

Preis- und Kostenentwicklung von Orphan Drugs



ARBEITSPAPIER

Projekt: GA22-01

Version: 1.0

Stand: 17.01.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1702

DOI: 10.60584/GA22-01

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Preis- und Kostenentwicklung von Orphan Drugs

Auftraggeber

Bearbeitung im Rahmen des Generalauftrags

Interne Projektnummer

GA22-01

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/GA22-01>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Preis- und Kostenentwicklung von Orphan Drugs; Arbeitspapier [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/GA22-01>.

Schlagwörter

Arzneimittelkosten, Orphan Drug Produktion

Keywords

Drug Costs, Orphan Drug Production

Dieses Arbeitspapier wurde ohne Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christiane Balg
- Catharina Brockhaus
- Katharina Frangen
- Sarah Mostardt
- Dominik Schierbaum
- Anja Schwalm
- Sibylle Sturtz
- Pamela Wronski

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
Kurzfassung	viii
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	3
3 Projektverlauf.....	4
4 Methoden	5
4.1 Informationsbeschaffung.....	5
4.2 Informationssynthese und -analyse	5
4.2.1 Preis- und Kostenentwicklung.....	7
4.2.2 Mögliche Einflussfaktoren auf die Preisänderung	8
5 Ergebnisse	12
5.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung.....	12
5.2 Ergebnisse zur Preis- und Kostenentwicklung.....	13
5.3 Ergebnisse zu möglichen Einflussfaktoren auf die Preisänderung	18
6 Diskussion	26
6.1 Interpretation der Ergebnisse	26
6.1.1 Ergebnisse zur Preis- und Kostenentwicklung.....	26
6.1.2 Ergebnisse zu möglichen Einflussfaktoren	27
6.1.3 Limitationen.....	28
6.2 Orphan Drugs im Rahmen des AMNOG-Verfahrens.....	30
7 Fazit	32
8 Literatur	33
Anhang A Tabellen	55

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Prozentuale Preisänderungen der eingeschlossenen Orphan Drugs nach eingeschränkten Bewertungen und nach regulären Nutzenbewertungen.....	15
Tabelle 2: Zusatznutzen in eingeschränkten Bewertungen als Einflussfaktor auf Preisänderungen (n = 28)	21
Tabelle 3: Zusatznutzen in regulären Nutzenbewertungen als Einflussfaktor auf Preisänderungen (n = 23)	22
Tabelle 4: Gegenüberstellung Zusatznutzen in regulären Nutzenbewertungen und in eingeschränkten Bewertungen.....	23
Tabelle 5: Zusatznutzen in regulären Nutzenbewertungen bei Indikationserweiterungen....	24
Tabelle 6: Übersicht der eingeschlossenen Orphan Drugs, die sowohl einer eingeschränkten Bewertung als auch einer regulären Nutzenbewertung unterzogen wurden und einen 13-monatigen Beobachtungszeitraum nach Beschlussfassung aufweisen (01.01.2011 bis 30.06.2023)	55
Tabelle 7: Ergebnisse zur Preisänderung sowie extrahierte Daten zu möglichen Einflussfaktoren	57
Tabelle 8: Orphan Drugs mit Indikationserweiterung	65
Tabelle 9: Quellen der eingeschlossenen Orphan Drugs zur Preis- und Kostenentwicklung ..	69

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung	13
Abbildung 2: Häufigkeit der Preisänderungen nach eingeschränkten Bewertungen und nach regulären Nutzenbewertungen	14
Abbildung 3: Prozentuale Preisänderungen der eingeschlossenen Orphan Drugs nach eingeschränkten Bewertungen und nach regulären Nutzenbewertungen.....	16
Abbildung 4: Entwicklung der mittleren Jahrestherapiekosten der eingeschlossenen Orphan Drugs (a)	17
Abbildung 5: Entwicklung der mittleren Jahrestherapiekosten der eingeschlossenen Orphan Drugs (b)	18
Abbildung 6: Preisänderungen (n = 28) und Anzahl der Patientinnen und Patienten – eingeschränkte Bewertungen (a)	19
Abbildung 7: Preisänderungen (n = 28) und Anzahl der Patientinnen und Patienten – eingeschränkte Bewertungen (b)	20
Abbildung 8: Preisänderungen (n = 23) und Anzahl der Patientinnen und Patienten – reguläre Nutzenbewertungen	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GKV-FinStG	Gesetz zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
n	Anzahl Preisänderungen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

Kurzfassung

Im Rahmen des Generalauftrags wurde das Thema Preis- und Kostenentwicklung von 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 Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertet die vom pU vorgelegte Evidenz im Hinblick auf das Ausmaß des qua Gesetz belegten Zusatznutzens. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wird für diese Verfahren nicht festgelegt. Im Folgenden werden diese Verfahren als eingeschränkte Bewertung bezeichnet. Eine reguläre Nutzenbewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst nach Überschreitung einer Jahresumsatzgrenze von 30 Mio. €, wenn der Orphan-Drug-Status vom pU zurückgegeben wird oder die Erkrankung nicht mehr die Prävalenzkriterien eines seltenen Leidens erfüllt. Im Anschluss an die Veröffentlichung des Beschlusses einer eingeschränkten Bewertung oder regulären Nutzenbewertung durch den G-BA folgt eine in der Regel 6-monatige Phase der Preisbildung, in der der Spitzenverband der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und der pU den dann in Deutschland geltenden Erstattungsbetrag verhandeln.

Im vorliegenden Projekt soll untersucht werden, inwiefern sich in der Vergangenheit die Erstattungsbeträge im Rahmen der eingeschränkten Bewertung im Abgleich mit der regulären Nutzenbewertung verändern. Hierzu wird neben der Veränderung der Preise pro Packung auch die Veränderung der absoluten Höhe der Jahrestherapiekosten betrachtet.

Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind:

- die Darstellung der Preis- und Kostenentwicklung bei Orphan Drugs nach eingeschränkter Bewertung und nach regulärer Nutzenbewertung sowie
- die Aufbereitung möglicher Einflussfaktoren auf die Preis- und Kostenentwicklung.

Methoden

Informationsbeschaffung

Betrachtet wurden die in dem Generalauftrag GA21-01 „Evidenz zu Orphan Drugs“ eingeschlossenen 20 Orphan Drugs der primären Analyse. Für ihre maßgeblichen Bewertungen lag sowohl ein Bewertungsergebnis einer eingeschränkten Bewertung als auch das einer entsprechenden regulären Nutzenbewertung vor. Es wurden weitere Orphan Drugs

mit den entsprechenden Verfahren ergänzt, die seit dem 01.10.2021 bis zum 30.06.2023 (inklusive eines Beobachtungszeitraums von 13 Monaten nach Beschluss) ebenfalls eine eingeschränkte Bewertung und eine reguläre Nutzenbewertung durchlaufen haben.

Als Informationsquelle für die Preise und Kosten der eingeschlossenen Orphan Drugs wurden Angaben der entsprechenden Beschlüsse und Tragenden Gründe aus der Datenbank des G-BA sowie der Lauer-Taxe herangezogen.

Für die Darstellung von Faktoren, die einen möglichen Einfluss auf die Preis- und Kostenentwicklung haben, wurden weitere Angaben aus den oben genannten Beschlüssen und Tragenden Gründen des G-BA extrahiert. Darüber hinaus wurde die Datenbank des G-BA verwendet, um weitere Beschlüsse zu Indikationserweiterungen der eingeschlossenen Orphan Drugs zu identifizieren.

Informationssynthese und -analyse

Die Preise und Jahrestherapiekosten der ausgewählten Orphan Drugs wurden gegenübergestellt. Dazu wurden die Preise und die Jahrestherapiekosten für folgende 4 Zeitpunkte ermittelt:

- 1) zum Zeitpunkt des G-BA-Beschlusses nach der eingeschränkten Bewertung
- 2) nach Preisänderung im Rahmen der eingeschränkten Bewertung
- 3) zum Zeitpunkt des G-BA-Beschlusses nach erstmaliger regulärer Nutzenbewertung
- 4) nach Preisänderung im Rahmen der erstmaligen regulären Nutzenbewertung

Die Preisentwicklung eines Orphan Drug wurde anhand einer prozentualen Preisänderung einer Arzneimittelpackung zwischen den Zeitpunkten 1 und 2 (eingeschränkte Bewertung) sowie zwischen den Zeitpunkten 3 und 4 (reguläre Nutzenbewertung) ermittelt. Abschließend wurden ein Durchschnitt sowie ein Median, 1. / 3. Quartil und eine Spanne aus den prozentualen Preisänderungen aller Orphan Drugs zwischen den Zeitpunkten 1 und 2 sowie zwischen den Zeitpunkten 3 und 4 berechnet.

Die Kostenentwicklung eines Orphan Drugs wurde anhand der Höhe der Jahrestherapiekosten zu allen 4 Zeitpunkten abgebildet. Abschließend wurde ein Durchschnitt sowie der Median und das 1. / 3. Quartil aus den Jahrestherapiekosten aller Orphan Drugs zu den jeweiligen 4 Zeitpunkten berechnet.

Es wurden mögliche Einflussfaktoren auf die Preis- und Kostenentwicklung anhand der regelhaft in den Beschlüssen ausgewiesenen Angaben geprüft. Hierzu wurden die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten (Zielpopulation) sowie das Ausmaß des Zusatznutzens auf Fragestellungsebene extrahiert und für die weitere Analyse kategorisiert

bzw. gruppiert. Indikationserweiterungen eines bereits bewerteten Wirkstoffs müssen immer ein neues Bewertungsverfahren durchlaufen und weisen somit weitere Ergebnisse zum Zusatznutzen auf. Daher wurde für die eingeschlossenen Orphan Drugs der Einfluss des Zusatznutzens von Indikationserweiterungen auf die Preis- und Kostenentwicklung überprüft, die in einem zeitlichen Zusammenhang zu den analysierten Verfahren standen.

Ergebnisse

Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Es wurden 23 Orphan Drugs mit 60 Bewertungsverfahren identifiziert. Die Bewertungsverfahren teilen sich in 29 Verfahren mit einer eingeschränkten Bewertung und 31 Verfahren mit einer regulären Nutzenbewertung auf. Da für die Analyse sowohl 1 Verfahren mit einer eingeschränkten Bewertung als auch das entsprechende Verfahren mit einer regulären Nutzenbewertung aufgrund sich überschneidender Beobachtungszeiträume von 13 Monaten nach dem jeweiligen Beschluss ausgeschlossen wurden, wurden 28 Verfahren mit einer eingeschränkten Bewertung und 30 Verfahren mit einer regulären Nutzenbewertung eingeschlossen.

Aus den 28 Verfahren mit einer eingeschränkten Bewertung konnte jeweils 1 Preisänderung resultieren (n = 28). Bei den eingeschlossenen 30 Verfahren mit einer regulären Nutzenbewertung wurden für 4 Orphan Drugs mehrere zeitgleiche Bewertungsverfahren zu verschiedenen Anwendungsgebieten durchgeführt. Für diese wurde jeweils nur 1 Preisänderung je Wirkstoff innerhalb des Beobachtungszeitraums erwartet. Somit wurde von 23 Preisänderungen für Orphan Drugs mit einer regulären Nutzenbewertung ausgegangen.

Ergebnisse der Preisentwicklung

In dem festgelegten Beobachtungszeitraum von bis zu 13 Monaten nach Beschlussfassung wurden im Rahmen der eingeschränkten Bewertung 27 Preisabsenkungen, 1 konstanter Preis und keine Preissteigerung beobachtet. Nach der regulären Nutzenbewertung zeigt sich die folgende Verteilung: 18 Preisabsenkungen, 2 konstante Preise und 3 Preissteigerungen.

Es zeigt sich, dass sowohl aus den eingeschränkten Bewertungen als auch aus den nachgelagerten regulären Nutzenbewertungen im Mittel eine Preisreduktion von -14,7 % bzw. -12,6 % resultiert. Der höchste Preisabschlag ist im Rahmen der regulären Nutzenbewertungen zu beobachten (-40,3 %). Preisaufschläge (max. +14,2 %) zeigen sich ausschließlich nach regulären Nutzenbewertungen.

Ergebnisse der Kostenentwicklung

Sowohl nach eingeschränkten Bewertungen als auch nach regulären Nutzenbewertungen reduzieren sich die mittleren Jahrestherapiekosten im Zuge der Preisverhandlung. Ebenso ist ab dem Zeitpunkt der Preisänderung nach eingeschränkten Bewertungen bis zur

Beschlussfassung der regulären Nutzenbewertungen in der Regel eine weitere Absenkung der Kosten zu beobachten.

Ergebnisse zu möglichen Einflussfaktoren auf die Preisänderung

Anzahl Patientinnen und Patienten

Bei einer Kategorisierung der Patientenzahlen sind bei eingeschränkten Bewertungen und regulären Nutzenbewertungen jeweils mittlere Preisabschläge in einer ähnlichen Größenordnung zu beobachten. Lediglich in der Kategorie mit einer besonders geringen Patientenzahl (≤ 100) zeigt sich bei eingeschränkten Bewertungen eine geringere Preisreduktion im Abgleich zu den übrigen Kategorien.

Ausmaß des Zusatznutzens

Bei den Untersuchungen zum Ausmaß des Zusatznutzens in eingeschränkten Bewertungen weisen die Gruppen

- „nicht quantifizierbar“ in allen Fragestellungen sowie
- „gering oder beträchtlich oder erheblich“ in mind. 1 Fragestellung

jeweils eine Preisreduktion auf. Diese ist ausgeprägter in der Gruppe „nicht quantifizierbar in allen Fragestellungen“ (im Mittel: -18%) als in der 2. Gruppe (im Mittel: $-11,4\%$).

Bei den Analysen zum Ausmaß des Zusatznutzens in regulären Nutzenbewertungen wurden die Gruppen

- „nicht belegt“ in allen Fragestellungen sowie
- „nicht quantifizierbar“ oder „gering“ oder „beträchtlich“ oder „erheblich“ in mind. 1 Fragestellung

untersucht. Auch hier weisen beide Gruppen eine mittlere Preisreduktion auf, wobei sie in der erstgenannten Gruppe mit $-19,5\%$ höher ausfällt als in der 2. Gruppe ($-3,7\%$).

Zusätzlich wurde eine Gegenüberstellung der Ergebnisse zum Zusatznutzen in regulären Nutzenbewertungen und eingeschränkten Bewertungen vorgenommen. Dabei wurde das Ausmaß zum Zusatznutzen der regulären Nutzenbewertung mit demjenigen der entsprechenden eingeschränkten Bewertung verglichen. Für Orphan Drugs mit einem kleineren oder gleichen Ausmaß zum Zusatznutzen in allen Fragestellungen werden sowohl Preisabsenkungen als auch konstante Preise mit einer breiten Variabilität beobachtet: im Mittel $-17,6\%$ und mit einer Spanne von $-40,3\%$ bis 0% . Wesentlich seltener tritt der Fall auf, dass das Ausmaß zum Zusatznutzen in allen Fragestellungen in regulären Nutzenbewertungen größer ist ($n = 4$). Hier werden Preissteigerungen und konstante Preise festgestellt: im Mittel $+7,3\%$ und mit einer Spanne von 0% bis $+14,2\%$.

Ausmaß des Zusatznutzens bei Indikationserweiterungen

Der Einfluss des Zusatznutzens auf die mittlere Preisänderung zeigt sich ebenfalls unter Berücksichtigung der Indikationserweiterungen und bestätigt die Ergebnisse der vorangegangenen Analyse zu den regulären Nutzenbewertungen.

Fazit

Aus dem vorliegenden Bericht ergibt sich, dass die Mehrzahl der betrachteten Orphan Drugs sowohl eine Preisreduktion im Rahmen einer eingeschränkten Bewertung als auch eine zusätzliche Preisreduktion im Rahmen einer nachgelagerten regulären Nutzenbewertung aufweist. Die Analysen zu den Jahrestherapiekosten unterstreichen diese Beobachtung.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten zeigt anhand der eingeschlossenen Orphan Drugs in der vorgelegten Analyse keinen wesentlichen Einfluss auf die Preisänderungen.

Insbesondere bei regulären Nutzenbewertungen zeigt die Analyse, dass die Ergebnisse zum Ausmaß des Zusatznutzens die Preisänderungen beeinflussen. Die Richtung der Preisänderung, d. h. eine Preissenkung oder -steigerung, wird durch den Zusatznutzen bestimmt, aber weitere Faktoren müssen die konkrete Höhe der Preisänderung mit beeinflussen. Der Einfluss der Ergebnisse zum Zusatznutzen auf die Preisänderungen bestätigt sich bei einer Betrachtung der Verfahren zu Indikationserweiterungen.

Es kann geschlussfolgert werden, dass das umfassende Ziel des AMNOG, den Preis eines Arzneimittels u. a. am Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auszurichten, erst durch die nachgelagerte reguläre Nutzenbewertung erreicht wird.

1 Hintergrund

Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) in der Europäischen Union

Erkrankungen mit einer Prävalenz von ≤ 5 pro 10 000 Einwohnerinnen und Einwohner gelten in der Europäischen Union (EU) als seltene Leiden. Für diese seltenen Leiden existieren häufig keine adäquaten Therapien. Um Anreize zu schaffen, damit die pharmazeutische Industrie in die Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs) trotz marktwirtschaftlicher Risiken durch Kosten für die Entwicklung und für das Inverkehrbringen des Arzneimittels investiert, wurde 1999 die Verordnung zu Arzneimitteln für seltene Leiden erlassen [1]. In dieser Verordnung wurde als maßgeblicher Anreiz das Marktexklusivrecht verankert, welches den Herstellern von Orphan Drugs zusichert, dass für die nächsten 10 Jahre keine ähnlichen Arzneimittel für dasselbe therapeutische Anwendungsgebiet zugelassen werden. Der Zeitraum der Marktexklusivität kann jedoch reduziert werden, sofern die Erkrankung die Prävalenzkriterien für seltene Leiden nicht mehr erfüllt. Des Weiteren kann die Marktexklusivität entzogen werden, wenn ein weiterer pharmazeutischer Unternehmer (pU) im selben Anwendungsgebiet ein ähnliches Arzneimittel entwickelt hat und eine klinische Überlegenheit dieses Arzneimittels nachweisen konnte.

