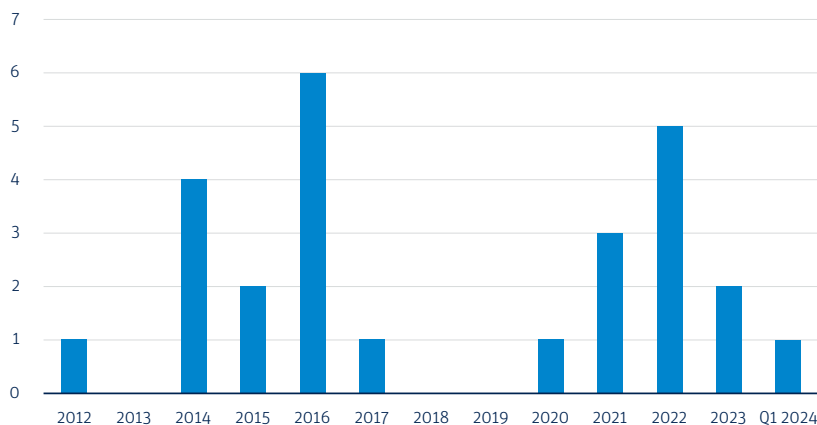
Die Kennziffer „AMNOG-Marktrücknahmen“ beschreibt die Häufigkeit der Entscheidungen pharmazeutischer Unternehmen, ein Arzneimittel in Folge eines AMNOG-Verfahrens nicht weiter in Deutschland zu vertreiben.

Erläuterung

In diesen Fällen ist mit der Markteinführung zunächst das AMNOG-Verfahren gestartet worden; nach dem Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA oder nach ergebnisloser Erstattungsbetragsverhandlung mit dem GKV-Spitzenverband wurde das Arzneimittel dann aber vom Markt genommen (über die „Opt out“- oder „Außer Vertrieb“-Regelung). Um den längerfristigen Trend abzubilden, sind temporäre Marktrücknahmen nicht Teil dieser Analyse, auch wenn sie vorübergehend Auswirkungen auf die Versorgung haben. Ausgenommen sind zudem Marktrücknahmen, die auf eine zurückgezogene Zulassung oder eine Beendigung der Vertriebsaktivität in der EU zurückzuführen sind, da hier kein relevanter Einfluss des nationalen Erstattungssystems angenommen werden kann.

In Abbildung 1 sind die Marktrücknahmen seit 2012 dargestellt, bei denen ein zeitlicher und inhaltlicher Zusammenhang mit der Nutzenbewertung besteht. Es zeigt sich, dass nach 2016 durch eine Flexibilisierung der Verhandlungskriterien für den Erstattungsbetrag (sogenannte „Soll-Regelung“) die Anzahl der Marktrücknahmen mit AMNOG-Bezug deutlich zurückgegangen ist und sich zunächst stabilisiert hat. Die 2022 mit dem GKV-FinStG eingeführten „Leitplanken“ gehen mit deutlich starrereren Vorgaben für die Erstattungsbetragsverhandlungen einher. Aktuell zeigt sich in der Statistik noch kein steigender Trend. Dennoch bleibt die Problematik virulent, wie im letzten Jahr unter anderem die AMNOG-bedingten Marktrücknahmen von Capmatinib gegen das Bronchialkarzinom sowie von Spesolimab gegen generalisierte pustulöse Psoriasis zeigen. Auch im ersten Quartal 2024 gab es bereits eine erste Marktrücknahme. Zudem ist die Entwicklung bei den Nicht-Einführungsentscheidungen mitzuuntersuchen, um ein breiteres Bild zu bekommen (siehe folgende Abschnitte). Möglicherweise werden Arzneimittelinnovationen vermehrt verzögert oder gar nicht mehr in Deutschland eingeführt, um eine potenzielle Marktrücknahme zu vermeiden.

