

ATSE-Stellungnahme zum Bericht des IQWiG zu der „Preis- und Kostenentwicklung von Orphan Drugs“

Juni 2024

Zusammenfassung

Die Arbeitsgemeinschaft Therapie Seltene Erkrankungen (ATSE) positioniert sich in dieser Stellungnahme zum Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bezüglich der „Preis- und Kostenentwicklung von Orphan Drugs“ vom 17. Januar 2024. In seinem Bericht schlägt das IQWiG vor, die etablierte Orphan Drug Regelung des AMNOG abzuschaffen und allen Orphan Drugs stattdessen einer regulären Nutzenbewertung zu unterziehen.

Das IQWiG argumentiert, dass Orphan Drugs durch eine reguläre Nutzenbewertung besser beurteilt werden könnten und sollten, da es keinen wissenschaftlichen Grund für eine „Sonderbehandlung“ gebe. Weiterhin postuliert das IQWiG, dass die Ergebnisse einer regulären Nutzenbewertung potenzielle Fehleinschätzungen des bisherigen Bewertungsverfahrens korrigieren könnten.

Die ATSE widerspricht diesen Thesen und argumentiert, dass der Ansatz des IQWiG **unrealistische Evidenzanforderungen** an Orphan Drugs stellt und dadurch die **Wahrscheinlichkeit von Bewertungsfehlern erhöht**, anstatt sie zu vermindern. Die **besonderen Herausforderungen bei der Evidenzgenerierung für Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen** erfordern unweigerlich eine angepasste **Bewertungsmethodik, die dem Umstand kleinster Patientengruppen gerecht wird**. Die **Orphan Drug Regelung im AMNOG ist somit keine „Privilegierung“ oder „Sonderregelung“**, sondern eine sachlich begründete Anerkennung des Zusatznutzens entsprechender Arzneimittel unter Berücksichtigung geltender EU-Gesetzgebung. Der Weg des IQWiG, einen methodischen „**one size fits all**“-Ansatz zu verfolgen, **ist für Orphan Drugs besonders ungeeignet** und kann zu falsch negativen Bewertungen führen.

In der Folge könnte eine Umsetzung der Empfehlungen des IQWiG zu Versorgungslücken bei seltenen Erkrankungen führen, da aufgrund der pauschalen Evidenzanforderung wie bei „Volkskrankheiten“, ihre Produkte aufgrund einer nicht nutzenadäquaten Preisbildung möglicherweise vom Markt nehmen könnten. Für diesen Bereich braucht es nicht mehr (Zugangs-)Hürden, sondern mehr Förderung: Die ATSE schlägt stattdessen vor, die **Umsatzgrenze wieder auf 50 Millionen Euro anzuheben** und die **Bewertungsmethodik des AMNOG für Orphan Drugs flexibler zu gestalten**, um eine bessere Versorgung von Patientinnen und Patienten sicherzustellen und therapeutische Innovation in diesem Bereich zu fördern.

Die ATSE betont mit dieser Stellungnahme, dass eine Abschaffung der Orphan Drug Regelung im AMNOG und die Einführung einer direkten, regulären Nutzenbewertung absolut nicht im Interesse der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen ist. Die ATSE fordert alternative Lösungen, um die Versorgungssituation zu verbessern und Innovation zu fördern.

Im ersten Teil dieser Stellungnahme wird zunächst die Argumentation des IQWiG skizziert, um im zweiten Teil die analytische Gegenposition der ATSE zu erläutern. Der Anhang enthält Beispiele, die die Argumentation der ATSE auch praktisch verständlich machen.

Hintergrund der ATSE-Stellungnahme

Der Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit dem Titel „Preis- und Kostenentwicklung von Orphan Drugs“ vom 17.01.2024 untersucht den Einfluss von Folgebewertungen von Orphan Drugs nach der Überschreitung der gesetzlichen Umsatzschwelle auf die Höhe der Erstattungsbeträge.

Aus der Analyse leitet das IQWiG die politische Forderung ab, dass alle Orphan Drugs eine reguläre Nutzenbewertung durchlaufen sollten. Faktisch würde damit die bewährte und erfolgreiche Orphan Drug Regelung des AMNOG abgeschafft werden, die dazu geführt hat, dass Deutschland europaweit die höchste und schnellste Verfügbarkeit von in der EU zugelassenen Orphan Drugs aufweist.

