



Spotlight Pharma Market

Besondere Therapiesituationen

Ausgabe | 04.24

vfa. Die forschenden
Pharma-Unternehmen

Einleitung

Der wissenschaftliche Fortschritt und die Arzneimittelforschung ermöglichen zunehmend neuartige, zielgerichtete Therapieansätze, die der Behandlung bei eng definierten, schwer erkrankten Patient:innen mit unzureichenden Therapiealternativen dienen. Der Fortschritt wird zugleich zur Herausforderung, da die Durchführung von klinischen Studien vor allem für besondere Therapiesituationen deutlich erschwert ist. Hier kann es unmöglich oder unangemessen sein, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen.

Ist die Zulassung erfolgt, so müssen sich alle neuen Arzneimittel bei einem Marktzugang in Deutschland dem sogenannten AMNOG-Verfahren aus einer Bewertung des Zusatznutzens und der anschließenden Preisverhandlung stellen¹. Auch Arzneimittel, die der Behandlung in einer besonderen Therapiesituationen dienen. Dies erzeugt viele Diskussionen rund um Anforderungen an die Evidenz, Bewertungskriterien, Versorgungsrelevanz und finanzielle Auswirkungen solcher Arzneimittel für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV).

In diesem Report werden Kennzahlen präsentiert, um die Entwicklung und den Markt für besondere Therapiesituationen zu analysieren. Folgende Indikatoren werden näher beleuchtet:

- **Häufigkeit der Erkrankung**
- **Anteil der Kinderarzneimittel**
- **Zusatznutzen nach Populationsgröße**
- **Non-RCT-Quote**
- **Therapeutische Solisten**
- **Ausgabenanteil**

Diese Indikatoren bieten ein analytisches Grundgerüst für eine Auseinandersetzung mit Arzneimitteln für besondere Therapiesituationen, das die Diskussion sachgerecht unterstützen kann.

¹ Die Abkürzung AMNOG steht für das „Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz“

Häufigkeit der Erkrankung

Definition

Der Indikator misst die Häufigkeit der Erkrankung, also die Größe der Patientenpopulation, für neu zugelassene Arzneimittel im Zeitverlauf.

Erläuterung

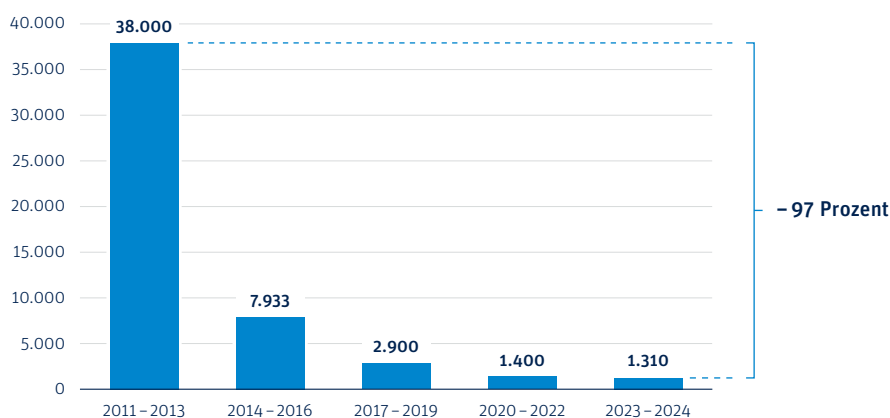
Erfasst wurden Angaben des G-BA in den AMNOG-Verfahren zur Größe der theoretisch verfügbaren GKV-Zielpopulation in Beschlüssen zwischen 2011 bis 2024². Bei Spannweiten-Angaben wurden Mittelwerte gebildet. Zur Abbildung der zeitlichen Entwicklung erfolgte eine Berechnung der medianen GKV-Zielpopulation für fünf Zeitabschnitte seit 2011.