Abbildung 1: Marktrücknahmen mit AMNOG-Bezug seit 2012



Quelle: vfa, basierend auf Lauer-Taxe (Stand 31.03.2024), Vgl. Tabelle 1 im Anhang

Time-to-Market

Definition

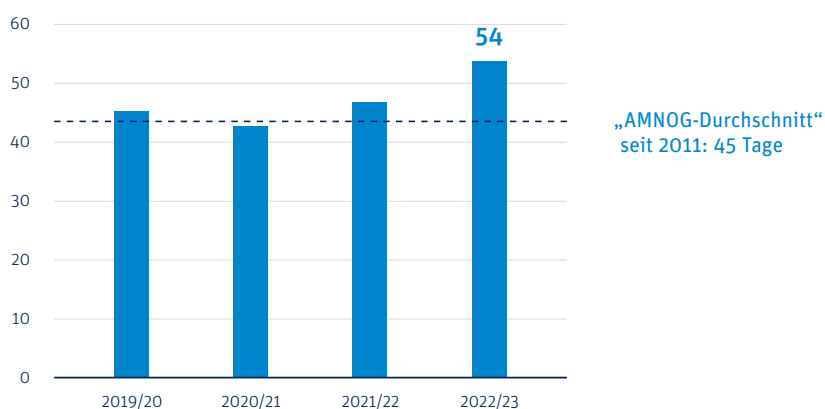
Die Kennziffer „Time-to-Market“ beschreibt die Dauer von der Arzneimittelzulassung durch die europäische Arzneimittelagentur (EMA) bis zum Markteintritt in Deutschland.

Erläuterung

Der Indikator zeigt, wie schnell Patient:innen Zugang zu Arzneimittelinnovationen haben. Dabei wird, wie in solchen Analysen üblich, der mediane Wert berechnet, um die Statistik nicht durch Extremwerte zu verzerren. Das bedeutet zugleich, dass mögliche „Ausreißer“ weniger gut abgebildet sind. Zudem gehen Arzneimittel, die zugelassen sind und bereits oberhalb des Medians liegen, aber bisher nicht eingeführt wurden, noch nicht in diese Auswertung ein. Auf die kurze Distanz wird das mögliche Wartezeit-Problem daher statistisch unterschätzt.

Zuletzt hat die Dauer von der Zulassung bis zum Markteintritt in Deutschland zugenommen. Seit Inkrafttreten des AMNOG lag diese im Median bei 45 Tagen.² Abbildung 2 zeigt, dass der Wert für den Zeitraum Juli 2022 bis Juni 2023 bereits bei 54 Tagen liegt, dies entspricht einer Erhöhung um 20 Prozent. Aktuellere Datenschnitte sind hier noch nicht sinnvoll, da es sonst aufgrund ausbleibender verzögerter Markteintritte zu Verzerrungen kommt und eine plausible Ableitung nicht möglich ist. In der beschriebenen Kohorte wurden zwei Arzneimittel mit über einem Jahr Verspätung auf den Markt gebracht. Zudem stehen weiterhin Markteintritte bereits in der EU zugelassener Arzneimittel aus, die den Wert von 54 Tagen noch steigen lassen könnten. Die Gründe für diese Entwicklung lassen sich aus dieser Statistik nicht ableiten und bedürfen einer eigenständigen Analyse. Veränderte Erstattungsbedingungen können in jedem Fall ein maßgeblicher Grund sein, warum „Launches“ in Deutschland zuletzt vermehrt verschoben werden.

Abbildung 2: Anzahl der Tage der jeweils zwischen Juli und Juni (Folgejahr) zugelassenen Arzneimittel bis zu ihrem Markteintritt



Quelle: vfa, basierend auf EMA, Lauer-Taxe (Stand 01.03.2024)

² Anmerkung: Etwa 40 % der in Deutschland eingeführten Arzneimittel kamen bereits innerhalb der ersten 40 Tage nach Zulassung auf den Markt. Der frühe Marktzugang muss künftig auch vor dem Hintergrund des EU-HTA monitoriert werden, da es hier zu Verzögerungen kommen kann.

Verfügbarkeitsquote

Definition

Die Kennziffer „Verfügbarkeitsquote“ beschreibt den Anteil der in Deutschland auf den Markt gebrachten und befindlichen Arzneimittel gemessen an den Erstzulassungen in einem definierten Zeitraum und zu einem bestimmten Stichtag.