Die Grundlage der Analyse und der politischen Forderung des IQWiG bildet unter anderem ein früherer Rapid Report aus dem Jahr 2014 und ein Arbeitspapier von 2021. In beiden Papieren wird argumentiert, dass es keine wissenschaftliche Begründung für eine unterschiedliche Herangehensweise bei der Bewertung von medizinischen Interventionen für seltene und nicht seltene Erkrankungen gäbe^{1, 2}. Als Konsequenz aus dieser Argumentation fordert das IQWiG, den vermeintlichen „Sonderweg“ für Orphan Drugs im AMNOG zu beenden und eine reguläre Nutzenbewertung bei allen Orphan Drugs durchzuführen. Derzeit gilt für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bis zu einer jährlichen Umsatzgrenze von 30 Mio. € der medizinische Zusatznutzen im AMNOG durch die Zulassung als belegt.

Teil 1: Position und Argumentation des IQWiG

Nachfolgend wird insbesondere anhand von Originalzitaten die Position und Argumentation des IQWiG in Bezug auf die AMNOG-Nutzenbewertung von Orphan Drugs skizziert:

- **Laut des IQWiG wird der „echte“ Zusatznutzen von Orphan Drugs erst nach der regulären AMNOG-Bewertung festgestellt:**

„Es kann geschlussfolgert werden, dass das umfassende Ziel des AMNOG, den Preis eines Arzneimittels u. a. am Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auszurichten, erst mit einer zeitlichen Verzögerung durch die nachgelagerte reguläre Nutzenbewertung erreicht wird.“³ – IQWiG-Arbeitspapier (2024), S. 32

¹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024). *Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen*. Abgerufen am 25.03.2024 unter: https://www.iqwig.de/download/mb13-01_rapid-report_studien-bei-seltenen-erkrankungen.pdf

² IQWiG (2021). *Evidenz zu Orphan Drugs*. Abgerufen am 25.03.2024 unter: https://www.iqwig.de/download/ga21-01_evidenz-zu-orphan-drugs_arbeitspapier_v1-0.pdf

³ IQWiG (2024). *Preis- und Kostenentwicklung von Orphan Drugs*. Abgerufen am 25.03.2024 unter: https://www.iqwig.de/download/ga22-01_preisund-kostenentwicklung-von-orphan-drugs_arbeitspapier_v1-0.pdf

- **Das IQWiG sieht keinen wissenschaftlichen Grund, angepasste Evidenzanforderungen bei Orphan Drugs zu verlangen:**

„Unsere aktuelle Analyse belegt erneut, dass auch Orphan Drugs eine reguläre Nutzenbewertung durchlaufen können und sollten – und zwar alle“⁴ – Dr. med. Thomas Kaiser, Institutsleiter des IQWiG (Pressemitteilung 2024)

- **Die Ergebnisse werden als Korrektur von potenziellen Fehleinschätzungen eines „fiktiven“ Zusatznutzens durch die reguläre Nutzenbewertung interpretiert:**

„Mit den regulären Nutzenbewertungen kann durch die Benennung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie eine potenziell fehlerhafte Einschätzung eines „fiktiven“ Zusatznutzens durch die vorangegangene eingeschränkte Bewertung korrigiert werden. Hierzu zeigt die vorliegende Analyse, dass für die Fälle, in denen der Zusatznutzen nicht nachgewiesen werden kann, nochmalige Preissenkungen die Folge sind. Auf der anderen Seite resultieren Preissteigerungen im Falle eines nun höheren abgeleiteten Zusatznutzens.“² – IQWiG-Arbeitspapier (2024), S. 31

Teil 2: Analytische Gegenposition der ATSE

Die Thesen und Aussagen des IQWiG vermögen analytisch nicht zu überzeugen und sind zum Teil sachlich nicht zutreffend. Die Umsetzung der IQWiG-Forderungen würde bedenkliche Folgen für die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen haben.

Unrealistische Evidenzanforderungen an Orphan Drugs

Das IQWiG bewertet Arzneimittel in erster Linie nach einem methodischen „one size fits all“-Ansatz. Dieser zielt darauf ab, einen Zusatznutzen nur dann anzuerkennen, wenn dieser durch strikte und rigide, direkt-vergleichende Evidenz mittels Randomized Controlled Trials (RCTs) gestützt wird. Eine solche Vorgehensweise minimiert zwar den α -Fehler, also die Wahrscheinlichkeit, ein Arzneimittel ohne Zusatznutzen fälschlicherweise als nützlich zu bewerten. Allerdings erhöht sich damit auch die Wahrscheinlichkeit, eine Intervention mit Zusatznutzen als eine solche ohne belegten Zusatznutzen einzustufen (β -Fehler).