Orphan Drugs in AMNOG-Verfahren

Im deutschen Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) [2] haben Orphan Drugs eine Sonderstellung. Orphan Drugs durchlaufen nach Marktzugang nicht das reguläre Nutzenbewertungsverfahren, da der Zusatznutzen gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 bereits mit der Zulassung auf europäischer Ebene als belegt gilt. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertet die vom pU vorgelegte Evidenz im Hinblick auf das Ausmaß des qua Gesetz belegten Zusatznutzens (auch benannt als fiktiver Zusatznutzen). Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wird für diese Verfahren nicht festgelegt (im Folgenden werden diese Verfahren als eingeschränkte Bewertung bezeichnet). Eine reguläre Nutzenbewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst nach Überschreitung einer Jahresumsatzgrenze von 30 Mio. €, wenn der Orphan-Drug-Status vom pU zurückgegeben wird oder die Erkrankung nicht mehr die Prävalenzkriterien eines seltenen Leidens erfüllt.

In dem Beschluss des G-BA zu einer eingeschränkten Bewertung oder regulären Nutzenbewertung werden sowohl die Preise des Orphan Drugs als auch die Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient ausgewiesen. Letztere werden unter Berücksichtigung der zum Zeitpunkt der Beschlussfassung geltenden Preise ermittelt und setzen sich zusammen aus Arzneimittelkosten und ggf. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Darüber hinaus werden ggf. Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) separat ausgewiesen. Im Anschluss an die Veröffentlichung des Beschlusses einer eingeschränkten Bewertung oder regulären Nutzenbewertung durch den G-BA folgt eine in der Regel 6-monatige Phase der Preisbildung, in der der GKV-Spitzenverband und der pU den

dann in Deutschland geltenden Erstattungsbetrag für das Arzneimittel verhandeln. Inhalte der Verhandlungen sind nicht einsehbar. Können sich die Verhandlungspartner nicht einigen, bestimmt eine Schiedsstelle den Erstattungsbetrag. Der Erstattungsbetrag wird durch die Unternehmen an die Preis- und Produktverzeichnisse gemeldet [3].

Aktuelle Entwicklungen

Mit dem Inkrafttreten des Gesetzes zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-FinStG) am 15.11.2022 wurden eine Reihe von Maßnahmen getroffen, um der Lücke zwischen Einnahmen und Ausgaben der GKV entgegenzuwirken [4].

Eine Anpassung betraf auch die Orphan Drugs: Für Orphan Drugs galt bis dahin, dass beim Überschreiten eines Jahresumsatzes mit der GKV in Höhe von 50 Mio. € Nachweise zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zum Zweck einer regulären Nutzenbewertung) erbracht werden mussten. Zur Ausgabenreduktion der GKV wurde diese sogenannte Umsatzschwelle mit dem Gesetz von 50 Mio. € auf 30 Mio. € herabgesetzt [5]. Der neu verhandelte Erstattungsbetrag gilt nun rückwirkend ab dem 7. Monat nach Überschreitung der Umsatzschwelle [5].

Notwendigkeit und potenzieller Nutzen des Projekts

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nahm mit dem Generalauftrag GA21-01 „Evidenz zu Orphan Drugs“ [6] aus dem Jahr 2021 aktiv am Diskurs an der getroffenen Festlegung teil, dass bei Orphan Drugs durch die Zulassung bereits ein Zusatznutzen belegt ist: Hierfür wurden 20 Orphan Drugs mit Verfahren im Zeitraum vom 01.01.2011 bis 30.09.2021 herangezogen, für die sowohl ein Bewertungsergebnis einer eingeschränkten Bewertung als auch das einer regulären Nutzenbewertung vorlag. Aus dem Bericht ergab 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.

Im Rahmen des GKV-FinStG sind neben der oben erwähnten Umsatzschwelle für Orphan Drugs auch die Erstattungsbeträge erneut in den Fokus gerückt worden, die im Rahmen des AMNOG-Verfahrens verhandelt werden. Durch die Reduzierung der Umsatzschwelle für Orphan Drugs und die damit einhergehende neue Verhandlung eines Erstattungsbetrags auf Grundlage einer regulären Nutzenbewertung erwartet der Gesetzgeber mittelfristig Einsparungen [4]. Daraus lässt sich die Hypothese ableiten, dass eine erneute bzw. reguläre Nutzenbewertung zu einer Reduzierung der Preise der entsprechenden Orphan Drugs führt. Im vorliegenden Projekt soll daher untersucht werden, inwiefern sich in der Vergangenheit die Erstattungsbeträge im Rahmen der eingeschränkten Bewertung im Abgleich mit der regulären Nutzenbewertung verändern. Hierzu wird neben der Veränderung der Preise pro Packung auch die Veränderung der absoluten Höhe der Jahrestherapiekosten betrachtet.

2 Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind:

- die Darstellung der Preis- und Kostenentwicklung bei Orphan Drugs nach eingeschränkter Bewertung und nach regulärer Nutzenbewertung sowie
- die Aufbereitung möglicher Einflussfaktoren auf die Preis- und Kostenentwicklung.

3 Projektverlauf

Im Rahmen des Generalauftrags wurde das Thema Preis- und Kostenentwicklung von Orphan Drugs bearbeitet. Bearbeitungsbeginn war der 01.03.2023.

Auf Basis einer internen Projektskizze wurde ein Arbeitspapier erstellt. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

4.1 Informationsbeschaffung

Betrachtet wurden die in dem Generalauftrag GA21-01 „Evidenz zu Orphan Drugs“ eingeschlossenen 20 Orphan Drugs der primären Analyse. Für deren maßgebliche Bewertungen lag sowohl ein Bewertungsergebnis nach § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 (eingeschränkte Bewertung) als auch das einer entsprechenden regulären Nutzenbewertung vor. Es wurden weitere Orphan Drugs mit den entsprechenden Verfahren ergänzt, die seit dem 01.10.2021 bis zum 30.06.2023 (inklusive eines Beobachtungszeitraums von 13 Monaten nach Beschluss, siehe hierzu Abschnitt 4.2) ebenfalls eine eingeschränkte Bewertung und eine reguläre Nutzenbewertung durchlaufen haben. Hierfür wurde die Datenbank des G-BA zu Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V mit dem integrierten Filter zu Orphan Drugs verwendet [7] und die dort identifizierten Beschlüsse und entsprechenden Tragenden Gründe herangezogen.

Als Informationsquelle für die Preise und Kosten der eingeschlossenen Orphan Drugs wurden Angaben der entsprechenden Beschlüsse und Tragenden Gründe des G-BA sowie der Lauer-Taxe herangezogen. Die Lauer-Taxe ist ein Preisverzeichnis, in dem sich unter anderem Informationen zu verschiedenen Preisen inklusive Rabatten sämtlicher in Deutschland zugelassener Arzneimittel befinden. Es sind sowohl aktuelle als auch zurückliegende Preise ersichtlich, sodass über entsprechende Datumseingaben Informationen zu der Preisentwicklung einzelner Wirkstoffe extrahiert werden können [7].

Für die Darstellung weiterer Faktoren, die einen möglichen Einfluss auf die Preis- und Kostenentwicklung haben, wurden weitere Angaben aus den oben genannten Beschlüssen und Tragenden Gründen des G-BA extrahiert. Darüber hinaus wurde die Datenbank des G-BA verwendet, um weitere Beschlüsse zu Indikationserweiterungen der eingeschlossenen Orphan Drugs zu identifizieren.

4.2 Informationssynthese und -analyse

Es wurden Bewertungen herangezogen, für die sowohl ein Bewertungsergebnis einer eingeschränkten Bewertung als auch das einer regulären Nutzenbewertung vorlag. Für den Einschluss der Bewertungsverfahren war zudem ein abgeschlossener Zeitraum von 13 Monaten nach Beschlussfassung erforderlich, um eine Änderung des Erstattungsbetrags nach den Preisverhandlungen und folglich eine Preisanpassung beobachten zu können. Grundsätzlich ist ein neuer Erstattungsbetrag nach 6 Monaten ab Beschlussfassung zu erwarten (§ 130 b SGB V). Es wurde jedoch ein längerer Zeitraum gewählt, um beispielsweise Meldeverzögerungen an die Preis- und Produktverzeichnisse oder eventuelle spätere Festsetzungen des Erstattungsbetrags durch die Schiedsstelle nach den Preisverhandlungen

abbilden zu können. Eingeschlossen wurden Bewertungsverfahren inklusive eines 13-monatigen Beobachtungszeitraums bis 30.06.2023.

Extraktion und Aufbereitung der Preise und Kosten

Aus den jeweiligen Beschlüssen und Tragenden Gründen des G-BA wurden die Angaben

- zu den Preisen (Apothekenverkaufspreis reduziert um den Apotheken- und Herstellerrabatt nach § 130 und § 130 a SGB V bzw. in einem Fall der Herstellerabgabepreis zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer) sowie
- zu den Jahrestherapiekosten (Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GVK-Leistungen)

der eingeschlossenen Orphan Drugs entnommen.

Es wurden sowohl die Preise als auch die Jahrestherapiekosten extrahiert, da anhand der Preise eine relative Veränderung der Preise pro Packung und anhand der Jahrestherapiekosten eine absolute Höhe der entstehenden Kosten abgeschätzt werden kann. Falls Jahrestherapiekosten sowohl für das 1. als auch für das 2. Behandlungsjahr in den Beschlüssen ausgewiesen waren, wurden bei einer chronischen Erkrankung nur die Kosten für das 2. Behandlungsjahr herangezogen, ansonsten nur diejenigen Kosten für das 1. Behandlungsjahr. Die Kosten gemäß Hilfstaxe wurden aufgrund der separaten Darstellung in den Beschlüssen nicht miteingeschlossen.

Aus der Lauer-Taxe wurden die im Vergleich zum jeweiligen Beschluss veränderten Preise extrahiert, die innerhalb von 13 Monaten nach Beschlussfassung der eingeschränkten Bewertung bzw. regulären Nutzenbewertung der eingeschlossenen Orphan Drugs erkennbar waren. Es wurden Preise derjenigen Packungen entnommen, die im Beschluss / in den Tragenden Gründen des G-BA als Grundlage für die Berechnung der Jahrestherapiekosten dienten. Die Preisänderung durfte nicht allein auf eine andere gesetzliche Regelung zurückzuführen sein wie z. B. eine allgemeine Anpassung des Herstellerrabatts oder der Mehrwertsteuer. Bei konstanten Preisen innerhalb dieses Zeitraums wurde davon ausgegangen, dass aus den Preisverhandlungen keine unmittelbare Änderung des Erstattungsbetrages resultierte.

Die Jahrestherapiekosten wurden mit den Preisen nach Preisverhandlung in Anlehnung an die Berechnungen in den jeweiligen Beschlüssen / Tragenden Gründen des G-BA selbst ermittelt. Sofern Kosten für Kombinationspartner oder für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen in den Jahrestherapiekosten enthalten waren, wurden diese für die Berechnungen im Abgleich mit den entsprechenden Beschlüssen / Tragenden Gründen konstant gehalten.

4.2.1 Preis- und Kostenentwicklung

Die Preise und Jahrestherapiekosten der ausgewählten Orphan Drugs wurden gegenübergestellt. Dazu wurden die Preise und die Jahrestherapiekosten für folgende 4 Zeitpunkte ermittelt:

- 1) zum Zeitpunkt des G-BA-Beschlusses nach der eingeschränkten Bewertung
- 2) nach Preisänderung im Rahmen der eingeschränkten Bewertung
- 3) zum Zeitpunkt des G-BA-Beschlusses nach erstmaliger regulärer Nutzenbewertung
- 4) nach Preisänderung im Rahmen der erstmaligen regulären Nutzenbewertung

Preisentwicklung:

Die Preisentwicklung eines Orphan Drugs wurde zunächst anhand einer prozentualen Preisänderung einer Arzneimittelpackung zwischen den Zeitpunkten 1 und 2 (eingeschränkte Bewertung) sowie zwischen den Zeitpunkten 3 und 4 (reguläre Nutzenbewertung) ermittelt.

Waren für ein Orphan Drug mehrere Arzneimittelpackungen von unterschiedlichen Preisänderungen betroffen, wurde ein Mittelwert aus diesen Preisänderungen gebildet. Im Fall, dass diese Preisänderungen um mehr als 5 % voneinander abwichen, wurde ein gewichteter Mittelwert gebildet (gewichtet nach der Anzahl an Packungen, die für die Berechnung der Jahrestherapiekosten erforderlich waren).

Abschließend wurden ein Durchschnitt sowie ein Median, 1. / 3. Quartil und eine Spanne aus den prozentualen Preisänderungen aller Orphan Drugs zwischen den Zeitpunkten 1 und 2 sowie zwischen den Zeitpunkten 3 und 4 berechnet.

Kostenentwicklung:

Die Kostenentwicklung eines Orphan Drugs wurde anhand der Höhe der Jahrestherapiekosten zu allen 4 Zeitpunkten abgebildet.

Es wurde jeweils ein Mittelwert für die Jahrestherapiekosten auf Wirkstoffebene gebildet, wenn die Jahrestherapiekosten nicht anhand 1 Wertes (Basiswert), sondern anhand einer oder mehrerer Spannen (Unter- und Obergrenze) abgebildet waren. Bei mehreren Spannen wurde zunächst jeweils ein Mittelwert aus allen Unter- und allen Obergrenzen (ggf. unter Berücksichtigung eines Basiswertes) gebildet.

In Einzelfällen kann ein Orphan Drug mit unterschiedlichen Kombinationspartnern oder als Mono- und Kombinationstherapie angewendet werden, woraus sich unterschiedliche Jahrestherapiekosten ergeben. Hier wurde stets zuerst ein Mittelwert über diese Jahrestherapiekosten gebildet.

Des Weiteren wurde ein Mittelwert gebildet, wenn mehrere Angaben zu den Jahrestherapiekosten vorlagen, aufgrund

- verschiedener Anwendungsgebiete oder
- verschiedener Fragestellungen innerhalb eines Anwendungsgebietes.

Abschließend wurden ein Durchschnitt sowie der Median sowie das 1. / 3. Quartil aus den Jahrestherapiekosten aller Orphan Drugs zu den jeweiligen 4 Zeitpunkten berechnet.

Für eine weitere Darstellung der Kostenentwicklung wurden die mittleren Jahrestherapiekosten in folgende Kategorien unterteilt: $\leq 50\,000$ €; $> 50\,000$ bis $\leq 100\,000$ €; $> 100\,000$ bis $\leq 200\,000$ €; $> 200\,000$ €. Die Jahrestherapiekosten wurden anhand ihrer mittleren Höhe den Kategorien zugeteilt und die Häufigkeit in der jeweiligen Kategorie ausgezählt.

4.2.2 Mögliche Einflussfaktoren auf die Preisänderung

Die Auswahl der möglichen Einflussfaktoren wurde anhand der regelhaft in den Beschlüssen ausgewiesenen Angaben getroffen. Dazu zählen die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten (Zielpopulation) wie auch die Ergebnisse zum Ausmaß des Zusatznutzens. Da weitere Verfahren mit Indikationserweiterungen zu den eingeschlossenen Orphan Drugs identifiziert wurden, bei denen ein zeitlicher Zusammenhang mit den analysierten Verfahren besteht, wurden ihre Ergebnisse zum Zusatznutzen ebenfalls in einer separaten Auswertung untersucht.

Anzahl der Patientinnen und Patienten:

Die extrahierten Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patientinnen laut Beschluss des G-BA wurden auf Wirkstoffebene addiert, falls

- mehrere Angaben zu den Patientenzahlen im jeweiligen Beschluss aufgrund verschiedener Fragestellungen oder Anwendungsgebiete vorlagen und / oder
- mehrere Angaben zu den Patientenzahlen in mehreren Beschlüssen aufgrund zeitgleicher Verfahren eines Wirkstoffes auftraten.

Zudem wurde ein Mittelwert gebildet, wenn die Anzahl der Patientinnen und Patienten anhand einer Spanne (Unter- und Obergrenze, ggf. unter zusätzlicher Berücksichtigung eines Basiswertes) abgebildet war.

Waren sowohl mehrere Angaben als auch eine Spanne zur Patientenzahl vorhanden, wurden zunächst alle Unter- und alle Obergrenzen (ggf. unter Berücksichtigung eines Basiswertes) getrennt addiert und anschließend wurde ein Mittelwert der daraus resultierenden Spanne gebildet.

Die Wirkstoffe einschließlich ihrer Preisänderungen wurden anhand der jeweiligen Anzahl der Patientinnen und Patienten einer der 4 Kategorien zugeteilt, getrennt nach eingeschränkter Bewertung und regulärer Nutzenbewertung:

- ≤ 500 ,
- > 500 bis ≤ 1000 ,
- > 1000 bis ≤ 5000 oder
- > 5000 Patientinnen und Patienten.

Für jede Kategorie wurden ein Durchschnitt und eine Spanne aus den Preisänderungen berechnet. Zwecks Überprüfung, ob sich insbesondere bei einer sehr kleinen Patientengruppe ein Einfluss auf die Preisänderung zeigt, wurde die Kategorie mit ≤ 500 Patientinnen und Patienten zusätzlich in die Kategorien mit ≤ 100 sowie > 100 bis ≤ 500 Patientinnen und Patienten unterteilt.

Ausmaß des Zusatznutzens

Zunächst wurden die Wirkstoffe anhand ihrer Ergebnisse zum Zusatznutzen laut Beschluss des G-BA gruppiert, getrennt nach eingeschränkten Bewertungen und regulären Nutzenbewertungen.

Eine Gruppierung war notwendig, da zu 1 Orphan Drug zeitgleich mehrere Ergebnisse zum Zusatznutzen vorliegen konnten. Dies resultierte aus zeitgleichen Bewertungen

- mehrerer Anwendungsgebiete und / oder
- mehrerer Fragestellungen zu 1 Anwendungsgebiet.

Aus pragmatischen Gründen wird im vorliegenden Bericht ausschließlich von Fragestellungen gesprochen.

Bei eingeschränkten Bewertungen kann das Ausmaß des Zusatznutzens als „nicht quantifizierbar“, „gering“, „beträchtlich“ sowie „erheblich“ vorliegen. Bei regulären Nutzenbewertungen können zusätzlich die Ausmaße „geringerer Nutzen“ und „nicht belegt“ abgeleitet werden. Für die nachfolgende Auswertung wurde das Ausmaß „nicht quantifizierbar“ aus pragmatischen Gründen zwischen den Ausmaßen „nicht belegt“ und „gering“ einsortiert („nicht quantifizierbar“ $<$ „gering“).