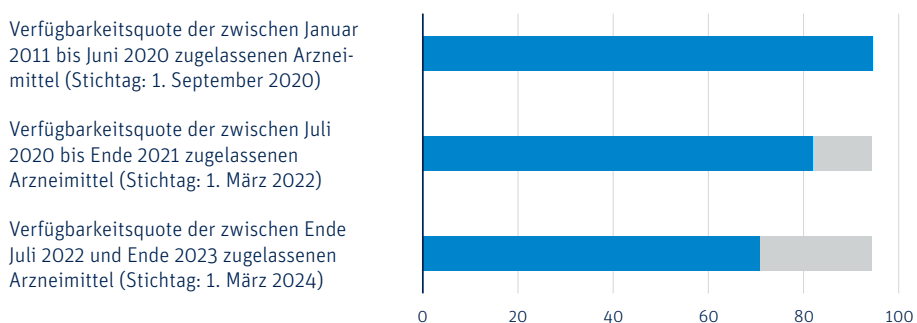
Erläuterung

Der Indikator dient als ein Maß für die Breite des Zugangs zu neuen Arzneimitteln. Limitierend bei diesem Indikator ist allerdings, dass alle Arzneimittel bzw. Indikationserweiterungen, für die keine europäische Zulassung beantragt wird, erst gar nicht erfasst werden. Bereits auf der Zulassungsebene kann sich aber eine (wachsende oder abnehmende) Verfügbarkeitslücke zeigen – dies bedarf einer ergänzenden Analyse.

Verfügbarkeitslücken ergeben sich im Patentmarkt, wenn ein patentgeschütztes Arzneimittel in Deutschland vom Markt genommen oder gar nicht eingeführt wird. Zuletzt wurden beispielsweise die Wirkstoffkombination aus Nivolumab und Relatlimab beim Melanom sowie Lenacapavir gegen HIV nicht eingeführt.

Etwa eines von zehn Arzneimitteln, die bei der europäischen Zulassungsbehörde EMA zugelassen wurden, ist seit 2011 nicht in Deutschland eingeführt worden oder nicht mehr verfügbar. Es stellt sich die Frage, ob sich an der daraus resultierenden sehr guten Verfügbarkeitsquote von mehr als 90 % in jüngster Zeit etwas verändert hat. Seit Juli 2022 bis Ende 2023 sind von 55 zugelassenen Arzneimitteln bis zum 1. März diesen Jahres 39 neue Medikamente in Deutschland eingeführt worden und im Markt verblieben, dies entspricht einer Verfügbarkeitsquote von 70,9 %. Dieser Wert kann sich im Zeitverlauf noch steigern. Im analogen Zeitraum von Juli 2020 bis Ende 2021 sind bei einer vergleichbaren Anzahl an Zulassungen (56 Arzneimittel) zum vergleichbaren Stichtag (1. März 2022) jedoch 46 dieser Arzneimittel in Deutschland eingeführt gewesen – was einer Verfügbarkeitsquote von 82,1 % entspricht. Diese Diskrepanz ist ein erstes Indiz für eine schlechtere Verfügbarkeit von Arzneimittelinnovationen in Deutschland. Auch wenn die Verfügbarkeitsquote noch steigen sollte, würde dies mit einem erhöhten „Time-to-Market“ (siehe Abschnitt oben) einhergehen, was wiederum den Schluss eines späteren Zugangs zu neuen Arzneimitteln induziert.

Abbildung 3: Verfügbarkeitsquote im Vergleich zum Referenzzeitraum
in Prozent



Quelle: vfa, basierend auf EMA, Lauer-Taxe (Stand 01.03.2024)

Zulassungslücke

Definition

Die Kennziffer „Zulassungslücke“ beschreibt in einem definierten Zeitraum den Anteil der Arzneimittel, die in den USA von der dortigen Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) zugelassen wurden, jedoch keine Zulassung in der EU haben.