Die These des IQWiG, es gäbe keine wissenschaftliche Begründung für eine unterschiedliche Herangehensweise bei der Bewertung von Orphan Drugs, ist wissenschaftstheoretisch zweifelhaft⁵.

Bei der Bewertung von Arzneimitteln im AMNOG besteht ein Entscheidungsdilemma, auch „AMNOG-Dilemma“ genannt, welches sich wie folgt beschreiben lässt:

- Je höher die Anforderungen (Ergebnissicherheit) sind, die zum Nachweis eines Zusatznutzens verlangt werden, desto geringer wird die Wahrscheinlichkeit, ein Arzneimittel ohne Zusatznutzen fälschlicherweise als nützlich zu bewerten (Minimierung des α -Fehlers).

⁴ IQWiG (2024). *Das AMNOG wirkt... bei Orphan Drugs oft erst später*. Abgerufen am 25.03.2024 unter: https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_112512.html

⁵ Jäcker, A. (2020). Das AMNOG-Dilemma der Frühen Nutzenbewertung – Ökonomische Überlegungen zu strittigen Methodenfragen. *Recht und Politik im Gesundheitswesen*. Band 26. Heft 2.

- Andererseits erhöht sich mit dem Ausmaß der verlangten Anforderungen (Ergebnissicherheit) in der frühen Nutzenbewertung auch die Gefahr, eine Intervention mit Zusatznutzen als eine solche ohne belegten Zusatznutzen einzustufen (β -Fehler).

Ziel jeder Zusatznutzenbewertung sollte es sein, die Wahrscheinlichkeit, einen dieser beiden grundsätzlichen Fehler zu begehen, insgesamt zu minimieren. Dabei gilt es auch, die Folgen des jeweiligen Fehlers für die Patientinnen und Patienten in der konkreten Krankheitssituation zu berücksichtigen.

Da sich Krankheiten in ihrer Schwere unterscheiden, sollten sich – anders als vom IQWiG unterstellt – auch die bei der Zusatznutzenbewertung verlangten Anforderungen (Ergebnissicherheit) abhängig von der Krankheitssituation unterscheiden.

Orphan Drugs sind immer für Erkrankungen bestimmt, die lebensbedrohend sind oder zu einer chronischen Invalidität führen. Das Begehen eines β -Fehlers bei Orphan Drugs ist daher für Betroffene mit sehr negativen z.T. existenziellen Folgen verbunden. Es ist daher rational und im Patientinnen- und Patienteninteresse bei Orphan Drugs geringere Anforderungen (Ergebnissicherheit) zu verlangen, um einen Zusatznutzen anzuerkennen, als bei weniger schwerwiegenden Erkrankungen.

Hinzu kommt, dass sich gerade bei Orphan Drugs die Erhebung klinischer Daten meist deutlich von anderen Arzneimitteln unterscheidet, woraus sich natürliche Einschränkungen für die Datengenerierung ergeben. So ist aufgrund der geringen Patientinnen- und Patientenzahlen und der Schwere der Erkrankungen die Evidenzgenerierung in Form von RCTs bei vielen Orphan Drugs erheblich beeinträchtigt. Bei seltenen Erkrankungen sind die Patientinnen- und Patientenpopulationen klein, heterogen und oft räumlich weit verteilt, wodurch auch die Beteiligung von genügend Studienzentren erschwert wird.⁶