Die Therapieansätze der letzten Jahre sind zunehmend zielgerichteter geworden für eng definierte und kleine Gruppen von betroffenen Patient:innen. Diese Entwicklung spiegelt sich empirisch auch in den AMNOG-Verfahren für neue Arzneimittel wider. Lag die mediane Zielpopulation in der GKV laut G-BA in den Jahren 2011 bis 2013 noch bei 38.000 Patient:innen, so sank diese kontinuierlich auf 1.310 Patient:innen in den Jahren 2023 bis 2024. Zuletzt war somit die Häufigkeit der Erkrankungen, die mit neuen Arzneimitteln behandelt werden können, um 97 Prozent geringer als in den ersten Jahren des AMNOG-Verfahrens.

Diese Entwicklung ist nicht nur auf die Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Erkrankungen (Orphan Drugs) zurückzuführen. Denn der Trend zeigt sich gleichermaßen auch bei neuen Arzneimitteln, die nicht als Orphan Drugs zugelassen sind. Die mediane Zielpopulationsgröße sank hier zwischen 46.250 in den Jahren 2011 bis 2013 hin zu einem Wert von 1.968 in den Jahren 2023 bis 2024. Dies entspricht einer Verringerung um 96 Prozent.

Abbildung 1: Häufigkeit der Erkrankung im Zeitverlauf

vertikal: mediane GKV-Zielpopulation



Quelle: vfa AMNOG-Verfahrensdatenbank, basierend auf G-BA

² Die Angaben zur GKV-Zielpopulation sind regelhaft im Abschnitt 2 der G-BA-Beschlüsse zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V enthalten. Erfasst wurden 987 abgeschlossene Verfahren mit Angaben zur GKV-Zielpopulation zum Stand vom 12.8.2024.

Anteil der Kinderarzneimittel

Definition

Der Indikator bildet den Anteil von Arzneimitteln zur Anwendung in pädiatrischen Therapiegebieten an den Nutzenbewertungsverfahren im Zeitverlauf ab.

Erläuterung

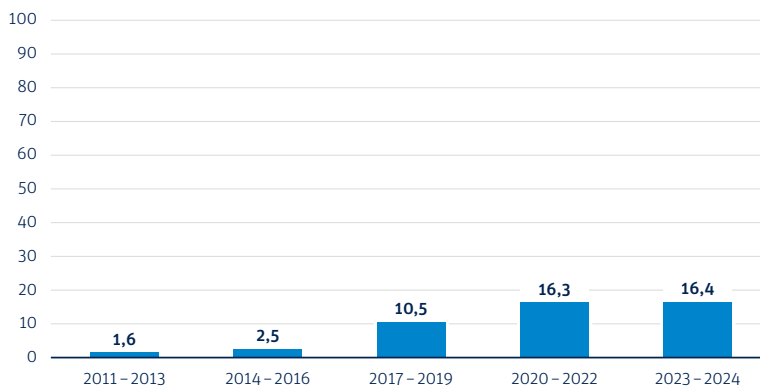
Erfasst wurden alle AMNOG-Verfahren für Arzneimittel mit einer PUMA-Zulassung (Paediatric Use Marketing Authorisation), für Arzneimittel, die ausschließlich zur Anwendung bei Kindern bestimmt sind, sowie für pädiatrische Erweiterungen eines Anwendungsgebietes (Paediatric Investigation Plan, PIP)³. Die Berechnung des Anteils erfolgte zu allen abgeschlossenen AMNOG-Verfahren.

Die Entwicklung und die Verfügbarkeit von Kinderarzneimitteln unterliegen einer speziellen Förderung und Regulierung. Da Kinder und Jugendliche eine ausgesprochen vulnerable und schutzbedürftige Patientengruppe sind, gelten für sie bei der Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln besondere Anforderungen an die Durchführung klinischer Studien⁴.

Die Förderung von Kinderarzneimitteln spiegelt sich empirisch auch in der Zulassung neuer Wirkstoffe und zugleich in den AMNOG-Verfahren wider. Seit 2011 wurden rund 12 Prozent (121 von 1.012 Verfahren) der AMNOG-Verfahren für pädiatrische Therapiegebiete durchgeführt (siehe Tabelle 1 im Anhang). Im Zeitverlauf ist ein deutlicher Anstieg solcher Nutzenbewertungen festzustellen. Lag der Anteil pädiatrischer Verfahren in den Jahren 2011 bis 2013 noch bei 1,6 Prozent, so stieg dieser kontinuierlich auf 16,4 Prozent in den letzten beiden Jahren 2023 bis 2024. Dies entspricht einem Anstieg um das 10-fache.