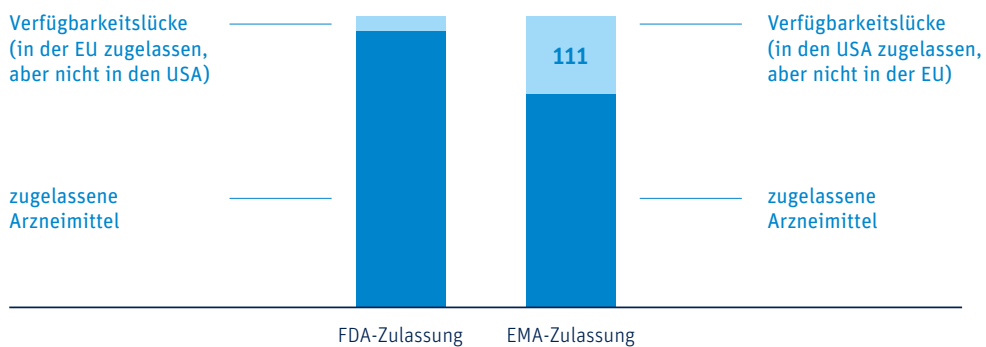
Erläuterung

Der Indikator kann als Maß des Zugangs zu Arzneimittelinnovationen auf EU-Ebene dienen. Er kann zudem erste Anhaltspunkte für einen möglichen Innovationsrückstand liefern (siehe nächster Abschnitt), beziffert aber zunächst rein quantitativ Unterschiede zwischen der EU und den USA. Über den tatsächlichen Zugang von EU-Bürgern zu den zugelassenen Arzneimitteln lassen sich hiermit keine Aussagen treffen, dafür bedarf es einer weitergehenden Untersuchung des Zugangs je nach Nationalstaat.

Es zeigt sich im Vergleich zum europäischen Ausland insgesamt eine gute und schnelle Verfügbarkeit von Arzneimittelinnovationen in Deutschland – zumindest bislang. Eine Limitation dieser Vergleiche liegt jedoch darin, dass lediglich Arzneimittel mit europäischer Zulassung betrachtet werden. Wird der Blick erweitert, zeigt sich, dass knapp jedes vierte Arzneimittel, welches zwischen 2014 und August 2023 in den USA von der FDA positiv beschieden wurde, in der EU nicht zugelassen ist. Dies belegt die Auswertung von IQVIA in Abb. 4. Aufgrund der Größe und Bedeutung des deutschen Marktes kann es dazu kommen, dass Zulassungen oder Zulassungserweiterungen bei der europäischen Zulassungsbehörde EMA nicht mehr angestrebt werden, wenn eine Zulassung ein zu großes Preisrisiko für Deutschland bedeuten würde und sich die negativen Effekte durch die internationale Preisreferenzierung auf andere Märkte übertragen würden. Eine Vergrößerung der aufgezeigten Lücke zwischen der EU und den USA auf Zulassungsebene kann perspektivisch daraus resultieren. Aktuell lassen sich jedoch noch keine Trends zeigen.

Abbildung 4: Verfügbarkeitslücke auf Zulassungsebene

Anzahl der zugelassenen Produkte



Quelle: IQVIA New Active Substance Database (Q1 2023), FDA- und EMA-Webseite (Zugriff am 25. August 2023)

Innovationsrückstand

Definition

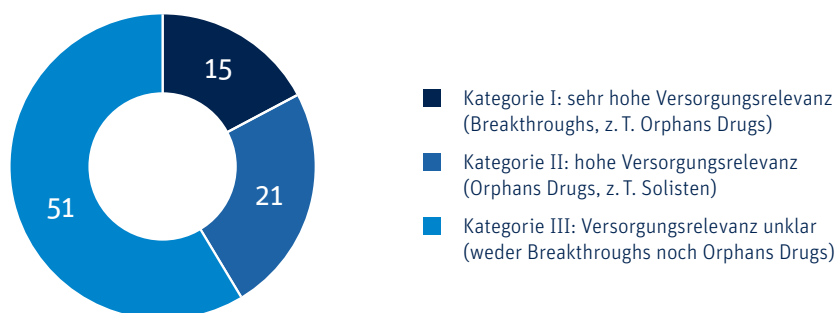
Die Kennziffer „Innovationsrückstand“ beschreibt die Zahl der Arzneimittel, die von der FDA als besonders relevant für die Versorgung eingestuft wurden, in der EU aber aktuell nicht zugelassen sind und für die Versorgung von Patient:innen nicht zur Verfügung stehen.

Erläuterung

Als besonders relevant werden hier die von der Zulassungsbehörde als therapeutische Durchbrüche und als Orphan Drugs, Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen, eingestuft Medikamente klassifiziert. Dies ist lediglich eine Annäherung; auch Arzneimittel, die keines dieser beiden Kriterien erfüllen, können versorgungsrelevant sein. Die Versorgungslücke wird also nur ansatzweise abgeschätzt.