Somit ergaben sich folgende Rangordnungen:

- für die Ergebnisse der eingeschränkten Bewertung:
 - „nicht quantifizierbar“ $<$ „gering“ $<$ „beträchtlich“ $<$ „erheblich“ und

- für die Ergebnisse der regulären Nutzenbewertung:
 - „geringerer Nutzen“ < „nicht belegt“ < „nicht quantifizierbar“ < „gering“ < „beträchtlich“ < „erheblich“.

Um eine trennscharfe Gruppierung zu erhalten, wurde zum einen eine Gruppe mit Orphan Drugs einschließlich ihrer Preisänderungen gebildet, für die jeweils in allen Fragestellungen das geringstmögliche Ausmaß zum Zusatznutzen vorlag. Demnach beinhaltet eine 2. Gruppe alle Orphan Drugs mit einem höheren Ausmaß als das geringstmögliche Ausmaß für mindestens 1 Fragestellung. Das Ausmaß „geringerer Nutzen“ wurde für die eingeschlossenen Orphan Drugs in keiner Fragestellung der regulären Nutzenbewertung abgeleitet, sodass sich folgende Aufteilungen ergaben:

Gruppierung der Ergebnisse zum Zusatznutzen in eingeschränkten Bewertungen:

- 1) Ausmaß Zusatznutzen: „nicht quantifizierbar“ in allen Fragestellungen
- 2) Ausmaß Zusatznutzen: „gering“ oder „beträchtlich“ oder „erheblich“ in mindestens 1 Fragestellung

Gruppierung der Ergebnisse zum Zusatznutzen in regulären Nutzenbewertungen:

- 1) Ausmaß Zusatznutzen: „nicht belegt“ in allen Fragestellungen
- 2) Ausmaß Zusatznutzen: „nicht quantifizierbar“ oder „gering“ oder „beträchtlich“ oder „erheblich“ in mindestens 1 Fragestellung

Für jede Gruppe wurden ein Durchschnitt und eine Spanne aus den Preisänderungen berechnet.

Eine weitere Auswertung verglich die Ergebnisse zum Zusatznutzen der regulären Nutzenbewertungen mit den Ergebnissen der zugehörigen eingeschränkten Bewertungen auf Wirkstoffebene. Dazu wurden die Wirkstoffe einschließlich ihrer Preisänderungen anhand ihrer Ergebnisse zum Zusatznutzen gruppiert. Für die Zuordnung einer Gruppe waren alle zeitgleich bewerteten Fragestellungen eines Wirkstoffes relevant.

Gegenüberstellung der Ergebnisse zum Zusatznutzen in regulären Nutzenbewertungen und der Ergebnisse in eingeschränkten Bewertungen:

- 1) Ausmaß Zusatznutzen: Ausmaß reguläre Nutzenbewertung \leq Ausmaß eingeschränkte Bewertung in allen Fragestellungen,
- 2) Ausmaß Zusatznutzen: Ausmaß reguläre Nutzenbewertung $>$ Ausmaß eingeschränkte Bewertung in allen Fragestellungen,
- 3) Ausmaß Zusatznutzen (gemischte Gruppe):

- a) Ausmaß reguläre Nutzenbewertung \leq Ausmaß eingeschränkte Bewertung in einzelnen Fragestellungen und
- b) Ausmaß reguläre Nutzenbewertung $>$ Ausmaß eingeschränkte Bewertung in einzelnen Fragestellungen.

Für jede Gruppe wurden ein Durchschnitt sowie eine Spanne aus den Preisänderungen berechnet.

Ausmaß des Zusatznutzens bei Indikationserweiterungen

Indikationserweiterungen eines bereits bewerteten Wirkstoffs müssen immer ein neues Bewertungsverfahren durchlaufen und weisen somit weitere Ergebnisse zum Zusatznutzen auf. Es wurde untersucht, inwieweit diese zusätzlichen Ergebnisse zum Zusatznutzen Einfluss auf die jeweilige Preisänderung nehmen können. Dazu wurden Indikationserweiterungen der einbezogenen Orphan Drugs mit demselben Handelsnamen betrachtet, die nur eine reguläre Nutzenbewertung aufwiesen. Es wurden Indikationserweiterungen berücksichtigt, deren 13-monatiger Beobachtungszeitraum nach Beschluss sich mit dem entsprechenden Beobachtungszeitraum der analysierten Indikation überschneidet. Dadurch war eine Preisänderung nicht eindeutig den Verfahren der analysierten Indikation(en) zuzuordnen.

Die Orphan Drugs mit Indikationserweiterungen wurden anhand ihrer Ergebnisse zum Zusatznutzen gruppiert, analog zu der oben beschriebenen Auswertung zum Zusatznutzen in regulären Nutzenbewertungen. Es wurden 2 verschiedene Darstellungen gewählt: mit bzw. ohne zusätzliche Ergebnisse der Indikationserweiterungen. Für diese Gruppierung waren alle bewerteten Fragestellungen eines Wirkstoffes relevant, die in einer Preisänderung resultierten.

Für beide Darstellungen wurden die ermittelten Preisänderungen den entsprechenden Wirkstoffen in der jeweiligen Gruppe zugeordnet. Für jede Gruppe wurden ein Durchschnitt und eine Spanne aus den Preisänderungen berechnet.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung

Durch die Informationsbeschaffung wurden 23 Orphan Drugs mit 60 Bewertungsverfahren identifiziert. Die Bewertungsverfahren teilen sich in 29 Verfahren mit einer eingeschränkten Bewertung und 31 Verfahren mit einer regulären Nutzenbewertung auf. Die Bewertung eines Orphan Drugs mit 2 Anwendungsgebieten erfolgte teils zusammen in 1 Verfahren oder getrennt in 2 Verfahren. Daraus resultierte eine unterschiedliche Anzahl an Verfahren mit einer eingeschränkten Bewertung und mit einer regulären Nutzenbewertung.

Für die Analyse wurde sowohl 1 Verfahren mit einer eingeschränkten Bewertung (zu Tafamidis in der Indikation Amyloidose bei Kardiomyopathie) als auch das entsprechende Verfahren mit einer regulären Nutzenbewertung ausgeschlossen, da sich deren Zeiträume von 13 Monaten nach dem jeweiligen Beschluss überschneiden. Dadurch war eine Preisänderung nicht eindeutig einem Verfahren zuzuordnen¹.

Verfahren der eingeschränkten Bewertung

Es wurden 28 Verfahren zu den 23 Orphan Drugs mit einer eingeschränkten Bewertung eingeschlossen, aus denen jeweils 1 Preisänderung resultieren konnte.² 16 der 28 Preisänderungen betreffen Orphan Drugs mit einer onkologischen Indikation.

Verfahren der regulären Nutzenbewertung

Bei den eingeschlossenen 30 Verfahren zu den 23 Orphan Drugs mit einer regulären Nutzenbewertung wurden für 4 Orphan Drugs mehrere zeitgleiche Bewertungsverfahren zu verschiedenen Anwendungsgebieten durchgeführt: Riociguat (2), Tezacaftor / Ivacaftor (2), Ivacaftor (4) und Obinutuzumab (3). Für diese wurde jeweils nur 1 Preisänderung je Wirkstoff innerhalb des Beobachtungszeitraums erwartet. Somit wurde von 23 Preisänderungen für Orphan Drugs mit einer regulären Nutzenbewertung ausgegangen. 13 der 23 Preisänderungen betreffen Orphan Drugs mit einer onkologischen Indikation.

Das Ergebnis der Informationsbeschaffung ist in Abbildung 1 dargestellt.

¹ Für die Untersuchung des Einflusses von Indikationserweiterungen auf die Preisänderung wurden diese Verfahren jedoch mit betrachtet.

² Folgende Orphan Drugs weisen mehrere, jedoch zeitlich nacheinander durchgeführte Bewertungsverfahren auf: Ivacaftor (3) und Obinutuzumab (3). Zu Carfilzomib wurden mehrere, sich zeitlich überschneidende Verfahren (2) durchgeführt. Aus jedem dieser Verfahren konnte eine separate Preisänderung resultieren.

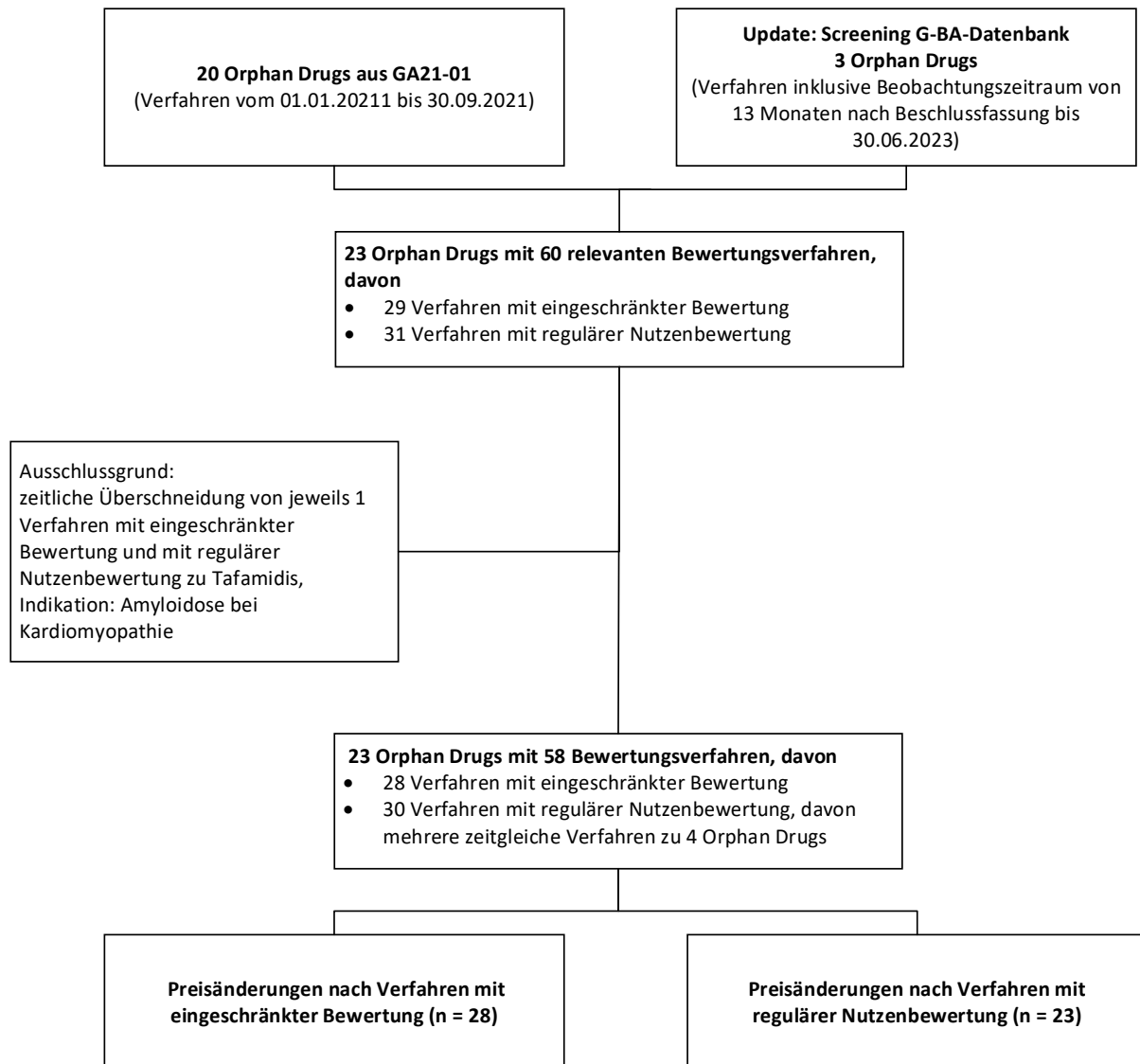


Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung

Die eingeschlossenen Orphan Drugs und ihre relevanten Anwendungsgebiete sind in Tabelle 6 in Anhang A dargestellt.

5.2 Ergebnisse zur Preis- und Kostenentwicklung

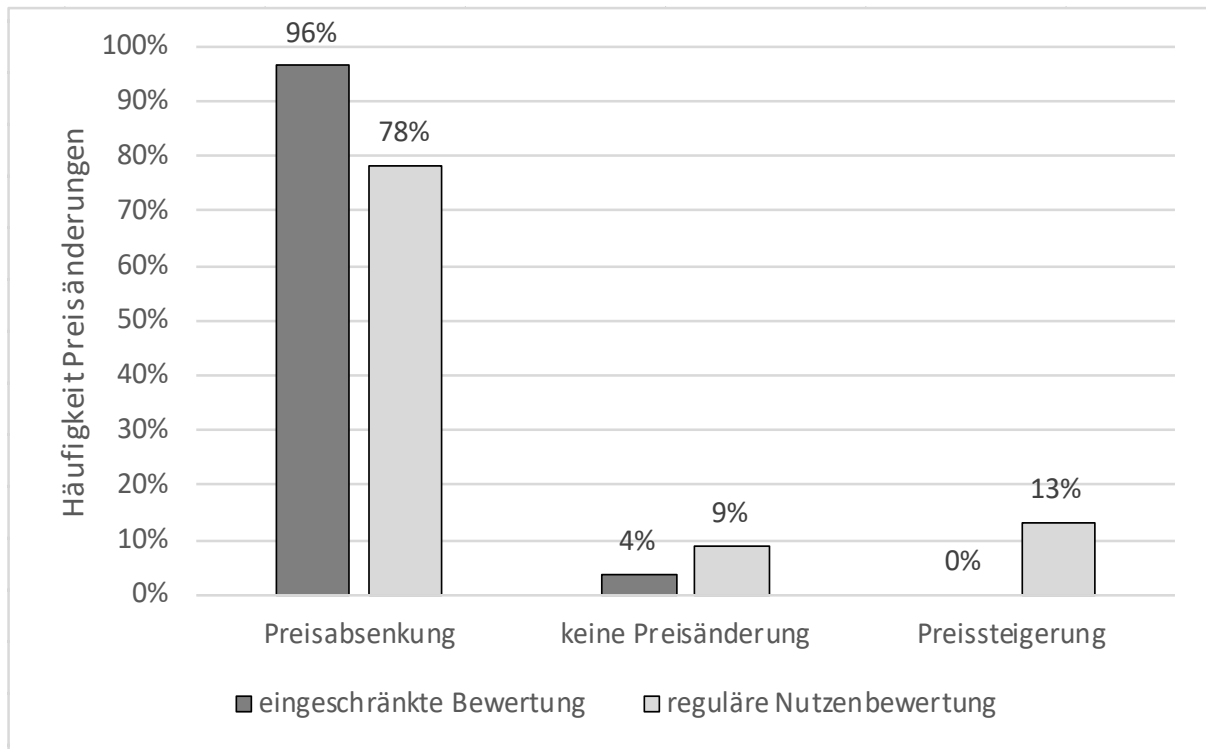
Preisentwicklung

Die detaillierten Ergebnisse zur Preisänderung je Wirkstoff befinden sich in Tabelle 7 in Anhang A.

Es wurden insgesamt 28 Preisänderungen nach einer eingeschränkten Bewertung und 23 Preisänderungen nach einer regulären Nutzenbewertung beobachtet. In dem festgelegten Beobachtungszeitraum von bis zu 13 Monaten nach Beschlussfassung wurden im Rahmen der eingeschränkten Bewertung 27 Preisabsenkungen (96 %), 1 konstanter Preis (4 %) und keine

Preissteigerung (0 %) beobachtet. Nach der regulären Nutzenbewertung zeigt sich die folgende Verteilung: 18 Preisabsenkungen (78 %), 2 konstante Preise (9 %) und 3 Preissteigerungen (13 %).

Die Häufigkeit der Preisänderungen nach eingeschränkten Bewertungen sowie nach regulären Nutzenbewertungen ist in Abbildung 2 dargestellt.