Eine kürzlich veröffentlichte Studie konnte aufzeigen, dass die Bestrebungen RCTs durchzuführen auch bei seltenen Erkrankungen grundsätzlich vorhanden sind.⁷ Allerdings zeigt die Studie auch, dass die Durchführung einer Studie im RCT- oder Nicht-RCT-Design mit der Häufigkeit der seltenen Erkrankung assoziiert ist. Mit anderen Worten: Je seltener die Erkrankung, desto schwieriger ist die Durchführung einer RCT. Zudem stoßen die Studien für seltene Erkrankungen häufig an ihre Grenzen: Vergleichsstudien in Indikationen, in denen keine Alternativtherapien zur Verfügung stehen, was bei zwei Dritteln der Fälle der Sachverhalt ist, können, falls überhaupt möglich, ausschließlich im Vergleich zur „Best Supportive Care“ durchgeführt werden. In besonders kleinen Patientenpopulationen stellt sich grundsätzlich die Frage der Aussagekraft der RCT-generierten Daten. Einerseits ist in den daraus resultierenden kleinen Studien trotz Randomisierung eine unbalancierte Verteilung potentieller Störfaktoren (sogenannte Confounder) nicht vermeidbar, was zu deutlichen Verzerrungen bei Endpunkten führen kann und andererseits erschwert die geringe Größe der Studienarme die Detektion von (insbesondere seltene und schwere) unerwünschten Ereignissen. Dieser Umstand führt dazu, dass der Zusatznutzen aufgrund der reduzierten Aussagekraft kleiner Studien abschließend nicht

⁶ Vom IQWiG werden ab und zu Beispiele öffentlich hervorgehoben, bei denen auch bei einem Orphan Drug oder in besonderen Therapiesituationen eine RCT durchgeführt wurde. Daraus wird dann der Schluss hergeleitet, dass RCTs generell bei Orphan Drugs möglich wären. Es ist jedoch unzulässig, von Einzelbeispielen, in denen es aus bestimmten Gründen möglich war, eine RCT aufzulegen, auf alle Fälle zu schließen. Generell gilt, dass bei vielen Orphan Drug die Durchführung von RCTs nicht möglich ist. Daran ändern auch Einzelfälle nichts, in denen dies anders war.

⁷ Müller, Fanter, Knierim (2023). *Analyse von Orphan-Drug-Verfahren in der frühen Nutzenbewertung: RCTs versus best-verfügbare vergleichende Evidenz*. Abgerufen am 22.05.2024 unter: <https://www.monitor-versorgungsforschung.de/abstract/analyse-von-orphan-drug-verfahren-in-der-fruehen-nutzenbewertung-rcts-versus-best-verfuegbare-vergleichende-evidenz/>

beurteilt werden konnte (siehe Beispiele im Anhang). Vor diesem Hintergrund sollte hinterfragt werden, ob andere Formen der Evidenzgenerierung den RCT vorzuziehen sind. Ethische Überlegungen sind ebenfalls von Bedeutung und können dazu führen, dass diese Art von Studien kaum realisierbar sind. Zum Beispiel wäre es ethisch problematisch, schwer erkrankten Patientinnen und Patienten im Kontrollarm einer vergleichenden Studie eine womöglich erstmalig verfügbare Therapie vorzuenthalten. Auch innerhalb der RCT-generierten Evidenz der Orphan Drug Verfahren, in denen die Wirkstoffe entweder als placebokontrollierte oder aktivkontrollierte Studie durchgeführt wurden, zeigt die Analyse, dass die Häufigkeit der Krankheit eine wichtige Rolle spielt. Insgesamt bestätigt die Arbeit, dass für die Durchführung von RCT die Höhe der Prävalenz einen limitierenden Faktor darstellt und damit die Pauschalforderung nach RCT durch ODs teilweise nicht realisierbar sind.

Wegen der existenziellen Folgen falsch negativer Bewertungen bei lebensbedrohlichen oder zu einer Invalidität führenden seltenen Erkrankungen und der ethischen sowie praktischen Grenzen der Evidenzgenerierung ist es daher notwendig, die Besonderheiten der Evidenzgenerierung bei Orphan Drugs anzuerkennen und den Nutzen sowie die Risiken eines neuen Wirkstoffs entsprechend anders zu bewerten. Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen sollten einen funktionierenden Erstattungsrahmen erhalten, um die Bereitstellung von Therapielösungen gegen seltene Erkrankungen heute, aber auch in Zukunft, sichern zu können. Ziel muss es sein, die akzeptierte Ergebnissicherheit und damit die Frage, ob auch nicht RCT-Evidenz und/oder Surrogat-Parameter anerkannt werden, so zu wählen, dass die Wahrscheinlichkeit, einen α - oder β -Fehler bei der AMNOG-Nutzenbewertung zu begehen – unter Berücksichtigung der Folgen dieser Fehler in der konkreten Behandlungssituation – minimiert wird. Eine einseitige Vermeidung falsch positiver Ergebnisse im „one size fits all“-Ansatz wird diesem Ziel nicht gerecht.