Im Folgenden wird der Innovationsrückstand zwischen Europa und den USA näher analysiert, um mögliche Versorgungslücken zu identifizieren. Nach Sichtung der FDA-Zulassungen zwischen 2015 – 2023 werden 110 in den USA zugelassene Arzneimittel mit neuem Wirkstoff erfasst, die nicht in der EU zugelassen sind. 17 davon befinden sich derzeit im Zulassungsverfahren (Stand 01.03.2024). Weitere 8 sind von der EMA entweder abgelehnt oder der Zulassungsantrag ist vom pharmazeutischen Unternehmer zurückgezogen worden. Damit verbleibt eine Differenz von 85 Arzneimitteln zwischen FDA und EMA. Es zeigt sich, dass z. B. in den letzten Jahren in den USA 15 Arzneimittel mit Breakthrough-Status³ zugelassen wurden, die in der EU bislang nicht zugelassen sind und sich auch nicht im Zulassungsverfahren befinden. Die im Anhang in Tabelle 2 beispielhaft aufgeführten Erkrankungen sind durch die gezeigte Zulassungslücke in den USA besser behandelbar als in Europa. Die hier dargelegte Analyse kann jedoch nur erste Anhaltspunkte für einen Innovationsrückstand liefern. Weitere Untersuchungen, beispielweise durch Sichtungen internationaler HTA-Berichte und medizinischer Leitlinien zu den Arzneimitteln der Kategorie III (siehe Abbildung 5), könnten hier wertvolle Informationen liefern.

Abbildung 5: Versorgungslücke in EU vs. USA (2015 – 2023)



Quelle: vfa, basierend auf FDA und EMA

³ Mit Einführung des „Food and Drug Administration Safety and Innovation Act“ (FDASIA) im Juli 2012 können in den USA Wirkstoffe in Entwicklung, die schwere Krankheiten bekämpfen sowie eine erheblich verbesserte Wirksamkeit im Vergleich zu bereits existierenden Therapien erwarten lassen, einen Breakthrough Therapy Status erhalten.

Anhang

Tabelle 1: Marktrücknahmen mit AMNOG-Bezug

Wirkstoff	Handelsname	Jahr Marktrücknahme
Linagliptin	Trajenta	2012
Bromfenac	Yellox	2014
Canagliflozin	Invokana	2014
Lixisenatid	Lyxumia	2014
Lomitapid	Lojuxta	2014
Canagliflozin/Metformin	Vokanamet	2015
Lurasidon	Latuda	2015
Ataluren	Translarna	2016
Empagliflozin/Metformin	Synjardy	2016
Gaxilose	LacTest	2016
Insulin degludec/Liraglutid	Xultophy	2016
Regorafenib	Stivarga	2016
Vortioxetin	Brintellix	2016
Ospemifen	Senshio	2017
Cenegermis	Oxervate	2020
Alpelisib	Piqray	2021
Baloxavir marboxil	Xofluza	2021
Vigabatrin	Kigabeq	2021
Amikacinsulfat (liposomal)	Arikayce liposomal	2022
Amivantamab	Rybrevant	2022
Duvelisib	Copiktra	2022
Icosapent-Ethyl	Vazkepa	2022
Lusutrombopag	Mulpleo	2022
Capmatinib	Tabrecta	2023
Spesolimab	Spevigo	2023
Voclosporin	Lupkynis	2024

Quelle: vfa, basierend auf Lauer-Taxe (Stand 31.03.2024)