Anzahl Preisänderungen: n = 28 nach eingeschränkten Bewertungen und n = 23 nach regulären Nutzenbewertungen

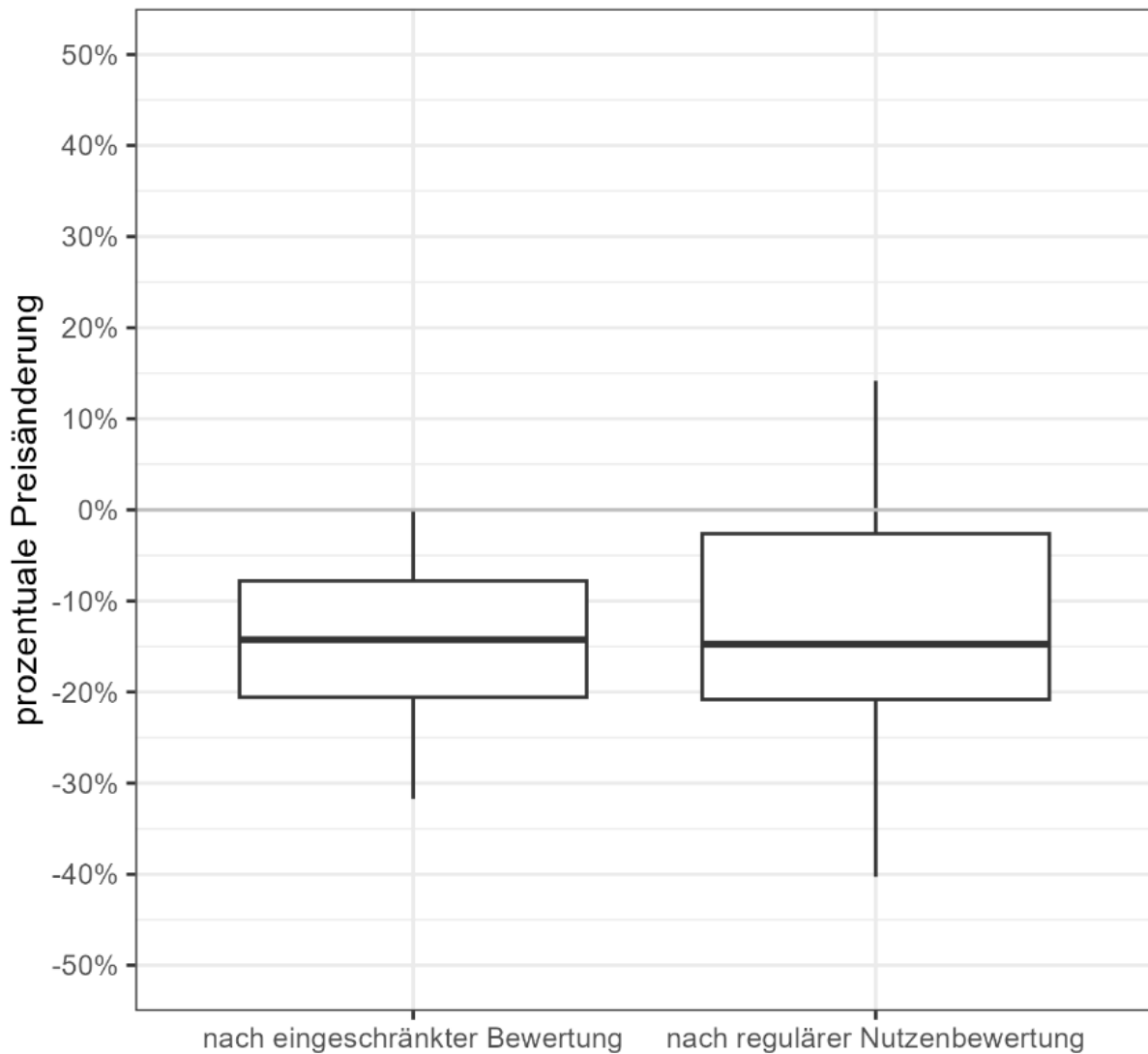
Abbildung 2: Häufigkeit der Preisänderungen nach eingeschränkten Bewertungen und nach regulären Nutzenbewertungen

Die Preisentwicklung ist als prozentuale Preisänderung zusammengefasst für alle betrachteten Orphan Drugs, aufgeteilt in eingeschränkte Bewertungen und reguläre Nutzenbewertungen, in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Prozentuale Preisänderungen der eingeschlossenen Orphan Drugs nach eingeschränkten Bewertungen und nach regulären Nutzenbewertungen

Verfahren	Anzahl Preisänderungen [n]	Mittelwert Preisänderung [%]	Median Preisänderung [%]	Spanne Preisänderung [%]
eingeschränkte Bewertung	28	-14,7	-14,3	-31,7 bis 0
reguläre Nutzenbewertung	23	-12,6	-14,8	-40,3 bis +14,2

Es zeigt sich, dass sowohl aus den eingeschränkten Bewertungen als auch aus den nachgelagerten regulären Nutzenbewertungen im Mittel eine Preisreduktion resultiert (-14,7 % und -12,6 %). Der höchste Preisabschlag ist im Rahmen der regulären Nutzenbewertungen zu beobachten (-40,3 %). Preisauflschläge (max. +14,2 %) zeigen sich ausschließlich nach regulären Nutzenbewertungen. Dieses Ergebnis wird in nachfolgender Abbildung 3 als Box-plot visualisiert.

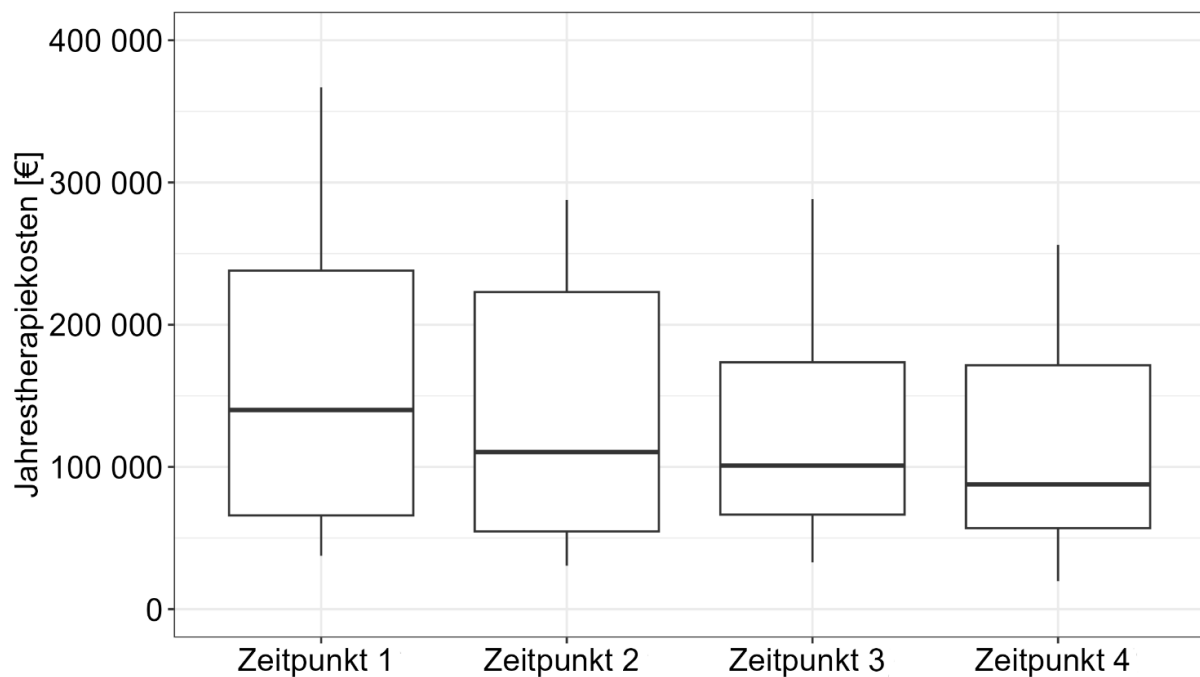


Anzahl Preisänderungen: n = 28 nach eingeschränkten Bewertungen und n = 23 nach regulären Nutzenbewertungen

Abbildung 3: Prozentuale Preisänderungen der eingeschlossenen Orphan Drugs nach eingeschränkten Bewertungen und nach regulären Nutzenbewertungen

Kostenentwicklung

Die zeitliche Entwicklung der mittleren Jahrestherapiekosten der eingeschlossenen Orphan Drugs ist in Abbildung 4 dargestellt. Es sind jeweils der Median sowie das 1. und 3. Quartil der mittleren Jahrestherapiekosten zu den 4 gewählten Zeitpunkten abgebildet.

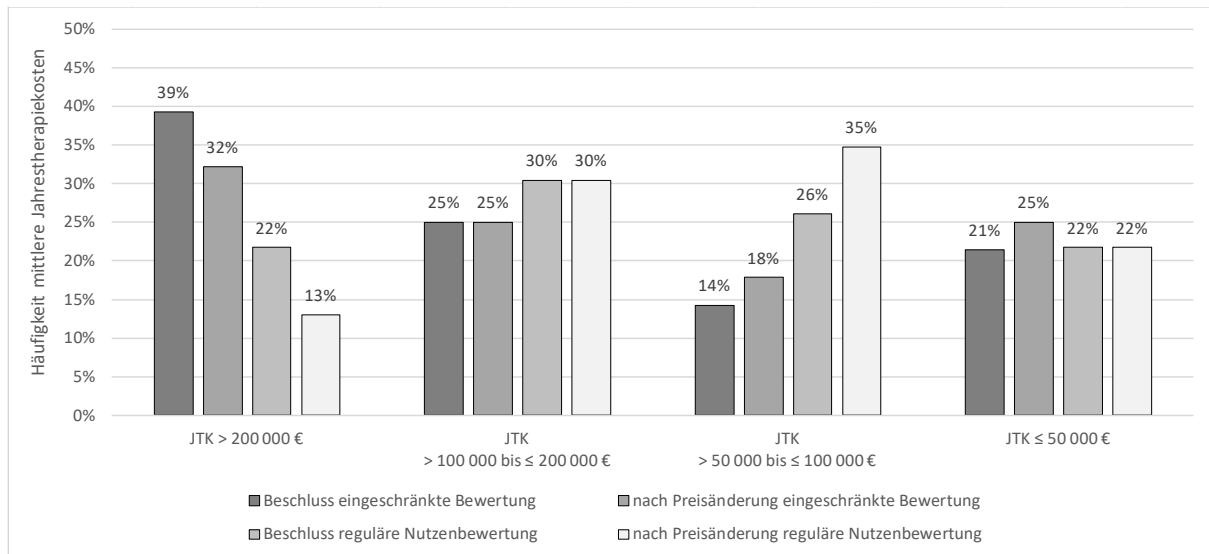


Zeitpunkt 1) zum Beschluss eingeschränkte Bewertung
Zeitpunkt 2) nach Preisänderung eingeschränkte Bewertung
Zeitpunkt 3) zum Beschluss reguläre Nutzenbewertung
Zeitpunkt 4) nach Preisänderung reguläre Nutzenbewertung

Abbildung 4: Entwicklung der mittleren Jahrestherapiekosten der eingeschlossenen Orphan Drugs (a)

Sowohl nach eingeschränkten Bewertungen als auch nach regulären Nutzenbewertungen reduzieren sich die mittleren Jahrestherapiekosten im Zuge der Preisverhandlung (zwischen Zeitpunkten 1 und 2 sowie zwischen Zeitpunkten 3 und 4). Ebenso ist ab dem Zeitpunkt der Preisänderung nach eingeschränkten Bewertungen (Zeitpunkt 2) bis zur Beschlussfassung der regulären Nutzenbewertungen (Zeitpunkt 3) eine weitere Absenkung der Kosten (für den Median und das 3. Quartil) zu beobachten. Die Kosten des 1. Quartils hingegen erhöhen sich in diesem Zeitraum.

Diese zeitliche Entwicklung spiegelt sich ebenfalls in der kategoriellen Darstellung zur Häufigkeit der mittleren Jahrestherapiekosten wider, siehe Abbildung 5.



JTK: Jahrestherapiekosten

Häufigkeit der mittleren Jahrestherapiekosten: 28 bei eingeschränkten Bewertungen und 23 bei regulären Nutzenbewertungen

Abbildung 5: Entwicklung der mittleren Jahrestherapiekosten der eingeschlossenen Orphan Drugs (b)

Während die Häufigkeit der mittleren Jahrestherapiekosten in der Kategorie „> 200 000 €“ stetig abnimmt (von 39 % auf 13 %), steigt sie in der Kategorie „> 50 000 bis ≤ 100 000 €“ fortlaufend an (von 14 % auf 35 %). Geringfügige Schwankungen der Häufigkeiten sind in den Kategorien „> 100 000 bis ≤ 200 000 €“ sowie „≤ 50 000 €“ zu beobachten.

5.3 Ergebnisse zu möglichen Einflussfaktoren auf die Preisänderung

Die extrahierten Daten zu möglichen Einflussfaktoren auf die Preisänderung sind in Tabelle 7 sowie in Tabelle 8 in Anhang A dargestellt.

Anzahl der Patientinnen und Patienten

Die Ergebnisse zur Preisänderung nach eingeschränkten Bewertungen je Kategorie ist in Abbildung 6 dargestellt.

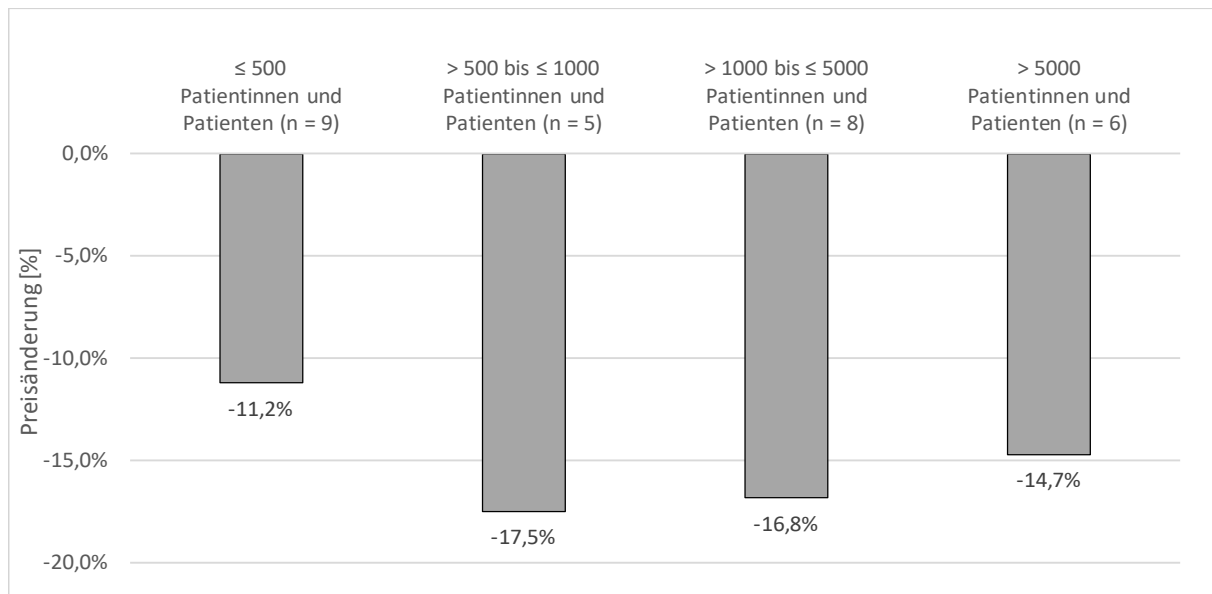


Abbildung 6: Preisänderungen (n = 28) und Anzahl der Patientinnen und Patienten – eingeschränkte Bewertungen (a)

Die mittleren Preisabschläge liegen in allen Kategorien in einer ähnlichen Größenordnung. Lediglich in der Kategorie „≤ 500 Patientinnen und Patienten“ zeigt sich ein etwas geringerer mittlerer Preisabschlag (-11,2 %) im Abgleich zu den übrigen Kategorien (-14,7 % bis -17,5 %). Die maximale Anzahl der für die Analyse ermittelten Patientinnen und Patienten nach eingeschränkten Bewertungen beträgt ca. 9800.

Bei einer weiteren Unterteilung der Kategorie ≤ 500 Patientinnen und Patienten in die Unterkategorien ≤ 100 sowie > 100 bis ≤ 500 wird deutlich, dass der verhältnismäßig geringe Preisabschlag insbesondere aus der Kategorie mit einer besonders geringen Patientenzahl (≤ 100) mit einer mittleren Preisreduktion von -3,8 % resultiert, siehe Abbildung 7.

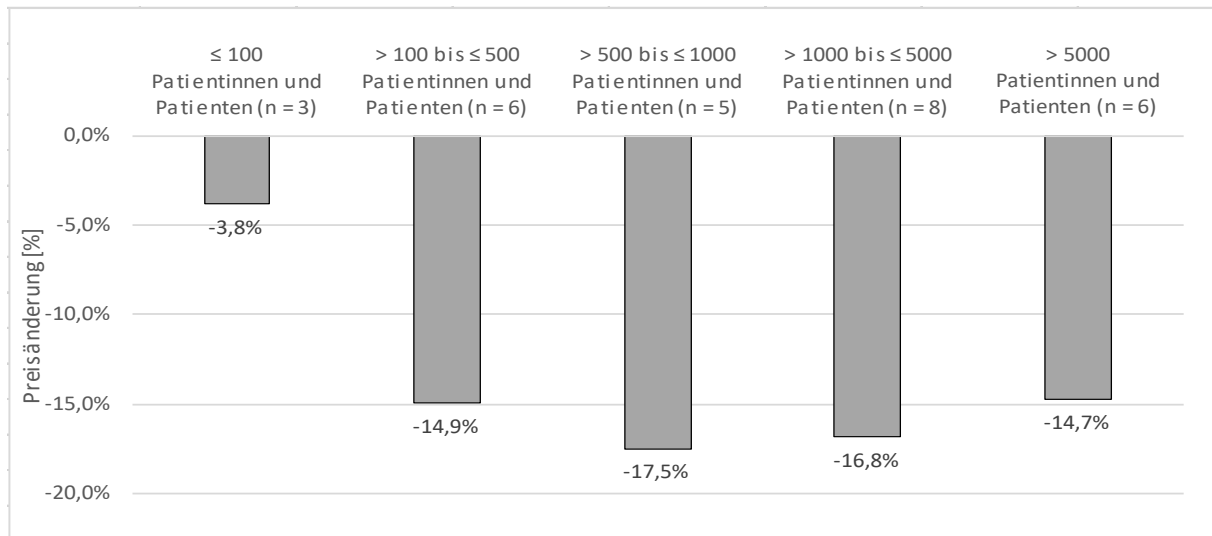


Abbildung 7: Preisänderungen (n = 28) und Anzahl der Patientinnen und Patienten – eingeschränkte Bewertungen (b)

Auch bei der Darstellung der Patientenzahlen und der Preisänderung nach regulären Nutzenbewertungen liegen die mittleren Preisänderungen in einer ähnlichen Größenordnung. Die höchste mittlere Preisreduktion (-20,5 %) zeigt sich in der Kategorie „> 500 bis ≤ 1000 Patientinnen und Patienten“. Die übrigen Kategorien weisen Preisreduktionen im Rahmen von -8,8 % bis -12,1 % auf, siehe Abbildung 8. Die geringste Patientenzahl liegt bei 230, sodass keine weitere Unterteilung der Kategorie mit ≤ 500 Patientinnen und Patienten in ≤ 100 sowie > 100 bis ≤ 500 Patientinnen und Patienten erfolgen konnte.