Orphan Drug Regelung im AMNOG ist kein Privileg

Um den Orphan Drug Status zu erhalten, muss auf europäischer Ebene der Zusatznutzen nachgewiesen werden: Mit der Vergabe des Orphan Drug Status nach einer umfänglichen Bewertung durch die European Medicines Agency (EMA) gilt der Zusatznutzen des Wirkstoffs als belegt, sofern keine zufriedenstellende Therapie der betreffenden Erkrankung vorhanden ist oder, falls es bereits eine zugelassene Therapie gibt, das Orphan Drug nachweislich einen signifikanten Zusatznutzen gegenüber der zugelassenen Standardtherapie hat. Der Grundgedanke der im Jahre 2000 eingeführten EU-Verordnung 141/2000 für Orphan Drugs war es, die Besonderheiten der Evidenzgenerierung bei Orphan Drugs anzuerkennen. Aufgrund dieser EU-Gesetzgebung sind seitdem bis Ende 2023 mehr als 230 Orphan Drugs gegen mehr als 170 Krankheiten zugelassen worden. Die nachgelagerte nationale Regulierung hierfür im AMNOG ermöglicht die Berücksichtigung dieses Zusatznutzens, um Doppelarbeit zu vermeiden. Die Regulierung privilegiert somit nicht die Orphan Drugs, sondern ist schlicht eine konsequente Anwendung von EU-Recht. Eine aktuelle Studie zeigt, dass die Orphan Drug Regelung des AMNOG unter Annahme der Orphan Drug-Umsatzschwelle von 50 Mio. € grundsätzlich funktioniert und sich bewährt hat⁸. Deutschland hat die höchste Verfügbarkeit der in der EU zugelassenen Orphan Drugs. Gleichzeitig sind seit AMNOG-Einführung die inflationsbereinigten normalisierten Behandlungskosten für Orphan Drugs (d.h. der sogenannte Budget Impact pro Arzneimittel für seltene Erkrankungen) sowohl im Hinblick auf den

⁸ Maag, Höer, Müller (2024). *Preisregulierung durch Nutzenbewertung bei seltenen Erkrankungen*. Abgerufen am 28.05.2024 unter: https://www.monitor-versorgungsforschung.de/wp-content/uploads/2024/04/MOVS-202403_MHM_OF_080424.pdf

Einführungspreis (minus 25%) als auch auf den Erstattungsbetrag (minus 6%) gesunken. Dies verdeutlicht, dass die vermeintliche Privilegierung nicht in unverhältnismäßigen Kosten resultiert.

Nicht nutzenadäquate Erstattungsbeträge sorgen für Versorgungslücken bei seltenen Erkrankungen

Die oben genannten Herausforderungen in der Nutzenbewertung für den Bereich der seltenen Erkrankungen führen dazu, dass die festgelegten Erstattungsbeträge bei Bewertungen über der Umsatzgrenze oft nicht nutzenadäquat sind, sondern unter dem Niveau liegen, das dem tatsächlichen Wert entspricht. Eine mögliche Konsequenz ist, dass Hersteller ihre Orphan Drugs vom Markt nehmen müssen (siehe Beispiele im Anhang). Dies verringert den Anreiz für Investitionen in die Erforschung und Entwicklung von Orphan Drugs erheblich. Als Ergebnis verschlechtert sich die Versorgungssituation von Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen, was dem politisch angestrebten Ziel, die Versorgung zu verbessern, widerspricht und es sogar konterkariert.

Fazit

Die hier durchgeführte Analyse hat gezeigt, dass die Orphan Drug Regelung des AMNOG, wonach der Zusatznutzen bis zu einer Umsatzgrenze von 30 Mio. € mit der Zulassung als belegt gilt, kein Privileg ist. Sie ist vielmehr sachlich begründet, da der Vergabe des Orphan Drug Status durch die EMA eine Zusatznutzenbewertung zugrunde liegt. Der Zusatznutzen von Orphan Drugs ist daher auch unterhalb der 30 Mio. € Grenze keine Fiktion.