Tabelle 2: Übersicht versorgungsrelevanter FDA-Zulassungen ohne Zulassung in EU

Wirkstoff	FDA-Indikation (Zulassungsdatum)	Versorgungsrelevanz
Nirogacestat	Desmoid-Tumore (27.11.2023)	Breakthrough Therapie, Orphan Drug, Solist
Nedosiran	Hyperoxalurie Typ 1, primäre (29.09.2023)	Breakthrough Therapie, Orphan Drug, Solist
Belumosudil	Graft-versus-Host-Erkrankung, chronische (16.07.2021)	Breakthrough Therapie, Orphan Drug, in EU bisher nur Kortikosteroide und Ruxolitinib seit 2022
Trilaciclib	Abmilderung Chemotherapie-bedingter Myelosuppression bei kleinzelligem Lungenkrebs (12.02.2021)	Breakthrough Therapie
Ansuvimab	Ebola, Behandlung (21.12.2020)	Breakthrough Therapie, in EU sind zwei Impfungen zugelassen, keine Behandlung
Naxitamab	Neuroblastom, Hochrisikofälle, refraktär oder Rückfall (25.11.2020)	Breakthrough Therapie, Orphan Drug, in EU Dinutuximab zugelassen
Atoltivimab, Maftivimab, Odesivimab	Ebola, Behandlung (14.10.2020)	Breakthrough Therapie, in EU sind zwei Impfungen zugelassen, keine Behandlung
Teprotumumab	Endokrine Orbitopathie (21.01.2020)	Breakthrough Therapie, bestimmte Formen in Deutschland mit Kortikosteroiden behandelt, andere operativ oder gar nicht
Pexidartinib	Tenosynoviale Riesenzelltumore (02.08.2019)	Breakthrough Therapie, Orphan Drug, Solist
Brexanolon	Postpartale Depression (19.03.2019)	Breakthrough Therapie, Solist
Emapalumab-lzsgemapalumab	Hämophagozytischen Lymphohistiozytose, primäre (20.11.2018)	Breakthrough Therapie, Orphan Drug, in EU in frühen Phasen Immunsuppressiva u.ä., dann allogene HSZT
Valbenazin	Spätdyskinesien aufgrund von Neuroleptika-Behandlung (11.04.2017)	Breakthrough Therapie
Uridintriacetat	Hereditäre Orotazidurie (04.09.2015)	Breakthrough Therapie, Orphan Drug, Solist
Nadofaragen Firadenovec	Hochrisiko-muskelinvasiver Blasenrebs, der nicht auf BCG-Therapie anspricht (16.12.2022)	Breakthrough Therapie, Orphan Drug, Solist
Omibudicel	Hämatologische Malignome, vor geplanter Nabelschnurblut-Transplantation (17.04.2023)	Breakthrough Therapie
Deutetrabenazin	Chorea Huntington (03.04.2017)	Orphan Drug, Solist
Allogenes Thymusgewebe	DiGeorge-Syndrom (08.10.2021)	Orphan Drug, Solist
Pozelimab	CD55-Mangel mit Proteinverlust-Enteropathie (18.08.2023)	Orphan Drug, Solist
Trofinetide	Rett-Syndrom ab 2 Jahren (10.03.2023)	Orphan Drug, Solist
Pacritinib	Myelofibrose, primär oder sekundär mit mittlerem oder hohem Risiko (28.02.2022)	Orphan Drug
Viltolarsen	Duchenne Muskeldystrophie exon 53 (12.08.2020)	Orphan Drug, in EU nur symptomlindernde Kortikosteroide

Wirkstoff	FDA-Indikation (Zulassungsdatum)	Versorgungsrelevanz
Triheptanoin	Störung der Oxidation langkettiger Fettsäuren (30.06.2020)	Orphan Drug, Solist
Golodirsen	Duchenne Muskeldystrophie exon 53 (12.12.2019)	Orphan Drug, in EU nur symptomlindernde Kortikosteroide
Calaspargase pegol	Leukämie, akute lymphatische (20.12.2018)	Orphan Drug
Casimersen	Duchenne Muskeldystrophie exon 45 (25.02.2021)	Orphan Drug
Delandistrogen Moxeparvovec	Duchenne Muskeldystrophie (22.06.2023)	Orphan Drug
Edaravon	Amyotrophe Lateralsklerose (05.05.2017)	Orphan Drug
Elapegamase	ADA-SCID (05.10.2018)	Orphan Drug
Enasidenib	Leukämie, akute myeloische (01.08.2017)	Orphan Drug
Infigratinib	Cholangiokarzinom (28.05.2021)	Orphan Drug
Lovotibeglogen Autotemcel	Sichelzellerkrankung (08.12.2023)	Orphan Drug
Motixafortid	Multiple Myelom (08.09.2023)	Orphan Drug
Olutasidenib	Leukämie, akute myeloische mit IDH1-Mutation (01.12.2022)	Orphan Drug
Tafenoquin	Malaria (Plasmodium vivax) (20.07.2018)	Orphan Drug
Tazemetostat	Epithelioide Sarkome (23.01.2020)	Orphan Drug
Triclabendazol	Fascioliasis (13.02.2019)	Orphan Drug

Quelle: vfa, basierend auf FDA, EMA

Impressum

Die vorliegende Publikation ist ein Beitrag des
Verbands forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa).

Marktzugangsmoitoring, April 2024
Paul Bussilliat, Esther Theimer

Satz: Gerald Geffert

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.
Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
info@vfa.de
www.vfa.de