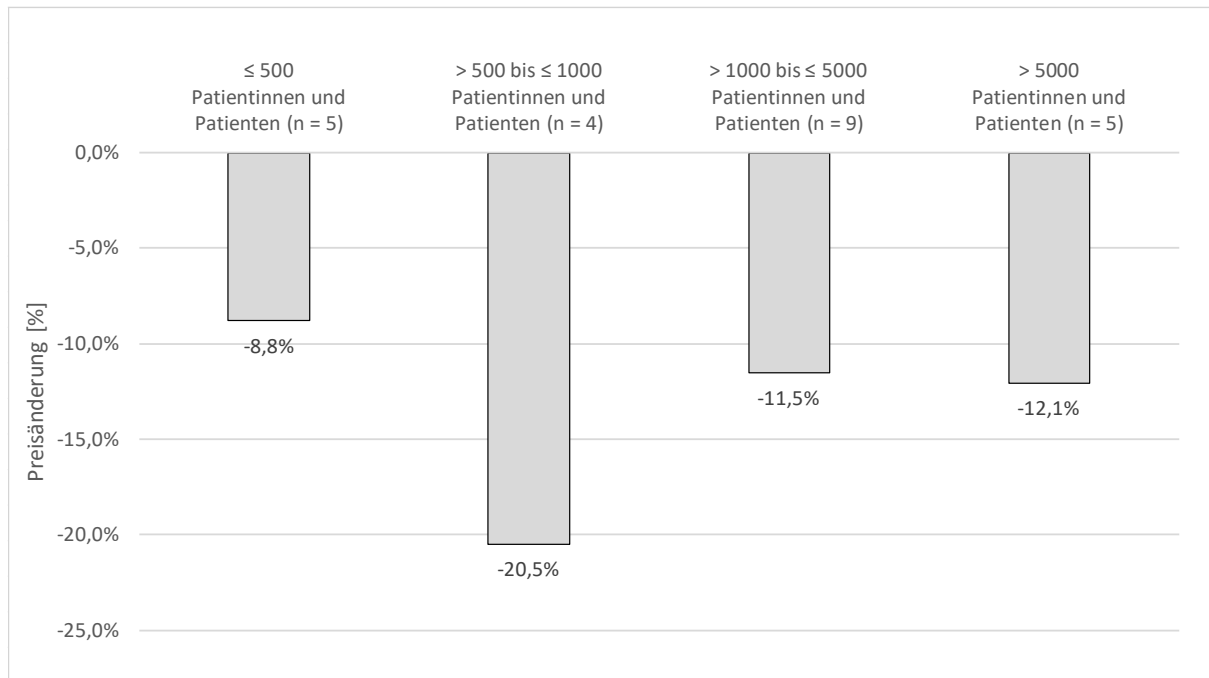


Abbildung 8: Preisänderungen (n = 23) und Anzahl der Patientinnen und Patienten – reguläre Nutzenbewertungen

Ausmaß des Zusatznutzens

Anhand der Ergebnisse zum Zusatznutzen in den Fragestellungen wurden die Orphan Drugs den oben beschriebenen Gruppen (siehe Ausmaß des Zusatznutzens in Abschnitt 4.2.2) zugeteilt, getrennt nach eingeschränkten Bewertungen und regulären Nutzenbewertungen. Die Ergebnisse zur Preisänderung sind in Tabelle 2 und Tabelle 3 dargestellt.

Ausmaß des Zusatznutzens – eingeschränkte Bewertungen

Tabelle 2: Zusatznutzen in eingeschränkten Bewertungen als Einflussfaktor auf Preisänderungen (n = 28)

Gruppierung des Zusatznutzens in eingeschränkten Bewertungen	Anzahl Preisänderungen [n]	Mittelwert Preisänderung [%]	Spanne Preisänderung [%]
▪ „nicht quantifizierbar“ in allen Fragestellungen	14 ^a	-18	-31,7 bis 0
▪ „gering“ oder ▪ „beträchtlich“ oder ▪ „erheblich“ in mind. 1 Fragestellung	14 ^b	-11,4	-20,9 bis -1

a. davon 10 Preisänderungen auf Basis von Bewertungen mit jeweils 1 Fragestellung und 4 Preisänderungen auf Basis von Bewertungen, die mehrere Fragestellungen umfassen
b. davon 8 Preisänderungen auf Basis von Bewertungen mit jeweils 1 Fragestellung und 6 Preisänderungen auf Basis von Bewertungen, die mehrere Fragestellungen umfassen

Beide Gruppen zum Zusatznutzen in eingeschränkten Bewertungen weisen eine Preisreduktion auf. Dabei ist sie ausgeprägter in der Gruppe „nicht quantifizierbar in allen Fragestellungen“ (im Mittel: –18 %) als in der 2. Gruppe (im Mittel: –11,4 %).

Auch wenn das Ausmaß des Zusatznutzens in allen Fragestellungen „beträchtlich“ ist, zeigen sich Preissenkungen (n = 2) im Mittel von –15,2 %.

Ausmaß des Zusatznutzens – reguläre Nutzenbewertungen

Tabelle 3: Zusatznutzen in regulären Nutzenbewertungen als Einflussfaktor auf Preisänderungen (n = 23)

Gruppierung des Zusatznutzens in regulären Nutzenbewertungen	Anzahl Preisänderungen [n]	Mittelwert Preisänderung [%]	Spanne Preisänderung [%]
▪ „nicht belegt“ in allen Fragestellungen	13 ^a	–19,5	–40,3 bis –5
▪ „nicht quantifizierbar“ oder ▪ „gering“ oder ▪ „beträchtlich“ oder ▪ „erheblich“ in mind. 1 Fragestellung	10 ^b	–3,7	–31,9 bis +14,2
a. davon 8 Preisänderungen auf Basis von Bewertungen mit jeweils 1 Fragestellung und 5 Preisänderungen auf Basis von Bewertungen, die mehrere Fragestellungen umfassen b. davon 3 Preisänderungen auf Basis von Bewertungen mit jeweils 1 Fragestellung und 7 Preisänderungen auf Basis von Bewertungen, die mehrere Fragestellungen umfassen			

Bei regulären Nutzenbewertungen ist in der Gruppe „nicht belegt in allen Fragestellungen“ ein mittlerer Preisabschlag von –19,5 % zu beobachten, während sich in der 2. Gruppe der Preis im Mittel um –3,7 % reduziert. Lediglich die Gruppe, in der mindestens 1 Fragestellung einen Zusatznutzen aufweist, weist eine Preissteigerung auf.

Bei 5 Orphan Drugs lag ein Zusatznutzen für alle Fragestellungen (mindestens „nicht quantifizierbar“) vor. Für diese wurde keine Preisreduktion, sondern eine mittlere Preissteigerung in Höhe von +5,9 % (mit einer Spanne von 0 % bis +14,2 %) festgestellt. Von den 5 Preisänderungen beruhen 3 auf Basis von Bewertungen mit jeweils 1 Fragestellung und 2 auf Basis von Bewertungen mit mehreren Fragestellungen.

Ausmaß des Zusatznutzens – reguläre Nutzenbewertungen versus eingeschränkte Bewertungen

Die Preisänderungen bei einer Gegenüberstellung der Ergebnisse zum Zusatznutzen in regulären Nutzenbewertungen mit denen in den entsprechenden eingeschränkten Bewertungen auf Wirkstoffebene sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Gegenüberstellung Zusatznutzen in regulären Nutzenbewertungen und in eingeschränkten Bewertungen

Gruppierung des Zusatznutzens in regulären Nutzenbewertungen / eingeschränkten Bewertungen	Anzahl Preisänderungen ^a	Mittelwert Preisänderung [%]	Spanne Preisänderung [%]
Ausmaß reguläre Nutzenbewertung ≤ Ausmaß eingeschränkte Bewertung in allen Fragestellungen	18 ^b	-17,6	-40,3 bis 0
Ausmaß reguläre Nutzenbewertung > Ausmaß eingeschränkte Bewertung in allen Fragestellungen	4 ^c	+7,3	0 bis +14,2
gemischte Gruppe: Ausmaß reguläre Nutzenbewertung ≤ Ausmaß eingeschränkte Bewertung in einzelnen Fragestellungen und Ausmaß reguläre Nutzenbewertung > Ausmaß eingeschränkte Bewertung in einzelnen Fragestellungen	1	-3,2	–
a. Preisänderungen nach regulärer Nutzenbewertung (n = 23) b. davon 8 Preisänderungen auf Basis von Bewertungen mit jeweils mit 1 Fragestellung und 10 Preisänderungen auf Basis von Bewertungen, die mehrere Fragestellungen umfassen c. davon 3 Preisänderungen auf Basis von Bewertungen mit jeweils 1 Fragestellung und 1 Preisänderung auf Basis von Bewertungen, die mehrere Fragestellungen umfassen			

Die Gruppe mit „Ausmaß reguläre Nutzenbewertung ≤ Ausmaß eingeschränkte Bewertung in allen Fragestellungen“ ist am häufigsten zu beobachten (n = 18). Dort sind sowohl Preisabsenkungen als auch konstante Preise nach regulären Nutzenbewertungen mit einer breiten Variabilität (–40,3 % bis 0 %) erkennbar. Im Mittel zeigt sich eine Preisreduktion in Höhe von –17,6 %. Da der Zusatznutzen für Orphan Drugs im Rahmen der eingeschränkten Bewertung als belegt gilt, befinden sich innerhalb dieser Kategorie sämtliche Orphan Drugs, bei denen in der regulären Nutzenbewertung kein Zusatznutzen (in allen Fragestellungen) nachgewiesen werden konnte (n = 13), siehe dazu auch die Auswertung in Tabelle 3. Für diese ist der höchste Preisabschlag (–40,3 %) zu verzeichnen.

4 Preisänderungen zeigen sich in der Gruppe „Ausmaß reguläre Nutzenbewertung > Ausmaß eingeschränkte Bewertung in allen Fragestellungen“. Sie treten ausschließlich in Form von Preissteigerungen (n = 3) bzw. konstanten Preisen (n = 1) auf. Wenn das Ausmaß des Zusatznutzens in allen Fragestellungen „beträchtlich“ (n = 3) war, sind ausschließlich Preissteigerungen zu beobachten.

Bei 1 Orphan Drug lag für eine Fragestellung ein höheres und für andere Fragestellungen ein geringeres oder gleiches Ausmaß des Zusatznutzens in der regulären Nutzenbewertung im

Vergleich zur eingeschränkten Bewertung vor. In diesem Fall lag die Reduktion des Preises bei -3,2 %.

Ausmaß des Zusatznutzens – Indikationserweiterungen

Es wurden 11 Orphan Drugs identifiziert, bei denen neben den analysierten Verfahren ausschließlich reguläre Nutzenbewertungsverfahren zu Indikationserweiterungen in zeitlicher Nähe durchgeführt wurden, siehe Tabelle 8 in Anhang A. Es wurden zusätzlich 23 Fragestellungen durch Indikationserweiterungen identifiziert, deren Ergebnisse zum Zusatznutzen ebenfalls einen Einfluss auf die Preisänderung haben können. Die Preisänderungen dieser 11 Orphan Drugs sind zum einen ohne (a) und zum anderen mit (b) Einbezug der zusätzlichen Ergebnisse zum Zusatznutzen der Indikationserweiterungen in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Zusatznutzen in regulären Nutzenbewertungen bei Indikationserweiterungen

	Anzahl Preisänderungen [n]	Mittelwert Preisänderung [%]	Spanne Preisänderung [%]
Orphan Drugs mit Indikationserweiterungen	11	-10,1	-31,9 bis 0
a) Ergebnisse zum Zusatznutzen: ohne Einbezug der Ergebnisse der Indikationserweiterungen			
▪ „nicht belegt“ in allen Fragestellungen	6	-12,3	-19,8 bis -5
▪ „nicht quantifizierbar“ oder ▪ „gering“ oder ▪ „beträchtlich“ oder ▪ „erheblich“ in mind. 1 Fragestellung	5	-7,4	-31,9 bis 0
b) Ergebnisse zum Zusatznutzen: mit Einbezug der Ergebnisse der Indikationserweiterungen			
▪ „nicht belegt“ in allen Fragestellungen	2	-19,8	-19,8 bis -19,7
▪ nicht quantifizierbar“ oder ▪ „gering“ oder ▪ „beträchtlich“ oder ▪ „erheblich“ in mind. 1 Fragestellung	9	-7,9	-31,9 bis 0

Im Mittel ergibt sich für die 11 Orphan Drugs mit Indikationserweiterungen eine Preisabsenkung in Höhe von -10,1 % (mit einer Spanne von -31,9 % bis 0 %). Werden die Ergebnisse zum Zusatznutzen der analysierten Indikationen gruppiert (ohne Einbezug der Ergebnisse zum Zusatznutzen der Indikationserweiterungen), zeigt sich in der Gruppe „nicht belegt in allen Fragestellungen“ eine mittlere Preisreduktion von -12,3 % und in der 2. Gruppe eine mittlere Preisreduktion von -7,4 %. Unter zusätzlichem Einbezug der Ergebnisse der Indikationserweiterungen verschiebt sich die Anzahl an Preisänderungen zugunsten der 2.

Gruppe von $n=5$ auf $n=9$. Daraus resultieren abweichende durchschnittliche Preisänderungen: Die Gruppe „nicht belegt in allen Fragestellungen“ zeigt nun eine Preisänderung von $-19,8\%$. Die durchschnittliche Preisänderung der 2. Gruppe verändert sich trotz zusätzlicher Berücksichtigung der Ergebnisse zum Zusatznutzen der Indikationserweiterungen kaum ($-7,4\%$ versus $-7,9\%$).

6 Diskussion

Ziele des vorliegenden Berichts waren:

- die Darstellung der Preis- und Kostenentwicklung bei Orphan Drugs nach eingeschränkter Bewertung und nach regulärer Nutzenbewertung sowie
- die Aufbereitung möglicher Einflussfaktoren auf die Preis- und Kostenentwicklung.

Es erfolgt eine Interpretation der Ergebnisse und deren Bedeutung im Rahmen des AMNOG-Verfahrens.

6.1 Interpretation der Ergebnisse

6.1.1 Ergebnisse zur Preis- und Kostenentwicklung

Es konnte gezeigt werden, dass bei der Mehrzahl der untersuchten Orphan Drugs eine Preisreduktion (im Mittel ca. $-14,7\%$) im Rahmen einer eingeschränkten Bewertung erfolgt. Es zeigt sich eine zusätzliche Preisreduktion bei den meisten Orphan Drugs im Rahmen einer nachfolgenden regulären Nutzenbewertung. Sie beträgt im Mittel ca. $-12,6\%$. Ein ähnliches Ergebnis weist eine Analyse im AMNOG-Report 2023 [8] aus: Hier wurde ermittelt, dass bislang ein durchschnittlicher zusätzlicher Preisabschlag auf Orphan Drugs in Höhe von -12% nach Überschreitung der Umsatzschwelle erfolgte. Ein Vergleich des methodischen Vorgehens mit dem des AMNOG-Reports ist nicht möglich.

Die Darstellungen der Ergebnisse zu den Jahrestherapiekosten verdeutlichen die durchschnittliche Preisabsenkung der eingeschlossenen Orphan Drugs im Zeitverlauf: Die absolute Höhe der Jahrestherapiekosten sinkt im Median um ca. 30 000 € nach eingeschränkten Bewertungen und in der nachgelagerten regulären Nutzenbewertung nochmalig um ca. 12 000 €. Gleichzeitig reduziert sich die Häufigkeit der mittleren Jahrestherapiekosten im höchsten Segment mit $> 200\,000\text{ €}$.

Im Rahmen der vorliegenden Auswertungen wurde die höchste prozentuale Preisabsenkung nach einer regulären Nutzenbewertung beobachtet. Preissteigerungen treten zudem ausschließlich nach regulären Nutzenbewertungen auf. Daraus resultiert eine breitere Spannweite an Preisänderungen bei einem Vergleich mit den Preisänderungen nach eingeschränkten Bewertungen.

In der Gesamtschau konnte gezeigt werden, dass bei Orphan Drugs, die zunächst eine eingeschränkte Bewertung durchlaufen haben, eine erneute Bewertung in Form einer regulären Nutzenbewertung im Durchschnitt zu einer weiteren Reduzierung der Preise führt.

Im betrachteten Zeitraum der Kostenentwicklung sind zusätzliche Veränderungen der Jahrestherapiekosten zwischen den Verfahren festzustellen, die nicht auf die Bewertungen

zurückzuführen sind (siehe Zeitpunkte 2 und 3 in Abbildung 4). Dafür können folgende Ursachen verantwortlich sein: a) Es wurde ein Zeitraum von 13 Monaten nach Beschlussfassung für eine potenzielle Preisänderung betrachtet. Mögliche zeitlich verzögerte Preisänderungen können unberücksichtigt bleiben, z. B. durch in den Preisverhandlungen festgesetzte mengenbezogene Staffellungen oder jährliche Gesamtvolumina (§ 130 b Absatz 1a SGB V). b) Die Berechnungen der Jahrestherapiekosten, beruhend auf dem Beschluss des G-BA, unterscheiden sich zwischen den Verfahren. c) Die Preise der Kombinationspartner der Orphan Drugs weichen zwischen den Verfahren ab. d) Zwischen den Verfahren traten wirtschaftlichere Packungsgrößen / Packungen mit anderen Wirkstärken der Orphan Drugs in den Markt ein.

6.1.2 Ergebnisse zu möglichen Einflussfaktoren

Anzahl Patientinnen und Patienten

Bei den Auswertungen zu den Patientenzahlen als möglicher Einflussfaktor auf die Preisänderung ist lediglich in der Kategorie mit einer geschätzten Patientenzahl von ≤ 100 (siehe Abbildung 7) ein deutlich niedrigerer Preisabschlag als in den übrigen Kategorien erkennbar. 2 von 3 Preisänderungen in dieser Kategorie betreffen den Wirkstoff Ivacaftor. Da für diesen Wirkstoff mehrere, jedoch zeitlich versetzte eingeschränkte Bewertungen mit nachfolgenden Preisverhandlungen durchgeführt wurden, könnte dies eine Erklärung für den relativ geringen Preisabschlag pro Preisverhandlung sein.

Ausmaß des Zusatznutzens

Die Auswertungen zur Preisänderung zeigen, dass bei eingeschränkten Bewertungen die Preise unabhängig vom Ausmaß des Zusatznutzens sinken, lediglich in 1 Fall wurde ein konstanter Preis beobachtet. Bei den regulären Nutzenbewertungen ist ein differenziertes Bild zu beobachten: Für sämtliche Orphan Drugs ist eine weitere Preisreduktion erkennbar, bei denen in allen Fragestellungen der Zusatznutzen als „nicht belegt“ abgeleitet wurde. Hier zeigt sich ebenfalls der höchste Preisabschlag. Wenn bei mindestens 1 Fragestellung ein Zusatznutzen vorliegt, ist im Mittel eine wesentlich geringere Preissenkung festzustellen. Darüber hinaus bleiben die Preise konstant oder erhöhen sich, wenn für alle zeitgleich bewerteten Fragestellungen ein Zusatznutzen abgeleitet wurde.

Hingegen ist im Rahmen der eingeschränkten Bewertungen festzustellen, dass auch in Fällen, in denen ein „beträchtliches“ Ausmaß zum Zusatznutzen über alle Fragestellungen hinweg abgeleitet wurde, ausschließlich Preisabsenkungen zu beobachten sind. Hier lässt sich vermuten, dass die teilweise hohen mittleren Jahrestherapiekosten bei Markteintritt verantwortlich sein könnten.