Die mediane GKV-Zielpopulation solcher Verfahren lag bei 230 Patient:innen. Die Häufigkeit der Erkrankung, die mit neuen Kinderarzneimitteln behandelt werden können, war in den allermeisten Fällen gering.

Abbildung 2: Anteil von AMNOG-Verfahren für pädiatrische Therapiegebiete im Zeitverlauf in Prozent



Quelle: vfa AMNOG-Verfahrensdatenbank, basierend auf G-BA

³ Erfasst wurden 1012 abgeschlossene AMNOG-Verfahren zum Stand vom 1.10.2024.

⁴ Vgl. Rasch, A. „Kinderarzneimittel und Besonderheiten von pädiatrischen Studien im AMNOG“, in „Monitor Versorgungsforschung“ (01/24), S. 38 – 43. <http://doi.org/10.24945/MVF.01.24.1866-0533.2577>; vgl. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. "Addendum to ICH E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population E11 (R1)", https://database.ich.org/sites/default/files/E11_R1_Addendum.pdf

Zusatznutzen nach Populationsgröße

Definition

Der Indikator gibt den Anteil des belegten Zusatznutzens in den AMNOG-Verfahren nach Populationsgröße an.

Erläuterung

Als belegter Zusatznutzen wurde jedes Ausmaß des Zusatznutzens in mindestens einer Patientengruppe eines Verfahrens definiert. Orphan Drug-Verfahren wurden nicht eingeschlossen⁵. Die Populationsgröße wurde anhand der Angaben des G-BA zur GKV-Zielpopulation bestimmt. Bei Spannweiten-Angaben in G-BA-Beschlüssen zu einzelnen Verfahren wurden Mittelwerte gebildet.

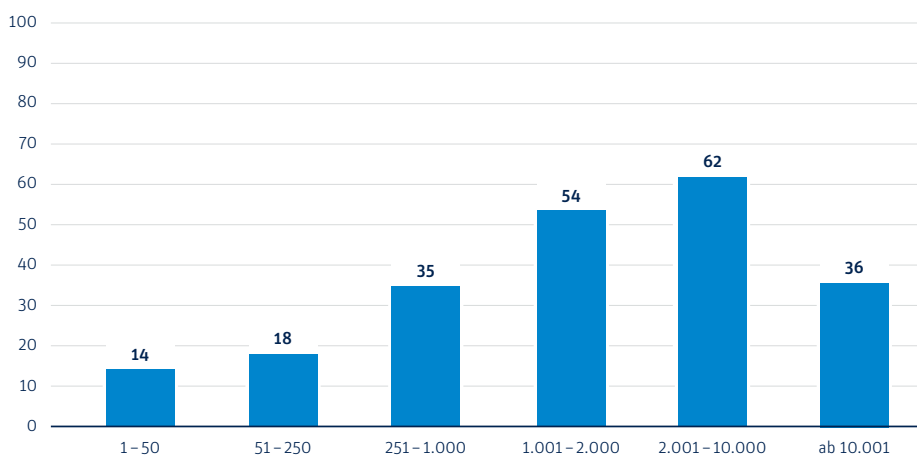
Für besondere Therapiesituation besteht eine Reihe an Herausforderungen für die Evidenzgenerierung. Der Nachweis eines Zusatznutzens kann unter anderem aufgrund einer geringen Häufigkeit der Erkrankung erschwert sein.

Empirisch zeigt sich, dass der Anteil der AMNOG-Verfahren mit einem belegten Zusatznutzen für kleine Populationen am geringsten ist. So liegt bei einer GKV-Zielpopulation im Bereich zwischen 1 und 50 Patient:innen der Anteil der Verfahren mit einem Zusatznutzennachweis bei nur 14 Prozent. Der Anteil des belegten Zusatznutzens steigt auf 62 Prozent bei einer GKV-Zielpopulation zwischen 2.001 und 10.000 Patient:innen.

