

Kurzfassung

Im Rahmen des Generalauftrags wurde das Thema Evidenz zu Orphan Drugs bearbeitet.

Hintergrund

Im deutschen Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) haben Orphan Drugs eine Sonderstellung. Orphan Drugs durchlaufen nach Marktzugang nicht das reguläre Nutzenbewertungsverfahren, da der Zusatznutzen gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V Abs. 1 Satz 11 bereits mit der Zulassung auf europäischer Ebene als belegt gilt. Der Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertet die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegte Evidenz, eine zweckmäßige Vergleichstherapie wird für diese Verfahren nicht festgelegt (im Folgenden werden diese Verfahren als eingeschränkte Bewertung bezeichnet). Wenn auf Basis dieser vom pU vorgelegten Evidenz keine Quantifizierung des Zusatznutzens in die Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ durch den G-BA möglich ist, erhält das Arzneimittel einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Eine reguläre Nutzenbewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst nach Überschreitung einer Jahresumsatzgrenze von 50 Mio. Euro, wenn der Orphan-Drug-Status vom pU zurückgegeben wird oder die Erkrankung nicht mehr die Prävalenzkriterien eines seltenen Leidens erfüllt. Bei der regulären Nutzenbewertung kann auch „kein Zusatznutzen“ oder sogar ein „geringerer Nutzen“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden.

Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die systematische Gegenüberstellung des (fiktiven) Zusatznutzens in eingeschränkten Bewertungen und des abgeleiteten Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in regulären Nutzenbewertungen von Orphan Drugs und
- die Charakterisierung der zur Verfügung stehenden Evidenz in regulären Nutzenbewertungen gegenüber vorhergehenden eingeschränkten Bewertungen.

Methoden

Informationsbeschaffung

Für das vorliegende Projekt wurden alle Bewertungen eines Orphan Drug herangezogen, für die eine reguläre Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vorlag. Dies konnte zum einen die erste reguläre Nutzenbewertung nach Marktzugang des jeweiligen Orphan Drug, zum anderen etwaige Folgebewertungen im Falle einer oder mehrerer Erweiterungen des Anwendungsgebiets umfassen, sofern zum Zeitpunkt dieser Anwendungserweiterung der Orphan-Drug-Status auf europäischer Ebene noch bestand. Maßgeblich für die Feststellung des Bewertungsergebnisses waren die jeweiligen Beschlüsse des G-BA.

Um eine systematische Darstellung zu gewährleisten, wurde die Datenbank des G-BA zu Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V mit dem integrierten Filter zu Orphan Drugs

herangezogen. Dabei wurden alle Beschlüsse zu Orphan Drugs mit ihren zugehörigen Verfahren nach den oben genannten Kriterien betrachtet.

Informationssynthese

Für die primäre Analyse wurden Bewertungen herangezogen, für die sowohl ein Ergebnis nach § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 (eingeschränkte Bewertung) als auch das einer regulären Nutzenbewertung vorlag. Der jeweils abgeleitete Zusatznutzen in eingeschränkten Bewertungen wurde dem in der nachfolgenden regulären Nutzenbewertung gegenübergestellt. Für diese Bewertungen wurde zusätzlich die jeweils zugrunde liegende Evidenzbasis charakterisiert.

Für die sekundäre Analyse wurden diejenigen Bewertungen betrachtet, für die lediglich eine reguläre Nutzenbewertung vorlag. Für diese Bewertungen wurde ermittelt, wie häufig kein Zusatznutzen für das Orphan Drug festgestellt wurde. Daraus ergab sich der Anteil potenziell diskrepanter Bewertungen zu fiktiven eingeschränkten Bewertungen, die wegen der vorhergehenden Überschreitung der Umsatzgrenze nicht durchgeführt wurden. Für diese Bewertungen wurde ebenfalls die jeweils zugrunde liegende Evidenzbasis charakterisiert.

Die Bewertungsergebnisse zum Zusatznutzen wurden gemäß der Differenzierung im jeweiligen G-BA-Beschluss betrachtet (d. h. innerhalb eines Beschlusses ggf. auf Ebene mehrerer Fragestellungen).