Die Aufgabe der Umsatzgrenze – wie vom IQWiG angeregt – wäre daher keine gute Idee. Sie würde zu unnötigen Doppelbewertungen führen. Zudem ist nach Auffassung der ATSE der methodische Bewertungsansatz des IQWiG weder wissenschaftstheoretisch noch praktisch für alle Orphan Drugs geeignet. Er berücksichtigt weder die praktischen Probleme der Evidenzgenerierung ausreichend noch kalkuliert er die besonders gravierenden Folgen falsch negativer Bewertungen bei Orphan Drugs mit ein. Daher sind die vom IQWiG formulierten Thesen zu Orphan Drugs („Zusatznutzen ist nur fiktiv, nur eine volle AMNOG-Nutzenbewertung kann den Zusatznutzen erfassen und AMNOG-Ziele auch bei ODs verwirklichen, etc.“) nach Auffassung der ATSE nicht zutreffend.

Im Interesse einer guten Versorgung von Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen mit Orphan Drugs und zur Förderung weiterer dringend notwendiger Innovationen in diesem Bereich ist es vielmehr notwendig, die Umsatzgrenze wieder auf 50 Mio. € anzuheben und auf Basis des Apothekeneinkaufspreises zu berechnen. Zudem sollte die AMNOG-Bewertungsmethodik für Orphan Drugs oberhalb der 50 Mio. € Grenze flexibilisiert werden. Hierzu erarbeitet der vfa gerade im Rahmen des Konzepts „AMNOG 2025“ methodische Vorschläge für besondere Therapiesituationen, auf die hier verwiesen werden soll.

Über uns

Die Arbeitsgemeinschaft Therapie Seltene Erkrankungen (ATSE) setzt sich seit Jahren für die Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung von seltenen Erkrankungen, sogenannte Orphan Drugs, ein. Das Ziel der ATSE ist es, die Gesellschaft und die Politik über die Besonderheiten von Orphan Drugs aufzuklären, um damit die Versorgungssituation von Patientinnen und Patienten in Deutschland stetig zu verbessern.

Kontakt

ATSE-Sekretariat
RPP Deutschland GmbH
Dorotheenstraße 37, 10117 Berlin
seltene-erkrankungen@atse.de
+49 (0) 30 84 71 20 420

Anhang

Warum es bei Orphan Drugs geringerer Anforderungen an die Evidenz bedarf, um einen Zusatznutzen auszusprechen, wird sehr deutlich, wenn konkrete Beispiele aus der Bewertungspraxis des AMNOG betrachtet werden.

Beispiel Olipudase alfa (Xenpozyme®)

Bei Olipudase alfa (Xenpozyme®) wurde trotz OD-Status eine RCT durchgeführt. Das ist in Ausnahmefällen auch bei Orphan Drugs möglich. Es ist aber eben nicht die Regel. Bei ODs sind aber RCTs naturgemäß klein (d.h. wenig Patientinnen und Patienten). Das IQWiG sagt, das würde es akzeptieren. In der Praxis zeigt sich aber, dass in verschiedenen Orphan-Verfahren mit einer begrenzten Anzahl an Studienteilnehmenden die Aussagekraft der Studienergebnisse herabgestuft wurde. Dies führte dazu, dass lediglich ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt werden konnte, wie beispielsweise im Fall von dem Wirkstoff Olipudase alfa.

Beispiel Vosoritid (Voxzogo®)

Als weiteres Beispiel gilt der Wirkstoff Vosoritid, der zur Behandlung von Achondroplasie zugelassen ist, einer seltenen Erkrankung, die bei Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, zu disproportioniertem Kleinwuchs führt⁹. Das IQWiG bewertete Vosoritid zweimal innerhalb kurzer Zeit: Zum einen aufgrund des Überschreitens der 30-Millionen-Umsatzschwelle und zum anderen wegen einer Indikationserweiterung (Einsatz bereits ab einem Alter von 4 Monaten statt zuvor 2 Jahren), wobei die letzte Bewertung bis Mitte Mai 2024 lief^{10,11}.

In der ersten Bewertung erkannte das IQWiG an, dass Vosoritid das Längenwachstum fördert, wobei der Effekt sich über die Jahre akkumuliert¹². Trotz positiver Einschätzungen für die Datenlage von zwei RCTs stuft das IQWiG den Zusatznutzen lediglich als „nicht quantifizierbar“ ein, da die endgültige Körpergröße der Patientinnen und Patienten derzeit nicht abzuschätzen sei.