Für Verfahren mit einer GKV-Zielpopulation ab 10.001 Patient:innen sinkt der Anteil des belegten Zusatznutzens auf 36%, was insbesondere auf die eigenen Herausforderungen bei chronischen und häufiger verbreiteten Erkrankungen zurückgeführt werden kann.

Abbildung 3: Anteil des belegten Zusatznutzens in den AMNOG-Verfahren nach Populationsgröße

in Prozent; horizontal: Größe der GKV-Zielpopulation



Quelle: vfa AMNOG-Verfahrensdatenbank, basierend auf G-BA

⁵ Erfasst wurden 689 abgeschlossene AMNOG-Verfahren zum Stand vom 1.10.2024.

Non-RCT-Quote

Definition

Der Indikator stellt den Anteil der AMNOG-Verfahren mit nicht-randomisiert-kontrollierten Studien (Non-RCT) nach Populationsgröße dar.

Erläuterung

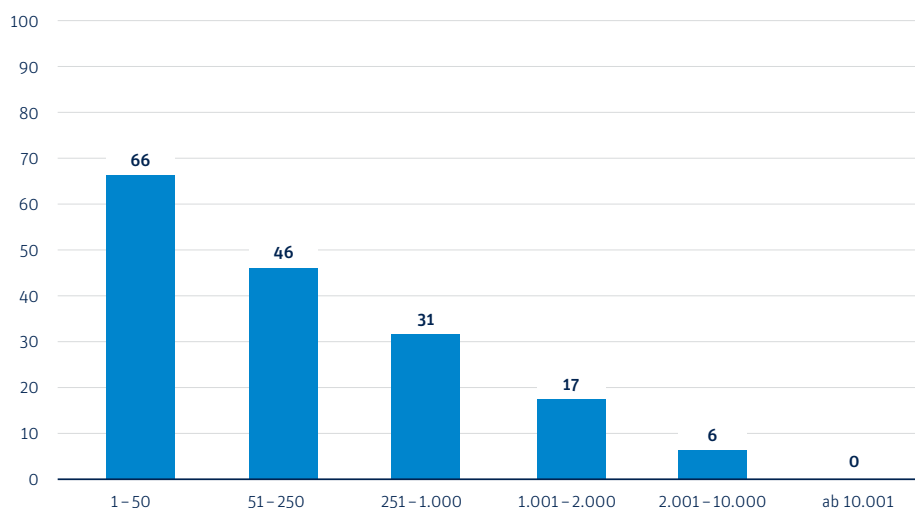
Der Anteil wird berechnet als Prozentsatz der AMNOG-Verfahren mit einem Anspruch auf Zusatznutzen ausschließlich aus Non-RCTs an allen abgeschlossenen AMNOG-Verfahren⁶. Es wurden nur Verfahren mit Angaben zur GKV-Zielpopulation eingeschlossen. Bei Spannweiten-Angaben des G-BA zur GKV-Zielpopulation wurden Mittelwerte gebildet.

Die geringe Häufigkeit einer Erkrankung kann die Evidenzgenerierung für besondere Therapiesituation und damit insbesondere die Durchführung von Studien höchster Evidenzstufe⁷ erschweren.

Seit 2011 wurde bei 18,4 Prozent der Verfahren die Anerkennung eines Zusatznutzens ausschließlich aus Non-RCTs beansprucht (181 Verfahren). Dieser Anteil variiert jedoch deutlich je nach Häufigkeit einer Erkrankung. Der Anteil an Verfahren mit Non-RCTs war mit 66 Prozent am höchsten bei sehr geringer Populationsgröße (1 bis 50 Patient:innen). Mit ansteigender Populationsgröße sinkt die Non-RCT-Quote kontinuierlich. Bei einer Populationsgröße ab 10.001 Patient:innen liegt die Non-RCT-Quote bei 0 Prozent.

Abbildung 4: Anteil der AMNOG-Verfahren mit Non-RCTs nach Größe der GKV-Zielpopulation

in Prozent; horizontal: Größe der GKV-Zielpopulation



Quelle: vfa AMNOG-Verfahrensdatenbank, basierend auf G-BA

⁶ Erfasst wurden insgesamt 987 abgeschlossene AMNOG-Verfahren zum Stand vom 12.8.2024.