Ergebnisse

Ergebnis der Informationsbeschaffung

Durch die Informationsbeschaffung wurden N = 20 Orphan Drugs identifiziert, für die mindestens eine reguläre Nutzenbewertung durchgeführt wurde. Diese Orphan Drugs wurden in insgesamt n = 79 Fragestellungen bewertet. Für 41 Fragestellungen wurde sowohl eine eingeschränkte Bewertung als auch eine reguläre Nutzenbewertung durchgeführt (relevant für primäre Analyse). 1 Fragestellung wurde von der primären Analyse ausgeschlossen, da sie zwar Gegenstand der eingeschränkten Bewertung, jedoch nicht der nachfolgenden regulären Nutzenbewertung war. Für 37 Fragestellungen lag ausschließlich eine reguläre Nutzenbewertung vor (relevant für sekundäre Analyse).

Ergebnisse der primären Analyse

Für die primäre Analyse wurden Bewertungen herangezogen, für die sowohl ein Bewertungsergebnis einer eingeschränkten Bewertung als auch das einer regulären Nutzenbewertung vorlag (41 Fragestellungen).

Ergebnisse der eingeschränkten Bewertungen und der regulären Nutzenbewertungen

Es zeigt sich, dass in den eingeschränkten Bewertungen der 41 Fragestellungen mit 51 % (n = 21) am häufigsten ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß „nicht quantifizierbar“ abgeleitet wurde. Es folgen mit 32 % (n = 13) das Ausmaß „gering“, mit 15 % (n = 6) das Ausmaß

„beträchtlich“ und mit 2 % (n = 1) das Ausmaß „erheblich“. In den regulären Nutzenbewertungen dieser Fragestellungen zu Orphan Drugs wurde im Gegensatz dazu mit 54 % (n = 22) am häufigsten kein Zusatznutzen („nicht belegt“) abgeleitet. Das Ausmaß „nicht quantifizierbar“ wurde in 15 % (n = 6), das Ausmaß „gering“ in 7 % (n = 3), das Ausmaß beträchtlich in 22 % (n = 9) und das Ausmaß „erheblich“ in 2 % (n = 1) der Fragestellungen abgeleitet.

Übereinstimmung der Ergebnisse der eingeschränkten Bewertungen und regulären Nutzenbewertungen

Insgesamt zeigt sich bei 27 % (n = 11) aller für die primäre Analyse relevanten Fragestellungen ein identisches Ausmaß des Zusatznutzens zwischen eingeschränkter Bewertung und regulärer Nutzenbewertung. In 73 % (n = 30) der Fälle wich das Ausmaß des Zusatznutzens zwischen eingeschränkter Bewertung und regulärer Nutzenbewertung ab. Dabei wurde in 14 % (n = 6) der Fälle ein höheres Ausmaß des Zusatznutzens in der regulären Nutzenbewertung als in der eingeschränkten Bewertung abgeleitet. In 5 % (n = 2) der Fälle ergab sich in der regulären Nutzenbewertung ein niedrigeres Ausmaß des Zusatznutzens als in der eingeschränkten Bewertung. Für 54 % (n = 22) der Fragestellungen konnte in der regulären Nutzenbewertung kein Zusatznutzen für das Orphan Drug nachgewiesen werden.

Getrennt nach Wirkstoffen ergab sich, dass nur für 25 % der 20 Orphan Drugs (N = 5; Ivacaftor, Ruxolitinib, Nintedanib, Olaparib und Carfilzomib) in allen Fragestellungen der regulären Nutzenbewertung ein Zusatznutzen abgeleitet wurde. In den meisten Fällen wich das Ausmaß des Zusatznutzens dabei jedoch zwischen eingeschränkter und regulärer Nutzenbewertung ab. Für die übrigen 75 % (N = 15) der Orphan Drugs gab es jeweils mindestens 1 Fragestellung ohne Zusatznutzen in der regulären Nutzenbewertung. Für 45 % (N = 9) der Orphan Drugs konnte sogar in keiner Fragestellung ein Zusatznutzen festgestellt werden.

Evidenzbasis der Ergebnisse der eingeschränkten Bewertungen und regulären Nutzenbewertungen

Für die eingeschränkten Bewertungen lagen für 68 % (n = 28) der Fragestellungen randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) als Evidenzbasis vor. Für 27 % (n = 11) der Fragestellungen lagen nicht randomisierten Studien (Non-RCTs) vor, für 5 % (n = 2) der Fragestellungen wurden keine (verwertbaren) Daten vorgelegt. Adjustierte indirekte Vergleiche oder Evidenztransfers lagen in keiner Bewertung vor. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens durch den G-BA in die Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ wurde ausschließlich auf Basis von RCTs vorgenommen. Im Falle von Non-RCTs oder keinen (verwertbaren) Daten wurde immer ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.

Bei der Evidenzbasis der durchgeführten regulären Nutzenbewertungen von Orphan Drugs zeigt sich, dass für 39 % (n = 16) der Fragestellungen direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus RCTs vorlag. Bei 5 % (n = 2) der Fragestellungen wurde ein adjustierter indirekter Vergleich herangezogen. Für 2 % (n = 1) der Fragestellungen lagen verwertbare Daten aus Non-RCTs vor. Ein Evidenztransfer wurde bei 5 % (n = 2) der

Fragestellungen vorgenommen. Für 49 % (n = 20) der Fragestellungen lagen keine (verwertbaren) Daten vor. Auch bei der regulären Nutzenbewertung erfolgte eine Quantifizierung des Zusatznutzens in die Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ ausschließlich auf Basis von RCTs.

Für 66 % (n = 27) der 41 Fragestellungen lagen im Vergleich zur eingeschränkten Bewertung keine neuen Daten für die reguläre Nutzenbewertung vor. In diesen Fällen wurde meistens kein Zusatznutzen abgeleitet (70 % [n = 19] der 27 Fragestellungen). Daten aus neu durchgeführten Studien lagen für 10 % (n = 4) der Fragestellungen vor. Neue Datenschnitte aus bereits bekannten Studien gab es für 17 % (n = 7) der Fragestellungen. Beim Vorliegen neuer Studien oder neuer Datenschnitte wurde in der regulären Nutzenbewertung immer ein Zusatznutzen abgeleitet. Neue verwertbare adjustierte indirekte Vergleiche lagen für 7 % (n = 3) der Fragestellungen vor, ein Zusatznutzen ergab sich dabei für keine dieser Fragestellungen.

Ergebnisse der sekundären Analyse

Für die sekundäre Analyse wurden Bewertungen von Orphan Drugs betrachtet, für die lediglich eine reguläre Nutzenbewertung vorlag. Dies ist z. B. für ein neu zugelassenes Anwendungsgebiet eines Orphan Drug der Fall, wenn für dieses Orphan Drug vor der Zulassung des neuen Anwendungsgebiets bereits die Umsatzgrenze in Höhe von 50 Mio. Euro überschritten wurde.

Ergebnisse der regulären Nutzenbewertungen

In den regulären Nutzenbewertungen der 37 Fragestellungen wurde mit 54 % (n = 20) am häufigsten kein Zusatznutzen abgeleitet. Das Ausmaß „nicht quantifizierbar“ wurde in 22 % (n = 8), das Ausmaß „gering“ in 5 % (n = 2), das Ausmaß „beträchtlich“ in 11 % (n = 4) und das Ausmaß „erheblich“ in 8 % (n = 3) der Fragestellungen abgeleitet.

Die Ergebnisse sind konsistent zu denen der regulären Nutzenbewertungen aus der primären Analyse.

Evidenzbasis der Ergebnisse der regulären Nutzenbewertungen

Für 32 % (n = 12) der Fragestellungen lag direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus RCTs vor. Für 3 % (n = 1) der Fragestellungen lagen verwertbare Daten aus einem adjustierten indirekten Vergleich vor. Evidenztransfers wurden für 19 % (n = 7) der Fragestellungen herangezogen. Für 46 % (n = 17) der Fragestellungen lagen keine (verwertbaren) Daten vor. Non-RCTs wurden nicht herangezogen. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens in die Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ erfolgte in 89 % (n = 8) der 9 Fragestellungen auf Basis von RCTs.

Die Ergebnisse sind weitgehend konsistent zu denen der regulären Nutzenbewertungen aus der primären Analyse.

Zusammenfassung der primären und sekundären Analyse

In einer weiteren Analyse wurden die Ergebnisse der primären und sekundären Analyse zu den regulären Nutzenbewertungen zusammengefasst (insgesamt 78 Fragestellungen). Diese Analyse ermöglicht einen zusammenfassenden Blick auf die Datenlage zu Orphan Drugs im Falle einer regelhaften regulären Nutzenbewertung gegenüber einer Standardtherapie (zweckmäßigen Vergleichstherapie).