In der zweiten Bewertung, die die Indikationserweiterung betrachtet, isolierte das IQWiG die Altersspanne zwischen 4 Monaten und 2 Jahren. Obwohl Langzeitdaten über 7 Jahre zeigten, dass der Effekt auf das Längenwachstum sich über die Jahre akkumulierte und ein früher Therapiestart die besten Ergebnisse erzielte, folgerte das IQWiG, dass die Ableitung eines Zusatznutzens für diese Altersgruppe nicht durch ausreichende Daten gestützt sei¹³. Diese Schlussfolgerung widerspricht der Entscheidung der European Medicines Agency (EMA), die basierend auf denselben Daten eine Zulassung für Kinder zwischen 4 Monaten und 2 Jahren aussprach und den Orphan Drug Status gewährte.

⁹ European Medicines Agency (EMA) (2023). *Voxzogo*. Abgerufen am 23.04.2024 unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voxzogo>

¹⁰ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024). *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vosoritid (Neubewertung wegen Überschreitung der 30 Mio-€-Umsatzgrenze: Achondroplasie, ≥ 2 Jahre)*. Abgerufen am 23.04.2024 unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/992/>

¹¹ G-BA (2024). *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vosoritid (Neues Anwendungsgebiet: Achondroplasie, ≥ 4 Monate bis < 2 Jahre)*. Abgerufen am 23.04.2024 unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1018/>

¹² IQWiG (2023). *Vosoritid bei Achondroplasie: Hinweis auf Zusatznutzen für Kinder ab zwei Jahren*. Abgerufen am 23.04.2024 unter: https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_106944.html

¹³ IQWiG (2024). *Vosoritid (Achondroplasie, ≥ 4 Monate bis < 2 Jahre) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Abgerufen am 23.04.2024 unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7193/2023-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Vosoritid_D-1008.pdf

Beispiel CAR-T-Zelltherapien

CAR-T-Zelltherapien, die heute i.d.R. Orphan Drugs sind oder bei seltenen Erkrankungen zum Einsatz kommen, stellen eine Durchbruchinnovation dar, die Hoffnung geben in manchen Indikationen die Krebserkrankung eines Teils der Patientinnen und Patienten, die sonst i.d.R. nach wenigen Monaten verstorben wären, zu heilen. Dennoch wurden die Zusatznutzen der CAR-T-Zelltherapien BREYANZI® (Lisocabtagen maraleucel) und YESCARTA® (Axicabtagen-Ciloleucel) in einigen Indikationen¹⁴ als nicht belegt eingeschätzt. Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studien seien nach Auffassung von G-BA und IQWiG für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichten. Die vorgelegten indirekten Vergleiche seien aufgrund einer fehlenden Vergleichbarkeit der jeweiligen Patientinnen- und Patientenpopulationen, sowie durch relevante Unterschiede zwischen den Studiendesigns der Studien zu den CAR-T-Zelltherapien mit erheblichen Unsicherheiten behaftet und nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Dem gegenüber äußerte sich Prof. Glaß von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG-HSZT) und Chefarzt der Klinik für Hämatologie und Stammzellentransplantation am Helios Klinikum Berlin-Buch in der AMNOG-Anhörung zu einem der hier beispielhaft genannten Produkte wie folgt: „Komparative Studien mit CAR-T-Zell-Therapien [...] und den klassischen Immun-Chemotherapien wird es auch in Zukunft nicht geben, weil solche Studien von keiner Ethikkommission akzeptiert werden würden. Sie können kurative Therapien mit einem Potenzial von 30 bis 40 Prozent Langzeitüberleben nicht in Beziehung zu Therapien setzen, bei denen bisher eben kein Langzeitüberleben darstellbar war, weder in Real-World-Analysen noch in Studien [...]. Man muss sich bei dieser Fragestellung mit dem an Evidenz begnügen, was jetzt zur Verfügung steht.“ Es besteht hier die Gefahr, dass aufgrund der negativen G-BA-Bewertung Erstattungsbeträge zustande kommen, die unterhalb des nutzenadäquaten Niveaus liegen mit daraus folgenden Risiken für die Patientinnen- und Patientenversorgung und die Innovationsanreize.