Der Einfluss des Zusatznutzens wird durch eine Gegenüberstellung der Ergebnisse zum Ausmaß des Zusatznutzens der eingeschränkten Bewertungen und der regulären

Nutzenbewertungen bekräftigt. Bei einem Vergleich der Ergebnisse auf Fragestellungsebene in regulären Nutzenbewertungen mit denen in den entsprechenden eingeschränkten Bewertungen zeigt sich folgender Zusammenhang: Während sich die Preise bei einem geringeren oder gleichen Ausmaß des Zusatznutzens weiter reduzieren (oder konstant bleiben), sind bei einem höheren Ausmaß des Zusatznutzens Preissteigerungen (oder konstante Preise) zu beobachten.

Die konkrete Höhe der Preisänderung innerhalb einer Nutzenkategorie bei regulären Nutzenbewertungen variiert erheblich. Dies verdeutlichen die ermittelten Spannen zur Preisänderung innerhalb 1 Gruppe mit demselben Ergebnis zum Zusatznutzen in allen Fragestellungen. Als Beispiel wird eine Auswertung zu regulären Nutzenbewertungen herangezogen: Wenn für alle Fragestellungen das Ergebnis „nicht belegt“ abgeleitet wurde, so sind Preisreduktionen in einer Spanne von -40,3 % bis -5 % festzustellen. Hierdurch wird deutlich, dass die Richtung der Preisänderung, d. h. eine Preissenkung oder -steigerung, durch den Zusatznutzen bestimmt wird, aber weitere Faktoren die konkrete Höhe einer Preisänderung mitbeeinflussen müssen.

Ausmaß des Zusatznutzens bei Indikationserweiterungen

Bei der Gegenüberstellung der Gruppen zum Zusatznutzen, jeweils mit und ohne Indikationserweiterung, werden folgende Punkte sichtbar:

- Für die Gruppen mit einem Zusatznutzen (jeweils mit bzw. ohne Indikationserweiterung) liegt die mittlere Preisänderung in einer sehr ähnlichen Größenordnung.
- Unter Berücksichtigung der Indikationserweiterung verschiebt sich die Anzahl an Preisänderungen, sodass in der Gruppe ohne Zusatznutzen nur noch 2 Preisänderungen enthalten sind. Hierfür liegt eine höhere mittlere Preisabsenkung vor als in der Auswertung ohne Berücksichtigung der Indikationserweiterung.

Der Einfluss des Zusatznutzens auf die mittlere Preisänderung zeigt sich somit ebenfalls unter Berücksichtigung der Indikationserweiterungen und bestätigt die Ergebnisse der vorangegangenen Analyse zu den regulären Nutzenbewertungen. Hierbei muss allerdings die geringe Fallzahl beachtet werden.

6.1.3 Limitationen

Folgende Limitationen sind bei der Ermittlung der prozentualen Preisänderungen zu beachten:

- Es existiert kein festgesetzter Zeitpunkt zur Veröffentlichung einer Preisänderung nach einer Preisverhandlung in der Lauer-Taxe. Innerhalb des in der Analyse zugrunde

gelegten 13-monatigen Beobachtungszeitraums nach Beschluss war der Zeitpunkt der Veröffentlichung der Preisänderung variabel. Dies hat folgende Konsequenzen:

- Der Zeitraum von 13 Monaten nach Beschluss wurde empirisch ermittelt, da sich hier in den meisten Fällen eine Preisveränderung gezeigt hat. Die Wahl eines abweichenden Zeitraums wäre ebenso möglich. Mittels einer Sensitivitätsanalyse wurden die Auswirkungen eines Beobachtungszeitraums von 9 Monaten nach Beschlussfassung überprüft. Dies hätte zur Konsequenz gehabt, dass 13 konstante Preise festgestellt worden wären. Durch den nun zugrunde gelegten 13-monatigen Beobachtungszeitraum wurden 3 konstante Preise beobachtet.
- Die korrekte Zuordnung der beobachteten Preisänderung zu einem zugehörigen Beschluss ist nicht eindeutig nachweisbar, auch wenn die Bedingung galt, dass die Preisänderung nicht auf andere gesetzliche Regelungen zurückzuführen sein durfte. So könnte z. B. die beobachtete Preisänderung aus einer früheren Preisverhandlung resultieren, in der z. B. mengenbezogene Staffelungen oder jährliche Gesamtvolumina (§ 130 b Absatz 1a SGB V) ausgehandelt wurden.
- Die prozentualen Preisänderungen wurden aus den folgenden Gründen nicht immer exakt ermittelt:
 - Es wurden ausschließlich Preisänderungen derjenigen Packungen ermittelt, die den Beschlüssen / Tragenden Gründen zugrunde lagen. Daneben konnten weitere Packungen der Orphan Drugs, wie z. B. andere Packungsgrößen oder Packungen mit anderen Wirkstoffstärken, von abweichenden Preisänderungen betroffen sein.
 - Für die Analyse wurden teils gewichtete Mittelwerte gebildet, wenn mehrere Arzneimittelpackungen eines Orphan Drugs von unterschiedlichen Preisänderungen betroffen waren. So lässt sich z. B. bei dem Wirkstoff Venetoclax nach der eingeschränkten Bewertung je nach Packungsgröße eine Preisänderung im Bereich von –16 % bis –88 % feststellen. Hier wurde ein gewichteter Mittelwert gebildet, der schließlich zu einer prozentualen Preisänderung von ca. –25 % führte. Dieses Vorgehen betraf bei den eingeschränkten Bewertungen 1 Preisänderung, bei den regulären Nutzenbewertungen 2 Preisänderungen. Dabei erfolgte die Gewichtung nach der Anzahl der Packungen, die für die Berechnung der Jahrestherapiekosten erforderlich waren. Somit wurde versucht, sich der Verordnungshäufigkeit im Versorgungsalltag realistisch anzunähern und damit dem unterschiedlichen Einfluss der Preisänderungen Rechnung zu tragen.
 - Falls die oben erwähnten verzögerten Preisanpassungen (§ 130 b Absatz 1a SGB V) außerhalb der Beobachtungszeiträume lagen, blieben sie gänzlich unberücksichtigt.

Diese Limitationen treffen in der Folge auch auf die Jahrestherapiekosten zu, die auf Basis der veränderten Preise berechnet wurden.

Im Rahmen der Jahrestherapiekosten sind weitere Einschränkungen zu nennen:

- Es wurde zum Teil ein Mittelwert gebildet, wie z. B. bei Asfotase alfa: Aus einer Spanne in Höhe von ca. 272 705 € bis 2 423 004 € ergab sich ein Mittelwert von 1 348 005 €. In diesen Fällen sind die Kosten nicht präzise dargestellt.
- Die Kosten der Kombinationsarzneimittel und für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen wurden im Abgleich mit den entsprechenden Beschlüssen / Tragenden Gründen zwecks Pragmatik konstant gehalten, obwohl sie zum Zeitpunkt der Preisänderung abweichen konnten.
- Die Ermittlung der Jahrestherapiekosten in den Beschlüssen / Tragenden Gründen beruht auf einer standardisierten Vorgehensweise, sodass die realen Versorgungskosten patientenindividuell abweichen können.
- Eine Vergleichbarkeit der Jahrestherapiekosten zu den 4 festgelegten Zeitpunkten ist durch folgende Aspekte nicht immer vollständig gegeben:
 - Zwischen den Verfahren traten teils wirtschaftlichere Packungsgrößen / Packungen mit anderen Wirkstärken der Orphan Drugs in den Markt ein, sodass unterschiedliche Packungen und Preise den Berechnungen zugrunde liegen können.
 - Die Vorgehensweise zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in dem Beschluss der eingeschränkten Bewertung und in dem entsprechenden Beschluss der regulären Nutzenbewertung stimmt nicht immer überein.

Die Ermittlung eines Mittelwerts ist ebenfalls als limitierender Faktor bei der Anzahl der Patientinnen und Patienten zu beachten.

6.2 Orphan Drugs im Rahmen des AMNOG-Verfahrens

Mit dem AMNOG aus dem Jahr 2010 sollte dem anhaltenden Ausgabenanstieg für patentgeschützte Arzneimittel gegengesteuert werden [2]. Dabei ist u. a. ein Grundgedanke, den Preis eines Arzneimittels am nachgewiesenen Zusatznutzen auszurichten. Eine zusätzliche Orientierungshilfe für den zu verhandelnden Erstattungsbetrag sind die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Orphan Drugs haben in diesem Kontext bei Marktzugang, wie in Abschnitt 1 erläutert, eine Sonderstellung:

- 1) Der Zusatznutzen gilt bereits als belegt (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 11).
- 2) Es wird bei ihren Bewertungsverfahren keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, die einen möglichen Preisanker für die Verhandlungen darstellen kann.

In der Folge werden sie nur einer eingeschränkten Bewertung unterzogen. 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.

Ein weiterer Aspekt als Folge dieser Sonderstellung der Orphan Drugs ist folgender Sachverhalt: Dem 1. verhandelten Erstattungsbetrag, der für Orphan Drugs bei Marktzugang zwangsläufig aus einer eingeschränkten Bewertung resultiert, kommt eine besondere Bedeutung zu. Er dient bei nachfolgenden Indikationserweiterungen als Anker für weitere Preisverhandlungen [9]. Dies kann insgesamt zu höheren Preisen führen, die auch durch die „Preiskorrekturen“ der regulären Nutzenbewertungen wahrscheinlich nicht vollkommen ausgeglichen werden können.

7 Fazit

Aus dem vorliegenden Bericht ergibt sich, dass die Mehrzahl der betrachteten Orphan Drugs sowohl eine Preisreduktion im Rahmen einer eingeschränkten Bewertung als auch eine zusätzliche Preisreduktion im Rahmen einer nachgelagerten regulären Nutzenbewertung aufweist. Die Analysen zu den Jahrestherapiekosten unterstreichen diese Beobachtung.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten zeigt anhand der eingeschlossenen Orphan Drugs in der vorgelegten Analyse keinen wesentlichen Einfluss auf die Preisänderungen.

Insbesondere bei regulären Nutzenbewertungen zeigt die Analyse, dass die Ergebnisse zum Ausmaß des Zusatznutzens die Preisänderungen beeinflussen. Die Richtung der Preisänderung, d. h. eine Preissenkung oder -steigerung, wird durch den Zusatznutzen bestimmt, aber weitere Faktoren müssen die konkrete Höhe der Preisänderung mitbeeinflussen. Der Einfluss der Ergebnisse zum Zusatznutzen auf die Preisänderungen bestätigt sich bei einer Betrachtung der Verfahren unter Einbezug der Indikationserweiterungen.

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.

8 Literatur

1. Europäisches Parlament, Rat der Europäischen Union. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften 2000; (L1): 1-5.
2. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz - AMNOG). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (67): 2262-2277.
3. GKV-Spitzenverband. Das AMNOG [online]. [Zugriff: 06.04.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/verhandlungen_nach_amnog/rabatt_verhandlungen_nach_amnog.jsp.
4. Bundesministerium für Gesundheit. Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit; Entwurf eines Gesetzes zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz – GKV-FinStG) [online]. 2022 [Zugriff: 06.02.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/G/RefE_GKV-FinStG.pdf.
5. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2022; (42): 1990-2001.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Evidenz zu Orphan Drugs; Arbeitspapier [online]. 2022 [Zugriff: 25.01.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/ga21-01_evidenz-zu-orphan-drugs_arbeitspapier_v1-0.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln; Verfahren nach § 35a SGB V [online]. [Zugriff: 17.11.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>.
8. Greiner W, Witte J, Gensorowsky D et al. AMNOG-Report 2023; Das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz und seine Auswirkungen. Heidelberg: medhochzwei Verlag; 2023.
9. GKV-Spitzenverband. Fokus: Arzneimittel und das AMNOG [online]. [Zugriff: 29.11.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/gkv_spitzenverband/presse/fokus/amnog_verhandlungen/s_thema_amnog_verhandlungen.jsp.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Avelumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib) [online]. 2020 [Zugriff: 24.03.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4288/2020-05-14_AM-RL_XII_Avelumab_D-504_BAnz.pdf.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase) [online]. 2018 [Zugriff: 23.03.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3570/2018-11-22_AM-RL-XII_Bosutinib_D-355_BAnz.pdf.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) [online]. 2018 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3222/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_BAnz.pdf.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: Hepatozelluläres Karzinom) [online]. 2019 [Zugriff: 24.03.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3715/2019-03-22_AM-RL-XII_Lenvatinib-nAWG_D-379_BAnz.pdf.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie) [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4835/2021-05-20_AM-RL-XII_Nusinersen_D-614_BAnz.pdf.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib [online]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet) [online]. 2017 [Zugriff: 05.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2797/2016-12-15_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG_D-249_BAnz.pdf.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12 bis < 24 Monate) [online]. 2020 [Zugriff: 29.03.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4180/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-481_BAnz.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)) [online]. 2020 [Zugriff: 17.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4167/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-476_BAnz.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del)) [online]. 2020 [Zugriff: 17.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4181/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-477_BAnz.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Olaparib (neues Anwendungsgebiet einschließlich erneuter Bewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug Status) [online]. 2018 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3600/2018-12-06_AM-RL-XII_Olaparib_D-360_BAnz.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. 2016 [Zugriff: 24.03.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2693/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-216_BAnz.pdf.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. 2016 [Zugriff: 24.03.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2696/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_D-217_BAnz.pdf.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tafamidis (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie) [online]. 2021 [Zugriff: 22.03.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4832/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_BAnz.pdf.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab) [online]. 2019 [Zugriff: 24.03.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3787/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_D-414_BAnz.pdf.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Albutrepenonacog alfa [online]. 2016 [Zugriff: 03.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2776/2016-12-01_AM-RL-XII_Albutrepenonacog_D-227_BAnz.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Albutrepenonacog alfa [online]. 2016 [Zugriff: 17.11.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4075/2016-12-01_AM-RL-XII_Albutrepenonacog_D-227_TrG.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Albutrepenonacog alfa (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Hämophilie B, kongenitaler Faktor-IX-Mangel) [online]. 2022 [Zugriff: 17.11.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5377/2022-04-07_AM-RL-XII_Albutrepenonacog_alfa_D-734_BAnz.pdf.

28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Albutrepenonacog alfa (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Hämophilie B, kongenitaler Faktor-IX-Mangel) [online]. 2022 [Zugriff: 14.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8418/2022-04-07_AM-RL-XII_Albutrepenonacog_alfa_D-734_TrG.pdf.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Asfotase alfa [online]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2526/2016-03-17_AM-RL-XII_Asfotase-alfa_D-188_BAnz.pdf.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Asfotase alfa [online]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3662/2016-03-17_AM-RL-XII_Asfotase-alfa_D-188_TrG.pdf.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Asfotase alfa (Neubewertung eines OrphanDrugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Hypophosphatasie) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4235/2020-04-02_AM-RL-XII_Asfotase-alfa_D-494_BAnz.pdf.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Asfotase alfa (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Hypophosphatasie) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6470/2020-04-02_AM-RL-XII_Asfotase-alfa_D-494_TrG.pdf.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Avelumab [online]. 2018 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3252/2018-03-16_AM-RL-XII_Avelumab_D-308_BAnz.pdf.

34. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Avelumab [online]. 2018 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4873/2018-03-16_AM-RL-XII_Avelumab_D-308_TrG.pdf.

35. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Avelumab (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status (metastasiertes Merkelzellkarzinom)) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4479/2020-10-01_AM-RL-XII_Avelumab_D-534_BAnz.pdf.

36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Avelumab (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status (metastasiertes Merkelzellkarzinom)) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6905/2020-10-01_AM-RL-XII_Avelumab_D-534_TrG.pdf.

37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bosutinib [online]. 2013 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1833/2013-10-17_AM-RL-XII_Bosutinib_BAnz.pdf.

38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bosutinib [online]. 2013 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2527/2013-10-17_AM-RL-XII_Bosutinib_TrG.pdf.

39. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bosutinib (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status) [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3684/2019-02-21_AM-RL-XII_Bosutinib_D-377_BAnz.pdf.

40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bosutinib (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status) [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5591/2019-02-21_AM-RL-XII_Bosutinib_D-377_TrG.pdf.

41. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib [online]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2606/2016-06-02_AM-RL-XII_Carfilzomib_BAnz.pdf.

42. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Carfilzomib [online]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3802/2016-06-02_AM-RL-XII_Carfilzomib_TrG.pdf.

43. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan – Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro-Grenze) [online]. 2018 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3220/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_BAnz.pdf.

44. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) [online]. 2018 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4802/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_TrG.pdf.

45. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Dexamethason bei Multiplem Myelom) [online]. 2017 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2836/2017-01-19_AM-RL-XII_Carfilzomib_nAWG-Kombi-Dexamethason_D-255_BAnz.pdf.

46. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Dexamethason bei Multiplem Myelom) [online]. 2017 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4157/2017-01-19_AM-RL-XII_Carfilzomib_nAWG-Kombi-Dexamethason_D-255_TrG.pdf.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab [online]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2772/2016-12-01_AM-RL-XII_Daratumumab_D-238_BAnz.pdf.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Daratumumab [online]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4071/2016-12-01_AM-RL-XII_Daratumumab_D-238_TrG.pdf.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) [online]. 2018 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4804/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_TrG.pdf.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib [online]. 2015 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2229/2015-04-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_2014-11-01-D-141_BAnz.pdf.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib [online]. 2015 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3187/2015-04-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_2014-11-01-D-141_TrG.pdf.

52. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib [online]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3892/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_TrG.pdf.

53. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor [online]. 2013 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1648/2013-02-07_AM-RL-XII_Ivacaftor_BAnz.pdf.

54. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor [online]. 2013 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2187/2013-02-07_AM-RL-XII_Ivacaftor_TrG.pdf.

55. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren mit G551D-Mutation) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4169/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-431_BAnz.pdf.

56. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren mit G551D-Mutation) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6360/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-431_TrG.pdf.

57. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor neues Anwendungsgebiet [online]. 2015 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2178/2015-02-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_2014-09-01-D-133_BAnz.pdf.

58. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet) [online]. 2015 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3114/2015-02-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_2014-09-01-D-133_TrG.pdf.

59. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren, diverse Gating-Mutationen) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4170/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-478_BAnz.pdf.

60. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren, diverse Gating-Mutationen) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6361/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-478_TrG.pdf.

61. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor nAWG [online]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2601/2016-06-02_AM-RL-XII_Ivacaftor_nAWG_2015-12-15-D-200_BAnz.pdf.

62. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor [online]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3797/2016-06-02_AM-RL-XII_Ivacaftor_nAWG_2015-12-15-D-200_TrG.pdf.

63. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten von 2–5 Jahren) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4177/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-479_BAnz.pdf.

64. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten von 2–5 Jahren) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6368/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-479_TrG.pdf.

65. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4174/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-480_BAnz.pdf.

66. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6365/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-480_TrG.pdf.

67. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Lanadelumab [online]. 2019 [Zugriff: 17.11.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3905/2019-08-01_AM-RL-XII_Lanadelumab_D-420_BAnz.pdf.

68. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Lanadelumab [online]. 2019 [Zugriff: 04.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8000/2021-11-04_AM-RL-XII_Lanadelumab_D-681_TrG.pdf.

69. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Lanadelumab (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (hereditäres Angioödem, Prophylaxe, ≥ 12 Jahre)) [online]. 2021 [Zugriff: 17.11.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5105/2021-11-04_AM-RL-XII_Lanadelumab_D-681_BAnz.pdf.

70. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Lanadelumab (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (hereditäres Angioödem, Prophylaxe, ≥ 12 Jahre)) [online]. 2021 [Zugriff: 04.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5909/2019-08-01_AM-RL-XII_Lanadelumab_D-420_TrG.pdf.

71. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lenvatinib [online]. 2015 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2413/2015-12-17_AM-RL-XII_Lenvatinib_2015-07-01-D-164_BAnz.pdf.

72. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lenvatinib [online]. 2015 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3495/2015-12-17_AM-RL-XII_Lenvatinib_2015-07-01-D-164_TrG.pdf.

73. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Lenvatinib (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status) [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3922/2019-08-15_AM-RL-XII_Lenvatinib_D-428_BAnz.pdf.

74. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Lenvatinib (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status) [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5934/2019-08-15_AM-RL-XII_Lenvatinib_D-428_TrG.pdf.

75. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Macitentan [online]. 2014 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2030/2014-07-17_AM-RL-XII_Macitentan_2014-02-01-D-096_BAnz.pdf.

76. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Macitentan [online]. 2014 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2888/2014-07-17_AM-RL-XII_Macitentan_2014-02-01-D-096_TrG.pdf.

77. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Macitentan (Neubewertung eines Orphan – Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) [online]. 2017 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2910/2017-04-06_AM-RL-XII_Macitentan_D-260_BAnz.pdf.

78. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Macitentan (Neubewertung eines Orphan – Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) [online]. 2017 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4310/2017-04-06_AM-RL-XII_Macitentan_D-260_TrG.pdf.

79. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nintedanib [online]. 2015 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2322/2015-09-03_AM-RL-XII_Nintedanib_nAWG_2015-03-15-D-156_BAnz.pdf.

80. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nintedanib [online]. 2015 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3339/2015-09-03_AM-RL-XII_Nintedanib_nAWG_2015-03-15-D-156_TrG.pdf.

81. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nintedanib [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3989/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450_BAnz.pdf.

82. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6058/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450_TrG.pdf.

83. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Niraparib [online]. 2018 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3361/2018-06-07_AM-RL-XII_Niraparib_D-331_BAnz.pdf.

84. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Niraparib [online]. 2018 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5050/2018-06-07_AM-RL-XII_Niraparib_D-331_TrG.pdf.

85. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Niraparib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäre Peritonealkarzinose; Erhaltungstherapie nach Zweitlinientherapie)) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4243/2020-04-02_AM-RL-XII_Niraparib_D-496_BAnz.pdf.

86. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Niraparib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäre Peritonealkarzinose; Erhaltungstherapie nach Zweitlinientherapie)) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6480/2020-04-02_AM-RL-XII_Niraparib_D-496_TrG.pdf.

87. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nusinersen [online]. 2017 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3169/2017-12-21_AM-RL-XII_Nusinersen_D-294_BAnz.pdf.

88. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nusinersen [online]. 2017 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4722/2017-12-21_AM-RL-XII_Nusinersen_D-294_TrG.pdf.

89. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie) [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7541/2021-05-20_AM-RL-XII_Nusinersen_D-614_TrG.pdf.

90. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab [online]. 2015 [Zugriff: 05.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2167/2015-02-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_2014-08-15-D-120_BAnz.pdf.

91. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Obinutuzumab [online]. 2015 [Zugriff: 05.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3098/2015-02-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_2014-08-15-D-120_TrG.pdf.

92. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Chronische Lymphatische Leukämie, Kombination mit Chlorambucil, Erstlinie) [online]. 2021 [Zugriff: 05.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5110/2021-11-04_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-662_BAnz.pdf.

93. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Chronische Lymphatische Leukämie, Kombination mit Chlorambucil, Erstlinie) [online]. 2021 [Zugriff: 05.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8005/2021-11-04_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-662_TrG.pdf.

94. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. 2016 [Zugriff: 05.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2801/2016-12-15_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-229_BAnz.pdf.
95. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. 2016 [Zugriff: 05.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4105/2016-12-15_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-229_TrG.pdf.
96. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Follikuläres Lymphom, Kombination mit Bendamustin, Rituximab-refraktär) [online]. 2021 [Zugriff: 05.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5108/2021-11-04_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-673_BAnz.pdf.
97. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Follikuläres Lymphom, Kombination mit Bendamustin, Rituximab-refraktär) [online]. 2021 [Zugriff: 17.11.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8003/2021-11-04_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-673_TrG.pdf.
98. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet: nicht vorbehandeltes fortgeschrittenes follikuläres Lymphom) [online]. 2018 [Zugriff: 05.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3275/2018-04-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_nAWG_D-305_BAnz.pdf.
99. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet: nicht vor-behandeltes fortgeschrittenes follikuläres Lymphom) [online]. 2018 [Zugriff: 05.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4914/2018-04-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_nAWG_D-305_TrG.pdf.

100. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Follikuläres Lymphom, Kombination mit Chemotherapie, Erstlinie) [online]. 2021 [Zugriff: 17.11.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5106/2021-11-04_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-674_BAnz.pdf.

101. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Follikuläres Lymphom, Kombination mit Chemotherapie, Erstlinie) [online]. 2021 [Zugriff: 17.11.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8001/2021-11-04_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-674_TrG.pdf.

102. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Olaparib [online]. 2015 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2383/2015-11-27_AM-RL-XII_Olaparib_2015-06-01-D-166_BAnz.pdf.

103. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Olaparib [online]. 2015 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3451/2015-11-27_AM-RL-XII_Olaparib_2015-06-01-D-166_TrG.pdf.

104. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Olaparib (neues Anwendungsgebiet einschließlich erneuter Bewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug Status) [online]. 2018 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5560/2018-12-06_AM-RL-XII_Olaparib_D-360_TrG.pdf.

105. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pomalidomid [online]. 2014 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1931/2014-02-20_AM-RL-XII_Pomalidomid_2013-09-01-D-075_BAnz.pdf.

106. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pomalidomid [online]. 2014 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2693/2014-02-20_AM-RL-XII_Pomalidomid_2013-09-01-D-075_TrG.pdf.

107. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pomalidomid [online]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2533/2016-03-17_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-193_BAnz.pdf.

108. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pomalidomid [online]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3670/2016-03-17_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-193_TrG.pdf.

109. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ramucirumab [online]. 2015 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2292/2015-07-16_AM-RL-XII_Ramucirumab_2015-02-01-D-150_BAnz.pdf.

110. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab [online]. 2015 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3275/2015-07-16_AM-RL-XII_Ramucirumab_2015-02-01-D-150_TrG.pdf.

111. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ramucirumab [online]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2732/2016-10-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_Magenkarzinom_D-224_BAnz.pdf.

112. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab [online]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4022/2016-10-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_Magenkarzinom_D-224_TrG.pdf.

113. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Riociguat [online]. 2014 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2076/2014-10-16_AM-RL-XII_Riociguat_2014-05-01-D-103_BAnz.pdf.

114. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Riociguat [online]. 2014 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2978/2014-10-16_AM-RL-XII_Riociguat_2014-05-01-D-103_TrG.pdf.

115. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Riociguat (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: PAH) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4445/2020-09-03_AM-RL-XII_Riociguat_D-528_BAnz.pdf.

116. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Riociguat (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: PAH) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6829/2020-09-03_AM-RL-XII_Riociguat_D-528_TrG.pdf.

117. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Riociguat (Neubewertung eines Orphan –Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: CTEPH) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4446/2020-09-03_AM-RL-XII_Riociguat_D-527_BAnz.pdf.

118. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Riociguat (Neubewertung eines Orphan –Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: CTEPH) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6830/2020-09-03_AM-RL-XII_Riociguat_D-527_TrG.pdf.

119. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ruxolitinib [online]. 2013 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1665/2013-03-07_AM-RL-XII_Ruxolitinib_BAnz.pdf.

120. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ruxolitinib [online]. 2013 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2215/2013-03-07_AM-RL-XII_Ruxolitinib_TrG.pdf.

121. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ruxolitinib [online]. 2014 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2090/2014-11-06_AM-RL-XII_Ruxolitinib_2014-05-15-D-108_BAnz.pdf.

122. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ruxolitinib [online]. 2014 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2996/2014-11-06_AM-RL-XII_Ruxolitinib_2014-05-15-D-108_TrG.pdf.

123. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tafamidis Meglumine [online]. 2012 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1498/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_BAnz.pdf.

124. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tafamidis Meglumine [online]. 2012 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_TrG.pdf.

125. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tafamidis Meglumine [online]. 2021 [Zugriff: 21.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4833/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis-ATTR-PN_D-611_BAnz.pdf.

126. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tafamidis: Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (Amyloidose mit Polyneuropathie) [online]. 2021 [Zugriff: 21.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7539/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis-ATTR-PN_D-611_TrG.pdf.

127. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tezacaftor/Ivacaftor [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3785/2019-05-16_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-408_BAnz.pdf.

128. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tezacaftor/Ivacaftor [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5745/2019-05-16_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-408_TrG.pdf.

129. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4612/2020-12-17_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-552_BAnz.pdf.

130. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7152/2020-12-17_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-552_TrG.pdf.

131. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del)) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4611/2020-12-17_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-553_BAnz.pdf.

132. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del)) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7151/2020-12-17_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-553_TrG.pdf.

133. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Venetoclax [online]. 2017 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2970/2017-06-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-266_BAnz.pdf.

134. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Venetoclax [online]. 2017 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4425/2017-06-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-266_TrG.pdf.

135. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Venetoclax (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status) [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3788/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_Aufhebung-Orphan_D-415_BAnz.pdf.

136. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Venetoclax (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status) [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5748/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_Aufhebung-Orphan_D-415_TrG.pdf.

Anhang A Tabellen

Tabelle 6: Übersicht der eingeschlossenen Orphan Drugs, die sowohl einer eingeschränkten Bewertung als auch einer regulären Nutzenbewertung unterzogen wurden und einen 13-monatigen Beobachtungszeitraum nach Beschlussfassung aufweisen (01.01.2011 bis 30.06.2023) (mehreseitige Tabelle)

Wirkstoff	Im AMNOG Verfahren bewertete Anwendungsgebiete	Datum Beschluss eingeschränkte Bewertung	Datum Beschluss reguläre Nutzenbewertung
Albutrepenonacog alfa	Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel)	01.12.2016	07.04.2022
Asfotase alfa	Hypophosphatasie	17.03.2016	02.04.2020
Avelumab	Merkelzellkarzinom	16.03.2018	01.10.2020
Bosutinib	chronische myeloische Leukämie, Ph+	17.10.2013	21.02.2019
Carfilzomib	multiples Myelom mindestens 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	02.06.2016	15.02.2018 (beide Anwendungsgebiete in 1 Verfahren bewertet)
	multiples Myelom mindestens 1 Vortherapie, Kombination mit Dexamethason	19.01.2017	
Daratumumab	multiples Myelom Monotherapie	01.12.2016	15.02.2018
Ibrutinib	Mantelzell-Lymphom	16.04.2015	21.07.2016 (beide Anwendungsgebiete in 1 Verfahren bewertet)
	chronische lymphatische Leukämie	(beide Anwendungsgebiete in 1 Verfahren bewertet)	
Ivacaftor	zystische Fibrose G551D-Mutation, ≥ 6 Jahre	07.02.2013	20.02.2020
	zystische Fibrose diverse Mutationen, ≥ 6 Jahre	19.02.2015	20.02.2020
	zystische Fibrose 2–5 Jahre Gating-Mutation (Klasse III)	02.06.2016	20.02.2020 (beide Anwendungsgebiete in 1 Verfahren bewertet)
	zystische Fibrose ≥ 18 Jahre, R117H-Mutation	(beide Anwendungsgebiete in 1 Verfahren bewertet)	
Lanadelumab	hereditäres Angioödem	01.08.2019	04.11.2021
Lenvatinib	Schilddrüsenneoplasien	17.12.2015	15.08.2019
Macitentan	pulmonal arterielle Hypertonie	17.07.2014	06.04.2017
Nintedanib	idiopathische pulmonale Fibrose	03.09.2015	17.10.2019
Niraparib	Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom	07.06.2018	02.04.2020
Nusinersen	spinale Muskelatrophie	21.12.2017	20.05.2021

Tabelle 6: Übersicht der eingeschlossenen Orphan Drugs, die sowohl einer eingeschränkten Bewertung als auch einer regulären Nutzenbewertung unterzogen wurden und einen 13-monatigen Beobachtungszeitraum nach Beschlussfassung aufweisen (01.01.2011 bis 30.06.2023) (mehrsseitige Tabelle)

Wirkstoff	Im AMNOG Verfahren bewertete Anwendungsgebiete	Datum Beschluss eingeschränkte Bewertung	Datum Beschluss reguläre Nutzenbewertung
Obinutuzumab	chronische lymphatische Leukämie	05.02.2015	04.11.2021
	follikuläres Lymphom	15.12.2016	04.11.2021
	follikuläres Lymphom Erstlinie	05.04.2018	04.11.2021
Olaparib	Ovariakarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom	27.11.2015	06.12.2018
Pomalidomid	multiples Myelom	20.02.2014	17.03.2016
Ramucirumab	Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs	16.07.2015	20.10.2016
Riociguat	pulmonal arterielle Hypertonie	16.10.2014	03.09.2020
	chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie	(beide Anwendungsgebiete in 1 Verfahren bewertet)	03.09.2020
Ruxolitinib	Myelofibrose	07.03.2013	06.11.2014
Tafamidis	Amyloidose mit Polyneuropathie	07.06.2012	20.05.2021
Tezacaftor / Ivacaftor	zystische Fibrose homozygot F508del-Mutation, ≥ 12 Jahre	16.05.2019	17.12.2020
	zystische Fibrose heterozygot F508del-Mutation, ≥ 12 Jahre	(beide Anwendungsgebiete in 1 Verfahren bewertet)	17.12.2020
Venetoclax	chronische lymphatische Leukämie Monotherapie	15.06.2017	16.05.2019
AMNOG: Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz; F508del: Genmutation in der Region 7q31.2 auf dem langen Arm des menschlichen Chromosom 7; G551D: Substitution der Aminosäure Glycin in Position 551 des CFTR-Proteins durch Asparaginsäure; Ph+: Philadelphia-Chromosom positiv; R117H: Substitution der Aminosäure Arginin in Position 117 des CFTR-Proteins durch Histidin			

Tabelle 7: Ergebnisse zur Preisänderung sowie extrahierte Daten zu möglichen Einflussfaktoren (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoff	Anwendungsgebiet Fragestellung	eingeschränkte Bewertung			reguläre Nutzenbewertung		
		prozentuale Preisänderung ^a	Ausmaß Zusatznutzen	Anzahl Patientinnen und Patienten ^a	prozentuale Preisänderung ^a	Ausmaß Zusatznutzen	Anzahl Patientinnen und Patienten ^a
Albutrepenonacog alfa	Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX- Mangel)	-27,3 %	nicht quantifizierbar	620	-27,8 %	nicht belegt	640
Asfotase alfa	Hypophosphatasie ≤ 5 Jahre	-31,7 %	nicht quantifizierbar	1000	-21,9 %	nicht relevant ^b	1074
	mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 6. Lebensmonat)		nicht quantifizierbar ^c			nicht quantifizierbar	
	mit juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn ab 6. Lebensmonat)		nicht quantifizierbar ^c			nicht belegt	
	> 5 Jahre		nicht quantifizierbar			nicht belegt	
Avelumab	Merkelzellkarzinom ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium	-7,4 %	nicht quantifizierbar	285	-14,8 %	nicht belegt	545
	nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium		nicht quantifizierbar			war nicht Gegenstand der regulären Nutzen- bewertung ^d	

Tabelle 7: Ergebnisse zur Preisänderung sowie extrahierte Daten zu möglichen Einflussfaktoren (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoff	Anwendungsgebiet Fragestellung	eingeschränkte Bewertung			reguläre Nutzenbewertung		
		prozentuale Preisänderung ^a	Ausmaß Zusatznutzen	Anzahl Patientinnen und Patienten ^a	prozentuale Preisänderung ^a	Ausmaß Zusatznutzen	Anzahl Patientinnen und Patienten ^a
Bosutinib	chronische myeloische Leukämie, Ph+	-19 %	nicht quantifizierbar	440	-19,8 %	nicht relevant ^b	550
	chronische myeloische Leukämie, Ph+, chronische Phase, vorbehandelt		nicht quantifizierbar ^c			nicht belegt	
	chronische myeloische Leukämie, Ph+, akzelerierte Phase und Blastenkrise, vorbehandelt		nicht quantifizierbar ^c			nicht belegt	
Carfilzomib	multiples Myelom mindestens 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	-10,2 %	nicht quantifizierbar	5850	+5,9 %	beträchtlich	5850
	multiples Myelom mindestens 1 Vortherapie, Kombination mit Dexamethason	-17 % ^e	gering	5850		beträchtlich	
Daratumumab	multiples Myelom Monotherapie	-25,3 %	nicht quantifizierbar	2300	-6,7 %	nicht belegt	2300