Zusammenfassung der Ergebnisse der regulären Nutzenbewertungen

Die Häufigkeiten des abgeleiteten Ausmaßes des Zusatznutzens sind vergleichbar mit denen der primären und sekundären Analyse. Mit 54 % (n = 42) wurde in den Fragestellungen am häufigsten kein Zusatznutzen („nicht belegt“) abgeleitet. Darauf folgen die Ausmaße „nicht quantifizierbar“ mit 18 % (n = 14), „beträchtlich“ mit 17 % (n = 13), „gering“ mit 6 % (n = 5) und „erheblich“ mit 5 % (n = 4). Ein „geringerer Nutzen“ wurde in keiner Fragestellung abgeleitet.

Auf Wirkstoffebene zeigt sich, dass nur für 15 % (N = 3) der 20 Wirkstoffe in allen bewerteten Fragestellungen im betrachteten Zeitraum ein Zusatznutzen abgeleitet wurde (Ruxolitinib, Nintedanib und Olaparib). Für die übrigen 85 % (N = 17) der Wirkstoffe wurde in mindestens 1 Fragestellung kein Zusatznutzen festgestellt. In der eingeschränkten Bewertung haben bzw. hätten alle diese Fragestellungen und damit alle 20 Wirkstoffe mindestens einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß „nicht quantifizierbar“ erhalten.

Zusammenfassung der Evidenzbasis der regulären Nutzenbewertungen

Aus der Evidenzbasis ergibt sich, dass für 47 % (n = 37) der 78 Fragestellungen am häufigsten keine verwertbaren Daten für die reguläre Nutzenbewertung der hier betrachteten Orphan Drugs vorlagen. Dass keine verwertbaren Daten vorlagen, war auch der häufigste Grund für die Feststellung „Zusatznutzen nicht belegt“ (88 % [n = 37] der 42 Fragestellungen mit dieser Bewertung).

Für 36 % (n = 28) der 78 Fragestellungen lagen Daten aus RCTs für die Bewertung vor. Der Zusatznutzen wurde nahezu ausschließlich – mit Ausnahme 1 Fragestellung – auf Basis von RCTs in die Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ quantifiziert.

Fazit

Aus dem vorliegenden Bericht ergibt sich, dass die Feststellung eines fiktiven Zusatznutzens bei Marktzugang von Orphan Drugs in mehr als der Hälfte der Fälle irreführend ist, da sich in späteren regulären Nutzenbewertungen kein Nachweis für einen Zusatznutzen ergibt. Dies führt nicht nur zu einer irreführenden Kommunikation über den Zusatznutzen neuer Orphan Drugs, sondern benachteiligt auch bereits vorhandene Therapieoptionen für seltene Leiden, die durch den fiktiven Zusatznutzen der neuen Orphan Drugs schlechter gestellt werden. Darüber hinaus verhindert der generelle fiktive Zusatznutzen, dass zwischen Orphan Drugs mit und ohne echtem Fortschritt für die Patientenversorgung unterschieden werden kann. Die irreführende

Kommunikation zum Zusatznutzen wird über Jahre aufrechterhalten und ohne Überschreitung der Umsatzgrenze von 50 Mio. Euro pro Jahr oder freiwillige Rückgabe des Orphan-Drug-Status durch den pU teilweise gar nicht korrigiert. Insgesamt wird ein wesentliches Ziel des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes, nämlich „die Spreu vom Weizen trennen“, bei Orphan Drugs durch das Privileg des fiktiven Zusatznutzens verhindert.

Die Evidenzbasis zeigt, dass randomisierte kontrollierte Studien auch zu Orphan Drugs möglich sind. Viele dieser randomisierten kontrollierten Studien sind bislang jedoch nicht auf versorgungsrelevante Fragestellungen (Vergleich mit vorhandenen Therapieoptionen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte) ausgerichtet, sondern adressieren insbesondere die Kriterien der Zulassung. Daher müssen Anstrengungen unternommen werden, dass zukünftig vermehrt patientenrelevante und versorgungsnahe Fragestellungen bei der Studienplanung und -durchführung berücksichtigt werden. Insbesondere sollte die anwendungsbegleitende Datenerhebung um die Möglichkeit der Durchführung pragmatischer (registerbasierter) randomisierter kontrollierter Studien erweitert werden. Dadurch könnte auch die Entwicklung der Registerlandschaft in Deutschland gefördert werden, mit dem Ziel, offene Fragen der Versorgung zukünftig möglichst zeitnah und ergebnissicher klären zu können.