Beispiel Spesolimab (Spevigo®)

Ein weiteres Beispiel für überzogene Evidenz-Anforderungen ist Spesolimab (Spevigo®). Dies ist die erste zielgerichtete zugelassene Therapie zur Behandlung von akuten Verschlechterungen der Generalisierten Pustulösen Psoriasis (GPP) - einer systemischen, potenziell lebensbedrohlichen, seltenen Hauterkrankung. International wurde Spevigo® mehrfach als besondere Innovation ausgezeichnet, ist u.a. in den USA, China und der EU zugelassen und stellt für die betroffenen Patientinnen und Patienten einen bedeutenden Therapiedurchbruch dar. In seinem Beschluss zur Nutzenbewertung am 20.7.2023 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für Spevigo® keinen Zusatznutzen anerkannt. Auch das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung keinen Zusatznutzen anerkannt. Hintergrund ist, das Spevigo® zwar für eine schwere seltene Erkrankung zum Einsatz kommt, aber nicht über den Orphan Drug Status verfügt. Das Beispiel verdeutlicht, mit welchen Konsequenzen Hersteller rechnen müssen, deren Orphan Drug die 30 Mio. € Grenze überschreitet. Als Konsequenz dieser Entscheidung hat der Hersteller sich entschieden, Spevigo® vom deutschen Markt zu nehmen. Die Entscheidung des G-BA gegen Spevigo® ist aus Sicht des Herstellers ein weiterer Beleg dafür, dass sich der starre Nutzenbewertungsprozess in Deutschland nicht am Patientinnen- und

¹⁴ Hier einschlägige Indikationen von BREYANZI®: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B, nach ≥ 2 Vortherapien; BREYANZI wird für seltene Erkrankungen eingesetzt, es hat jedoch nicht den Orphan Drug Status. Und von YESCARTA®: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom, nach mind. 2 Vortherapien; YESCARTA hat die 30 Mio. € Umsatzgrenze überschritten.

Patientenbedarf orientiert. Das System verhindert den Zugang zu innovativen, hochwirksamen Therapien und gefährdet die Versorgung der Patientinnen und Patienten hierzulande. Das Nutzenbewertungssystem müsse, so das Unternehmen weiter, dringend geändert werden. Vor allem für neuartige Therapien und im Bereich seltener Erkrankungen bedarf es im Nutzenbewertungsprozess mehr Spielraum und Flexibilität, damit es nicht zur kategorischen Ablehnung verfügbarer Evidenz kommt. Dieser Bewertung kann sich die ATSE nur anschließen.

Beispiel Midostaurin

Midostaurin ist einer der ersten Wirkstoffe, an dem die Folgen der Absenkung der Orphan Drug Grenze von 50 auf 30 Mio. € zu beobachten sind. Midostaurin, ein Wirkstoff, der für die akute myeloische Leukämie mit einer bestimmten Genmutation (FLT3-Mutation) zugelassen ist, bekam bei der Zusatznutzenbewertung des G-BA im Jahr 2018 einen „beträchtlichen“ Zusatznutzen zugewiesen. Nach Überschreitung der Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro wurde der Wirkstoff nun erneut vom G-BA bewertet. Diesmal wurde kein Zusatznutzen vergeben mit der Begründung, dass der Therapiestandard, zu dem Midostaurin selbst zählt, sich seit der ersten Bewertung weiterentwickelt habe. In einer Pressemitteilung des G-BA vom 02.05.2024 bekräftigt Prof. Josef Hecken, unparteiischer Vorsitzender des G-BA, dass Midostaurin, kombiniert mit einer Chemotherapie, auch heute noch den aktuellen Therapiestandard bei der Indikation darstelle und trotzdem könne bei der erneuten Bewertung „bedauerlicherweise“ kein Zusatznutzen abgebildet werden¹⁵. Der G-BA sieht sich also nicht in der Lage, einem Präparat, welches er selbst als Therapiestandard ansieht und dass daher logisch einen Zusatznutzen haben muss, einen Zusatznutzen nach seiner Bewertungsmethodik zu gewähren. Der G-BA beurteilt das Präparat wissentlich als falsch negativ und begeht somit sehenden Auges einen β -Fehler. Dieser Widerspruch zeigt erneut, dass die AMNOG-Methodik für die Bewertung von Orphan Drugs nicht geeignet ist und sich damit der „echte“ Zusatznutzen nicht abbilden lässt. Hier gerät die Methodik zum Selbstzweck.

¹⁵ G-BA (2024). *Behandlung der akuten myeloischen Leukämie: G-BA kann Wirkstoff Midostaurin keinen Zusatznutzen mehr bescheinigen.* Abgerufen am 24.05.2024 unter: <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/1184/>