⁷ Als Studien höchster Evidenzstufe gelten randomisiert-kontrollierte Studien (RCTs).

Therapeutische Solisten

Definition

Der Indikator stellt den Anteil fehlender Therapiealternativen an den AMNOG-Verfahren mit Non-RCTs dar.

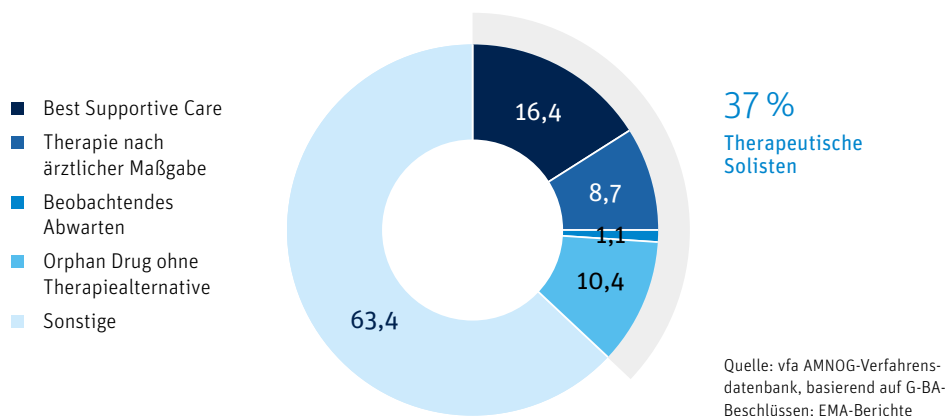
Erläuterung

Die Annahme einer fehlenden zugelassenen Therapiealternative gilt für Verfahren mit Best-Supportive-Care (BSC), einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (als Hinweis für eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln) oder abwartendem Beobachten als zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Orphan Drugs ohne zugelassene Therapiealternativen (nach Angaben der Zulassung). Der Anteil wird berechnet zur Gesamtzahl der Verfahren mit einem Zusatznutzenanspruch ausschließlich aus Non-RCTs (Non-RCT-Verfahren)⁸.

Zahlreiche neue Arzneimittel werden für besondere Therapiesituationen mit einem medizinischen Versorgungsbedarf zugelassen. Dies gilt für Anwendungsgebiete mit unzureichend wirksamen Therapien und vor allem bei therapeutischen Solisten, also beim Fehlen zugelassener Therapiealternativen. In solchen Fällen kann die Durchführung von RCTs erschwert sein.

Der Anteil an therapeutischen Solisten unter den Non-RCT-Verfahren liegt bei rund 37 Prozent (67 Verfahren). Der häufigste Grund dafür ist, dass lediglich „Best-Supportive-Care“⁹ als zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA bestimmt werden konnte (30 Verfahren). Die zweithäufigste Ursache sind Orphan Drug-Verfahren, für die es zum Zeitpunkt der Zulassung keine zugelassenen Therapiealternativen gab (19 Verfahren)¹⁰.

Abbildung 5: Anteil fehlender Therapiealternativen an den AMNOG-Verfahren mit nicht-randomisierten Studien
in Prozent



⁸ Es wurden 183 abgeschlossene Verfahren zum 1.10.2024 erfasst.

⁹ Als Best-Supportive-Care wird in der Regel eine Behandlung definiert, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

¹⁰ Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen, die mit einem Orphan Drug-Status zugelassen sind, gilt der Zusatznutzen bis zum Erreichen einer Umsatzschwelle von 30 Mio. EUR im Jahr als belegt. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wird vom G-BA nicht bestimmt. Hierfür wurden die Angaben der EMA (European Medicines Agency) zur Verfügbarkeit zugelassener Therapiealternativen im Rahmen der Zulassung erhoben.

Ausgabenanteil

Definition

Mit diesem Indikator wird der Anteil der Ausgaben für Arzneimittel mit nicht-randomisierten Studien am GKV-Pharmagesamtmarkt bestimmt.

Erläuterung

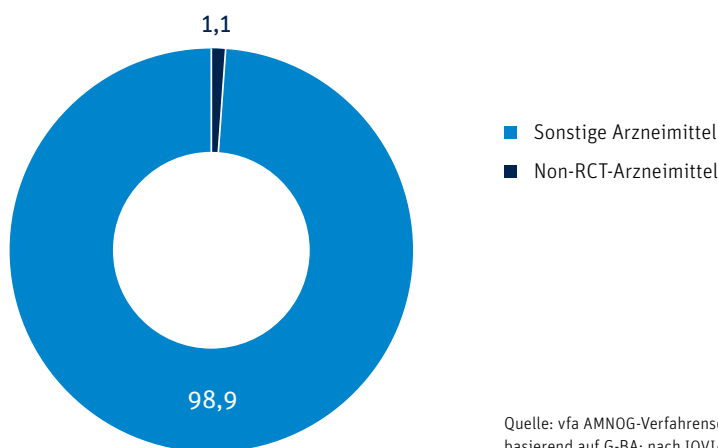
Berücksichtigt werden Arzneimittel mit einem Zusatznutzenanspruch ausschließlich (über alle hierzu abgeschlossenen Verfahren) aus Non-RCTs, die bis zum 31.12.2023 in Verkehr gebracht wurden. Der Anteil der GKV-Ausgaben für diese Arzneimittel im Jahr 2023 wird berechnet zu Ausgaben für den GKV-Pharmagesamtmarkt. Als Ausgaben werden jeweils sowohl die Umsätze im Klinik- als auch im Apothekenmarkt¹¹ herangezogen.

Für bestimmte Arzneimittel liegen nur klinische Studien unterhalb der höchsten Evidenzstufe (Non-RCTs) vor. Sie stehen häufig im Fokus kritischer Diskussionen hinsichtlich der Evidenzanforderungen, der Relevanz für die Versorgung sowie der finanziellen Auswirkungen.

Seit 2011 gab es 47 neue Arzneimittel, die ihren Zusatznutzen ausschließlich aus nicht-randomisierten Studien beansprucht haben (siehe Tabelle 2 im Anhang). Dies sind etwa 11 Prozent aller 440 AMNOG-bewerteten Arzneimittel. Der Anteil der GKV-Ausgaben für diese Arzneimittel am GKV-Pharmagesamtmarkt lag im Jahr 2023 bei 1,1 Prozent¹².

In einigen Erkrankungen ersetzen die Arzneimittel mit Non-RCTs längerfristig andere Behandlungsoptionen. Die sich daraus ergebenden potenziellen Entlastungen lassen sich genauer nicht beziffern und sind daher nicht Teil dieser Analyse.

Abbildung 6: Ausgabenanteil der Non-RCT-Arzneimittel am GKV-Pharmagesamtmarkt in Prozent



¹¹ Klinikmarkt auf Basis des Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU), Apothekenmarkt auf Basis des Apothekenverkaufspreises (AVP) abzüglich der gesetzlichen Rabatte.

¹² Für vier stationäre eingesetzte Arzneimittel lagen keine validen Daten für GKV-Ausgaben vor. Unter der konservativen Annahme des Einsatzes bei allen Patient:innen (inzidenzbasierte Schätzung) lag der Anteil der GKV-Ausgaben inklusive dieser vier Arzneimittel bei 1,24 Prozent.

Anhang

Tabelle 1: AMNOG-Verfahren für pädiatrische Therapiegebiete

Jahr*	PUMA-Zulassung	PIP-Zulassung	Anwendung nur bei Kindern
2011 – 2013	0	0	1
2014 – 2016	1	2	0
2017 – 2019	2	16	1
2020 – 2022	3	52	7
2023 – 2024	1	28	6

* Jahr des G-BA Beschlusses

Tabelle 2: Non-RCT-Arzneimittel

Wirkstoff (Handelsname)	Therapiegebiet	erstmaliges Inverkehrbringen
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe	2016
Amivantamab (Rybrevant®)	Onkologische Erkrankungen und Neubildungen	2022
Andexanet alfa (Ondexxya®)	Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe	2019
Atidarsagen Autotemcel (Libmeldy®)	Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	2021
Avapritinib (Ayvakyt®)	Onkologische Erkrankungen und Neubildungen	2020
Belantamab-Mafodotin (Blenrep®)	Onkologische Erkrankungen und Neubildungen	2020
Brexucabtagen Autoleucel (Tecartus®)	Onkologische Erkrankungen und Neubildungen	2021
Capmatinib (Tabrecta®)	Onkologische Erkrankungen und Neubildungen	2022*
Cerliponase alfa (Brineura®)	Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	2017
Damoctocog alfa pegol (Jivi®)	Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe	2019
Dostarlimab (Jemperli®)	Onkologische Erkrankungen und Neubildungen	2021
Efmoroctocog alfa (Elocta®)	Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe	2016
Eftrenonacog alfa (Alprolix®)	Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe	2016

* Aktuell außer Vertrieb

Wirkstoff (Handelsname)	Therapiegebiet	erstmaliges Inverkehrbringen
Eladocagen Exuparvovec (Upstaza®)	Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	2022
Entrectinib (Rozlytrek®)	Onkologische Erkrankungen und Neubildungen	2020
Epcoritamab (Tepkinly®)	Onkologische Erkrankungen und Neubildungen	2023
Etranacogen Dezaparvovec (Hemgenix®)	Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe	2023
Glofitamab (Columvi®)	Onkologische Erkrankungen und Neubildungen	2023
Glucarpidase (Voraxaze®)	Sonstige	2022
Hydrocortison (Alkindi®)	Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	2018
Imlifidase (Idefrix®)	Sonstige	2021
Larotrectinib (Vitrakvi®)	Onkologische Erkrankungen und Neubildungen	2019
Lonafarnib (Zokinvy®)	Sonstige	2022
Loncastuximab tesirin (Zynlonta®)	Onkologische Erkrankungen und Neubildungen	2023
Lonococog alfa (Afstyla®)	Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe	2017
Metreleptin (Myalepta®)	Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	2018
Mosunetuzumab (Lunsumio®)	Onkologische Erkrankungen und Neubildungen	2022
Nonacog beta pegol (Refixia®)	Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe	2017
Onasemnogen Abeparvovec (Zolgensma®)	Krankheiten des Nervensystems	2020
Pemigatinib (Pemazyre®)	Onkologische Erkrankungen und Neubildungen	2021
Ponatinib (Iclusig®)	Onkologische Erkrankungen und Neubildungen	2013
Pralsetinib (Gavreto®)	Onkologische Erkrankungen und Neubildungen	2021*
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)	Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe	2018
Selpercatinib (Retsevmo®)	Onkologische Erkrankungen und Neubildungen	2021
Selumetinib (Koselugo®)	Onkologische Erkrankungen und Neubildungen	2021

* Aktuell außer Vertrieb

Wirkstoff (Handelsname)	Therapiegebiet	erstmaliges Inverkehrbringen
Tabelecleucel (Ebvallo®)	Onkologische Erkrankungen und Neubildungen	2023
Tafasitamab (Minjuvi®)	Onkologische Erkrankungen und Neubildungen	2021
Tagraxofusp (Elzonris®)	Onkologische Erkrankungen und Neubildungen	2021
Talquetamab (Talvey®)	Onkologische Erkrankungen und Neubildungen	2023
Teclistamab (Tecvayli®)	Onkologische Erkrankungen und Neubildungen	2023
Tepotinib (Tepmetko®)	Onkologische Erkrankungen und Neubildungen	2022
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Onkologische Erkrankungen und Neubildungen	2018
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe	2014
Turoctocog alfa pegol (Esperoct®)	Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe	2019
Valoctocogen Roxaparvovec (Roctavian®)	Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe	2022
Vismodegib (Erivedge®)	Onkologische Erkrankungen und Neubildungen	2013

Zitiervorschlag

Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (2024).
Spotlight Pharma Market 04.2024 „Besondere
Therapiesituationen“.

Impressum

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

Besondere Therapiesituationen, Dezember 2024
Andrej Rasch, Esther Theimer

Satz: Gerald Geffert

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