Tabelle 7: Ergebnisse zur Preisänderung sowie extrahierte Daten zu möglichen Einflussfaktoren (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoff	Anwendungsgebiet Fragestellung	eingeschränkte Bewertung			reguläre Nutzenbewertung		
		prozentuale Preisänderung ^a	Ausmaß Zusatznutzen	Anzahl Patientinnen und Patienten ^a	prozentuale Preisänderung ^a	Ausmaß Zusatznutzen	Anzahl Patientinnen und Patienten ^a
Ibrutinib	Mantelzell-Lymphom	-12,2 %	nicht quantifizierbar	5825	-3,2 %	nicht relevant ^b	6725
	für Patientinnen und Patienten, für die Temsirolimus die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt		nicht quantifizierbar ^c			beträchtlich	
	für Patientinnen und Patienten, für die Temsirolimus nicht die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt		nicht quantifizierbar ^c			nicht belegt	
	chronische lymphatische Leukämie						
	mindestens eine vorangehende Therapie		nicht quantifizierbar			nicht relevant ^b	
	Patientinnen und Patienten für die eine Chemotherapie angezeigt ist		nicht quantifizierbar ^c			nicht belegt	
	Patientinnen und Patienten für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist		nicht quantifizierbar ^c			nicht quantifizierbar	
Erstlinie; 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation; für Chemo-Immuntherapie nicht geeignet		nicht quantifizierbar			nicht quantifizierbar		

Tabelle 7: Ergebnisse zur Preisänderung sowie extrahierte Daten zu möglichen Einflussfaktoren (mehreseitige Tabelle)

Wirkstoff	Anwendungsgebiet Fragestellung	eingeschränkte Bewertung			reguläre Nutzenbewertung		
		prozentuale Preisänderung ^a	Ausmaß Zusatznutzen	Anzahl Patientinnen und Patienten ^a	prozentuale Preisänderung ^a	Ausmaß Zusatznutzen	Anzahl Patientinnen und Patienten ^a
Ivacaftor	zystische Fibrose G551D-Mutation, ≥ 6 Jahre	-5,6 %		170	0 %		275
	6–11 Jahre		gering			nicht quantifizierbar	
	≥ 12 Jahre		beträchtlich			beträchtlich	
	zystische Fibrose diverse Mutationen, ≥ 6 Jahre	-1 %	gering	11		nicht quantifizierbar	
	zystische Fibrose, R117H-Mutation, 2–5 Jahre, > 18 Jahre	-2,4 %		59			
	2–5 Jahre Gating-Mutation (Klasse III) ≥ 18 Jahre, R117H-Mutation		nicht quantifizierbar gering			nicht quantifizierbar gering	
Lanadelumab	hereditäres Angioödem	-10 %	beträchtlich	285	-31,3 %	nicht belegt	285
Lenvatinib	Schilddrüsenneoplasien	-17,7 %	nicht quantifizierbar	708	-19,7 %	nicht belegt	755
Macitentan	pulmonal arterielle Hypertonie	-20,9 %	gering	4215	-17,2 %	nicht belegt	4215
Nintedanib	idiopathische pulmonale Fibrose	-13,2%	gering	9777	+9,3%	beträchtlich	10 350
Niraparib	Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom	-30,5%	nicht quantifizierbar	2150	-19,3%	nicht belegt	2150

Tabelle 7: Ergebnisse zur Preisänderung sowie extrahierte Daten zu möglichen Einflussfaktoren (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoff	Anwendungsgebiet Fragestellung	eingeschränkte Bewertung			reguläre Nutzenbewertung		
		prozentuale Preisänderung ^a	Ausmaß Zusatznutzen	Anzahl Patientinnen und Patienten ^a	prozentuale Preisänderung ^a	Ausmaß Zusatznutzen	Anzahl Patientinnen und Patienten ^a
Nusinersen	spinale Muskelatrophie	-10,5 %		950	-2,1 %		1105
	5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie Typ 1		erheblich			erheblich	
	5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie Typ 2		beträchtlich			beträchtlich	
	5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie Typ 3		nicht quantifizierbar			nicht belegt	
	5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie Typ 4		nicht quantifizierbar			nicht belegt	
Obinutuzumab	chronische lymphatische Leukämie	-18,8 %	nicht quantifizierbar	1148	-28,3 %	nicht belegt	3415
	follikuläres Lymphom	0 %	nicht quantifizierbar	865		nicht belegt	
	follikuläres Lymphom Erstlinie	-4,2 %	nicht quantifizierbar	1400		nicht belegt	
Olaparib	Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom (serös epithelial und BRCA-mutiert)	-22,1 %	nicht quantifizierbar	400	0 %	gering ^f	400

Tabelle 7: Ergebnisse zur Preisänderung sowie extrahierte Daten zu möglichen Einflussfaktoren (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoff	Anwendungsgebiet Fragestellung	eingeschränkte Bewertung			reguläre Nutzenbewertung		
		prozentuale Preisänderung ^a	Ausmaß Zusatznutzen	Anzahl Patientinnen und Patienten ^a	prozentuale Preisänderung ^a	Ausmaß Zusatznutzen	Anzahl Patientinnen und Patienten ^a
Pomalidomid	multiples Myelom, mindestens 2 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason	-20,5 %	beträchtlich	1900	-7,5 %	nicht relevant ^b	2300
	Patientinnen und Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt		beträchtlich ^c			beträchtlich	
	Patientinnen und Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) nicht die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt		beträchtlich ^c			nicht belegt	
Ramucirumab	Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs	-15,4 %		6900	-31,9 %		6900
	in Kombination mit Paclitaxel		gering			gering	
	in der Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind		gering			nicht belegt	
Riociguat	pulmonal arterielle Hypertonie	-20,4 %	gering	7405	-40,3 %	nicht belegt	7405
	chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie		gering			nicht belegt	
Ruxolitinib	Myelofibrose	-9,2 %	gering	1600	+14,2 %	beträchtlich	3300
Tafamidis	Amyloidose mit Polyneuropathie	-7,9 %	gering	72	-7,7 %	nicht belegt	230

Tabelle 7: Ergebnisse zur Preisänderung sowie extrahierte Daten zu möglichen Einflussfaktoren (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoff	Anwendungsgebiet Fragestellung	eingeschränkte Bewertung			reguläre Nutzenbewertung		
		prozentuale Preisänderung ^a	Ausmaß Zusatznutzen	Anzahl Patientinnen und Patienten ^a	prozentuale Preisänderung ^a	Ausmaß Zusatznutzen	Anzahl Patientinnen und Patienten ^a
Tezacaftor / Ivacaftor	zystische Fibrose homozygot F508del-Mutation, ≥ 12 Jahre	-5 %	beträchtlich	2650	-15,1 %	nicht belegt	2650
	zystische Fibrose heterozygot F508del-Mutation, ≥ 12 Jahre		gering			nicht belegt	
Venetoclax	chronische lymphatische Leukämie Monotherapie	-25,3 %		500	-5 %		500
	erwachsene Patientinnen und Patienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten		nicht quantifizierbar			nicht belegt	
	erwachsene Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer 17p- Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo- Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor- Signalwegs ein Therapieversagen auftrat		nicht quantifizierbar			nicht belegt	

Tabelle 7: Ergebnisse zur Preisänderung sowie extrahierte Daten zu möglichen Einflussfaktoren (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoff	Anwendungsgebiet Fragestellung	eingeschränkte Bewertung			reguläre Nutzenbewertung		
		prozentuale Preisänderung ^a	Ausmaß Zusatznutzen	Anzahl Patientinnen und Patienten ^a	prozentuale Preisänderung ^a	Ausmaß Zusatznutzen	Anzahl Patientinnen und Patienten ^a
<p>als gerundete Werte und ggf. als Mittelwert ausgewiesen</p> <p>b. differenzierte Betrachtung mehrerer Fragestellungen in regulärer Nutzenbewertung</p> <p>c. ergibt sich aus der Gesamtbeurteilung des Anwendungsgebiets in der eingeschränkten Bewertung</p> <p>d. Die ursprünglich gebildete Subgruppe in der eingeschränkten Bewertung ist für die reguläre Nutzenbewertung entfallen.</p> <p>e. Für Carfilzomib wurden 2 separate Preisänderungen in den sich überlagernden Beobachtungszeiträume nach Beschlussfassung für beide Anwendungsgebiete beobachtet. In diesem Fall wurde die 2. prozentuale Preisänderung (-17 %) bezogen auf die Preise, die sich aus der 1. Preisänderung ergaben, berechnet.</p> <p>f. ergibt sich aus der Gesamtbeurteilung des Anwendungsgebiets in der regulären Nutzenbewertung</p> <p>5q: langer Arm von Chromosom 5; 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; F508del: Deletion der Aminosäure Phenylalanin auf Position 508 des CFTR-Proteins; G551D: Substitution der Aminosäure Glycin in Position 551 des CFTR-Proteins durch Asparaginsäure; Ph+: Philadelphia-Chromosom positiv; R117H: Substitution der Aminosäure Arginin in Position 117 des CFTR-Proteins durch Histidin; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53</p>							

Tabelle 8: Orphan Drugs mit Indikationserweiterung

Wirkstoff	Anwendungsgebiet Fragestellung	Datum Beschluss reguläre Nutzenbewertung	Ausmaß des Zusatznutzens reguläre Nutzenbewertung	Beschluss reguläre Nutzenbewertung
Avelumab	Nierenzellkarzinom erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	14.05.2020	nicht belegt beträchtlich	[10]
Bosutinib	chronische myeloische Leukämie, Ph+, chronische Phase, neu diagnostiziert	22.11.2018	nicht belegt	[11]
Daratumumab	multiples Myelom in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason	15.02.2018	beträchtlich	[12]
Lenvatinib	hepatozelluläres Karzinom erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie	22.03.2019	nicht belegt nicht belegt	[13]

Tabelle 8: Orphan Drugs mit Indikationserweiterung

Wirkstoff	Anwendungsgebiet Fragestellung	Datum Beschluss reguläre Nutzenbewertung	Ausmaß des Zusatznutzens reguläre Nutzenbewertung	Beschluss reguläre Nutzenbewertung
Nusinersen	spinale Muskelatrophie	20.05.2021		[14]
	präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie und 2 SMN2-Genkopien		erheblich	
	präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie und 3 SMN2-Genkopien		nicht quantifizierbar	
	präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie und mehr als 3 SMN2-Genkopien		nicht belegt	
Ibrutinib	Morbus Waldenström	21.07.2016	nicht belegt	[15]
	chronische lymphatische Leukämie	15.12.2016		[16]
	nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie			
	Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt		nicht belegt	
	Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt		nicht belegt	
	Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen		nicht belegt	
Ivacaftor	zystische Fibrose 12 bis < 24 Monate, Gating-Mutation (Klasse III)	20.02.2020	nicht quantifizierbar	[17]
	zystische Fibrose homozygot F508del-Mutation, ≥ 12 Jahre		nicht belegt	[18]

Tabelle 8: Orphan Drugs mit Indikationserweiterung

Wirkstoff	Anwendungsgebiet Fragestellung	Datum Beschluss reguläre Nutzenbewertung	Ausmaß des Zusatznutzens reguläre Nutzenbewertung	Beschluss reguläre Nutzenbewertung
	zystische Fibrose heterozygot F508del- Mutation, ≥ 12 Jahre		nicht belegt	[19]
Olaparib	Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, (serös epithelial und nicht BRCA- mutiert sowie nicht serös epithelial)	06.12.2018	gering ^a	[20]
Ramucirumab	Kolorektalkarzinom NSCLC	01.09.2016	nicht belegt nicht belegt	[21] [22]
Tafamidis	Amyloidose bei Kardiomyopathie	20.05.2021	beträchtlich	[23]

Tabelle 8: Orphan Drugs mit Indikationserweiterung

Wirkstoff	Anwendungsgebiet Fragestellung	Datum Beschluss reguläre Nutzenbewertung	Ausmaß des Zusatznutzens reguläre Nutzenbewertung	Beschluss reguläre Nutzenbewertung
Venetoclax	chronische lymphatische Leukämie Kombination mit Rituximab erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL ohne 17p-Deletion und/oder TP53- Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben Patientinnen und Patienten, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt Patientinnen und Patienten, für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patientinnen und Patienten für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben	16.05.2019	gering nicht belegt nicht belegt	[24]
a. ergibt sich aus der Gesamtbeurteilung des Anwendungsgebiets in der regulären Nutzenbewertung 5q: langer Arm von Chromosom 5; 17p-Deletion: Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17; F508del: Deletion der Aminosäure Phenylalanin auf Position 508 des CFTR-Proteins; BRCA: Brustkrebs- Suszeptibilitäts-Gen; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Kombinationstherapie bestehend aus Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; Ph+: Philadelphia-Chromosom positiv; SMN: Survival of Motor Neuron; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53				

Tabelle 9: Quellen der eingeschlossenen Orphan Drugs zur Preis- und Kostenentwicklung

Wirkstoff	Anwendungsgebiet Fragestellung	Beschluss und tragende Gründe eingeschränkte Bewertung	Beschluss und tragende Gründe reguläre Nutzenbewertung
Albutrepenonacog alfa	Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel)	[25,26]	[27,28]
Asfotase alfa	Hypophosphatasie ≤ 5 Jahre		
	mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 6. Lebensmonat)	[29,30]	[31,32]
	mit juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn ab 6. Lebensmonat)	[29,30]	[31,32]
	> 5 Jahre	[29,30]	[31,32]
Avelumab	Merkelzellkarzinom ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium	[33,34]	[35,36]
	nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium	[33,34]	[35,36]
Bosutinib	chronische myeloische Leukämie, Ph+		
	chronische myeloische Leukämie, Ph+, chronische Phase, vorbehandelt	[37,38]	[39,40]
	chronische myeloische Leukämie, Ph+, akzelerierte Phase und Blastenkrise, vorbehandelt	[37,38]	[39,40]
Carfilzomib	multiples Myelom mindestens 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	[41,42]	[43,44]
	multiples Myelom mindestens 1 Vortherapie, Kombination mit Dexamethason	[45,46]	[43,44]
Daratumumab	multiples Myelom Monotherapie	[47,48]	[12,49]

Tabelle 9: Quellen der eingeschlossenen Orphan Drugs zur Preis- und Kostenentwicklung

Wirkstoff	Anwendungsgebiet Fragestellung	Beschluss und tragende Gründe eingeschränkte Bewertung	Beschluss und tragende Gründe reguläre Nutzenbewertung
Ibrutinib	Mantelzell-Lymphom		
	für Patientinnen und Patienten, für die Temsirolimus die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt	[50,51]	[15,52]
	für Patientinnen und Patienten, für die Temsirolimus nicht die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt	[50,51]	[15,52]
	chronische lymphatische Leukämie mindestens eine vorangehende Therapie		
	Patientinnen und Patienten für die eine Chemotherapie angezeigt ist	[50,51]	[15,52]
	Patientinnen und Patienten für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	[50,51]	[15,52]
Ivacaftor	Erstlinie; 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation; für Chemo-Immuntherapie nicht geeignet	[50,51]	[15,52]
	zystische Fibrose G551D-Mutation, ≥ 6 Jahre		
	6–11 Jahre	[53,54]	[55,56]
	≥ 12 Jahre	[53,54]	[55,56]
	zystische Fibrose diverse Mutationen, ≥ 6 Jahre	[57,58]	[59,60]
	zystische Fibrose, R117H-Mutation, 2–5 Jahre, > 18 Jahre		
2–5 Jahre Gating-Mutation (Klasse III)	[61,62]	[63,64]	
≥ 18 Jahre, R117H-Mutation	[61,62]	[65,66]	
Lanadelumab	hereditäres Angioödem	[67,68]	[69,70]
Lenvatinib	Schilddrüsenneoplasien	[71,72]	[73,74]
Macitentan	pulmonal arterielle Hypertonie	[75,76]	[77,78]
Nintedanib	idiopathische pulmonale Fibrose	[79,80]	[81,82]
Niraparib	Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom	[83,84]	[85,86]

Tabelle 9: Quellen der eingeschlossenen Orphan Drugs zur Preis- und Kostenentwicklung

Wirkstoff	Anwendungsgebiet Fragestellung	Beschluss und tragende Gründe eingeschränkte Bewertung	Beschluss und tragende Gründe reguläre Nutzenbewertung
Nusinersen	spinale Muskelatrophie		
	5q-assoziiertes spinale Muskelatrophie Typ 1	[87,88]	[14,89]
	5q-assoziiertes spinale Muskelatrophie Typ 2	[87,88]	[14,89]
	5q-assoziiertes spinale Muskelatrophie Typ 3	[87,88]	[14,89]
Obinutuzumab	5q-assoziiertes spinale Muskelatrophie Typ 4	[87,88]	[14,89]
	chronische lymphatische Leukämie	[90,91]	[92,93]
	follikuläres Lymphom	[94,95]	[96,97]
	follikuläres Lymphom Erstlinie	[98,99]	[100,101]
Olaparib	Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom (serös epithelial und BRCA-mutiert)	[102,103]	[20,104]
Pomalidomid	multipl. Myelom, mindestens 2 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason		
	Patientinnen und Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt	[105,106]	[107,108]
	Patientinnen und Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) nicht die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt	[105,106]	[107,108]
Ramucirumab	Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs		
	in Kombination mit Paclitaxel	[109,110]	[111,112]
	in der Monotherapie, wenn die Patientinnen und Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	[109,110]	[111,112]
Riociguat	pulmonal arterielle Hypertonie	[113,114]	[115,116]
	chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie	[113,114]	[117,118]
Ruxolitinib	Myelofibrose	[119,120]	[121,122]
Tafamidis	Amyloidose mit Polyneuropathie	[123,124]	[125,126]

Tabelle 9: Quellen der eingeschlossenen Orphan Drugs zur Preis- und Kostenentwicklung

Wirkstoff	Anwendungsgebiet Fragestellung	Beschluss und tragende Gründe eingeschränkte Bewertung	Beschluss und tragende Gründe reguläre Nutzenbewertung
Tezacaftor / Ivacaftor	zystische Fibrose homozygot F508del-Mutation, \geq 12 Jahre	[127,128]	[129,130]
	zystische Fibrose heterozygot F508del-Mutation, \geq 12 Jahre	[127,128]	[131,132]
Venetoclax	chronische lymphatische Leukämie Monotherapie		
	erwachsene Patientinnen und Patienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten	[133,134]	[135,136]
	erwachsene Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat	[133,134]	[135,136]
5q: langer Arm von Chromosom 5; 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; F508del: Deletion der Aminosäure Phenylalanin auf Position 508 des CFTR-Proteins; G551D: Substitution der Aminosäure Glycin in Position 551 des CFTR-Proteins durch Asparaginsäure; Ph+: Philadelphia-Chromosom positiv; R117H: Substitution der Aminosäure Arginin in Position 117 des CFTR-Proteins durch Histidin; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins			