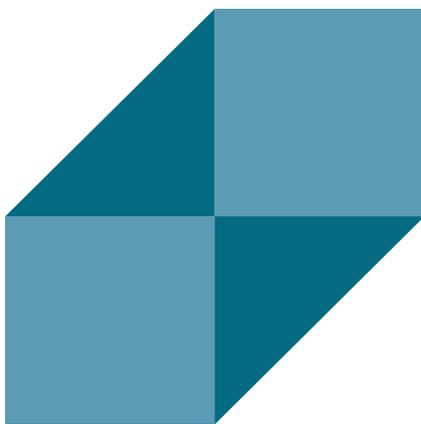


# Gutachten „Orphan Drugs“

Orphan-Drug-Regulierung und die Versorgung in  
Deutschland: eine Bestandsaufnahme

David Messinger, Hans-Holger Bleß

Berlin, 16. Juni 2022



## Executive Summary

**Die Rahmenbedingungen für die Zulassung von Orphan-Drug sind effektiv.** Seit 2000 wurden rund 200 Orphan Drugs zugelassen. Auch wurde die Marktverfügbarkeit von Orphan Drugs beschleunigt. Die Versorgungssituation der Betroffenen ist mit einer ausgesprochen schnellen und umfassenden Marktverfügbarkeit in Deutschland besonders gut. Weder Slicing noch Zulassungserweiterungen scheinen mit einer Systematik stattzufinden, die die regulatorischen Anreize in Frage stellen würde. Allerdings stellen neuartigen Therapien und nicht-indikationsspezifische Wirkprinzipien derzeitige Zulassungsprinzipien ganz allgemein auf die Probe.

**Das Instrument der AMNOG-Nutzenbewertung ist auch für Orphan Drugs grundsätzlich geeignet.** Alle Orphan Drugs durchlaufen die AMNOG-Nutzenbewertung, unterliegen jedoch einer spezifischen Regelung, wonach der Zusatznutzen bis zur Überschreitung einer Umsatzschwelle von 50 Mio. EUR als belegt gilt. Auffällig ist dabei die Herausforderung für die Orphan Drugs, den Zusatznutzen unter AMNOG-Anforderungen zu quantifizieren. Über alle Verfahren hinweg konnte bei 33% aller Orphan Drug-Verfahren ein Zusatznutzen quantifiziert werden. Dieser Anteil war für eingeschränkte wie vollumfängliche Nutzenbewertungen von Orphan Drugs vergleichbar. Dass der G-BA selbst bei Orphan Drugs, die durch die EMA im Standardverfahren zugelassen wurden und für die eine RCT vorlag, in 39% der Verfahren nicht in der Lage war, den Zusatznutzen zu quantifizieren, weist auf die Bereitschaft der EMA hin, den individuellen Bewertungsgegenstand und die mit ihm in Verbindung stehenden Versorgungsbedarfe mit größerer Anpassung an die Besonderheiten seltener Erkrankungen und höherer Flexibilität als der G-BA zu berücksichtigen.

**Der Kostenanteil im GKV-Arzneimittelmarkt, der für pharmazeutische Innovation bereitsteht, bleibt konstant.** Trotz der zunehmenden Zahl an zugelassenen Orphan Drugs und der deutlich steigenden Anzahl an Verordnungen blieben die anteiligen Ausgaben für Innovation im Arzneimittelmarkt zwischen 2011 und 2020 stabil. Der Arzneimittelanteil der gesamten GKV-Ausgaben blieb im selben Zeitraum gleichbleibend bei etwa 16%. Es ist demnach fraglich, ob aus Ausgabensicht derzeitig Handlungsbedarf besteht.

### Impulse für die Zukunft der Orphan-Drug-Regulatorik

Die in der Zulassung und in der Nutzenbewertung vorhandenen Werkzeuge sind geeignet, die Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen sicherzustellen und die Wirksamkeit von Orphan Drugs angemessen zu beurteilen: Die Zulassung gewährleistet, dass Orphan Drugs mit positivem Nutzen-Risiko-Verhältnis von solchen unterschieden werden, bei denen dieses Verhältnis unsicher oder negativ ist. Alle Orphan Drugs durchlaufen das AMNOG-Verfahren, in dem ihr Zusatznutzen bewertet wird. Und auch für Orphan Drugs, deren Zusatznutzen durch die Zulassung als anerkannt gilt, wirkt die Bewertung der Ergebnissicherheit und des Ausmaßes kostenregulierend, da dies maßgeblich für die Verhandlungen des Erstattungsbetrages ist.

Derzeit sind verschiedene Ansätze für eine Anpassung des regulatorischen Rahmens für Orphan Drugs in der Diskussion. Dabei ist zu bedenken, dass jeder regulatorische Eingriff mit der Unsicherheit möglicher unerwünschter „Nebenwirkungen“ behaftet ist. Daher sollten zunächst solche Mittel ausgeschöpft werden, die bereits zur Verfügung stehen. Drei Ziele sollten verfolgt werden:

#### 1. Die besonderen Umstände der Evidenzgenerierung bei seltenen Erkrankungen berücksichtigen

Da das Evidenzniveau bei Orphan Drugs nicht durchgehend auf das vom G-BA geforderte Niveau gehoben werden kann, müssen Wege für den Umgang mit der vorliegenden Evidenz gefunden werden. Dafür sollte für Orphan Drugs unter grundsätzlicher **Akzeptanz einer niedrigeren**

**Ergebnissicherheit** die **Berücksichtigung des gesamten vorliegenden Evidenzkörpers** erfolgen. Hierunter fällt auch die Betrachtung nicht-randomisierter Studien – ohne Vorgaben an die nachzuweisenden **Effektmaße** („dramatische Effekte“) – sowie von der EMA anerkannter **Surrogatparameter**.

## 2. Die Bezahlbarkeit von Orphan Drugs durch die gesetzliche Krankenversicherung gewährleisten

Ein Großteil der in die aktuelle Debatte eingebrachten Instrumente zur Kostenkontrolle bei Orphan Drugs erfordern zusätzliche Daten, Analysen und Verfahren, erhöhen also den Erhebungs-, Auswertungs- und Verwaltungsaufwand und somit die Kosten für alle Parteien. Vor der Einführung neuer Instrumente sollte die **effizientere Nutzung bestehender Verhandlungskompetenzen des GKV-SV** (z.B. mengenbezogene Staffelung, jährliches Gesamtvolumen) erfolgen, um den Preisfindungsprozess nicht durch zusätzliche regulatorische Anforderungen auszubremsen und die Versorgung zu gefährden. Für neue Therapieformen sind **geeignete Vergütungsmodelle möglich**, die keine zusätzlichen Verfahrens- und Entscheidungsschritte erfordern – beispielsweise diskontinuierliche Bezahlmodelle.

## 3. Die Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen sicherstellen und fördern

Wenn neue regulatorische Rahmenbedingungen ins Auge gefasst werden, sollte die **gezielte Förderung von Innovationen** im Bereich seltener Erkrankungen im Mittelpunkt stehen, statt eine inhomogene Gruppe von Orphan Drugs mit einheitlichen Mitteln regulieren zu wollen und ein anderweitig funktionierendes Erfolgsmodell in Frage zu stellen. So birgt beispielsweise eine vollumfängliche Nutzenbewertung für sämtliche Orphan Drugs das Risiko einer eingeschränkten Marktverfügbarkeit von Arzneimitteln für sehr kleine Zielpopulationen. Neue Lösungen sollten nach Möglichkeit die weitreichenden **Gestaltungsmöglichkeiten der Selbstverwaltung nutzen**. Nicht zuletzt sollte dem gegenseitigen **Interessenausgleich zwischen Kostenträger und pharmazeutischem Unternehmer** mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden, da die Marktverfügbarkeit von Orphan Drugs ein gemeinsames Ziel darstellt.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Orphan Drugs in der europäischen Zulassung</b>	<b>5</b>
1.1	Die Zulassung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen durch die European Medicines Agency	5
1.2	Markteintritt von Orphan Drugs vor und nach 2000	6
1.3	Faktencheck 1: „Hersteller verkleinern nicht-seltene Erkrankungen durch Bildung von Subpopulationen (sog. Slicing), um von der Orphan-Drug-Regelung zu profitieren“	7
1.4	Faktencheck 2: „Hersteller erhalten den Orphan-Drug-Status durch sukzessive Zulassungserweiterungen aufrecht und verhindern so den Markteintritt von Generika (sog. Evergreening)“	8
1.5	Fazit: Orphan Drugs in der Zulassung	9
<b>2</b>	<b>Orphan Drugs im AMNOG</b>	<b>10</b>
2.1	AMNOG: Frühe Nutzenbewertung für Orphan Drugs nach § 35a SGB V	10
2.2	Praxis und Ergebnisse der AMNOG-Nutzenbewertung von Orphan Drugs	11
2.3	Faktencheck 3: „Hersteller berufen sich auf die die Sonderstellung von Orphan Drugs, um Studien hoher Evidenzgüte zu umgehen“	15
2.4	Finanzieller Impact von Orphan Drugs für GKV	17
2.5	Fazit: AMNOG grundsätzlich für die Nutzenbewertung von Orphan Drugs geeignet	19
<b>3</b>	<b>Ausblick und Diskussion</b>	<b>19</b>
3.1	Aktuelle Diskussion zur Einschränkung der Orphan-Drug-Kriterien auf Zulassungsebene	20
3.2	Beschlossene Veränderungen und aktuelle Forderungen zur Nutzenbewertung von Orphan Drugs	21
3.3	Debatten zur Kostenkontrolle bei Orphan Drugs	22
3.4	Diskussion aktueller Überlegungen zur Zulassung, Nutzenbewertung und Vergütung von Orphan Drugs	24
3.5	Fazit: Orphan-Drug-Regulatorik mit Augenmaß gestalten	26
<b>4</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>28</b>

Das Gutachten wurde von \_fbeta im Auftrag des Verbands forschender Arzneimittelhersteller (vfa) erstellt.

## 1 Orphan Drugs in der europäischen Zulassung

### 1.1 Die Zulassung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen durch die European Medicines Agency

#### Hürden bei der Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Erkrankungen

Die Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Erkrankungen (Orphan Drugs) stellt eine Herausforderung für Gesundheitssysteme sowie alle Beteiligten dar. Zwar ist die Zahl von Patientinnen und Patienten, die unter einer seltenen Erkrankung leiden, insgesamt groß: In den Vereinigten Staaten von Amerika wird sie beispielsweise auf 25 Mio. [1] und in der Europäischen Union auf 30 Mio. [2] geschätzt. Diese Patientenzahlen verteilen sich jedoch auf bis zu 8.000 seltene Indikationen [3]. Dementsprechend steht den Entwicklungskosten eines Arzneimittels nur ein jeweils kleiner Markt gegenüber. Kleine Zielpopulationen erschweren es zudem, hinreichende Fallzahlen zur Evidenzgenerierung zu realisieren.

Diese Aspekte wurden von verschiedenen Gesundheitssystemen als Hürde für die Entwicklung von Orphan Drugs identifiziert, die gesenkt werden müsse. Im Jahre 1983 legten die USA den „Orphan Drug Act“ vor, der pharmazeutischen Unternehmen Anreize für die Entwicklung von Orphan Drugs setzte. Im Jahre 1999 verabschiedeten die Europäischen Mitgliedsstaaten eine Verordnung (VO (EG) Nr. 141/2000), die die Rahmenbedingungen für die Zulassung von Orphan Drugs durch die European Medicines Agency (EMA) ab 2020 neu gestaltete [4].

#### Anreize und Bedingungen für die Zulassung Orphan Drugs durch die EMA

Bedingung für die Erteilung des Orphan-Drug-Status ist entweder, dass maximal 5 von 10.000 Personen in den Mitgliedsstaaten von der Indikation betroffen sind, oder der Nachweis erbracht werden kann, dass der erwartete Umsatz die notwendigen Investitionen nicht rechtfertigt (Art. 3(1)a VO (EU) 141/2000). Außerdem muss Erkrankung schwer sein, d. h. lebensbedrohlich oder zu chronischer Invalidität führend [5]. Zusätzlich muss das pharmazeutische Unternehmen darlegen, dass für die betroffene Indikation derzeit keine zufriedenstellenden therapeutischen Mittel zur Verfügung stehen. Ist dies der Fall, stellt die EMA mit der Zulassung den Nutzen des Orphan Drugs fest. Sind jedoch bereits Therapiealternativen vorhanden, ist eine Zulassung an die Feststellung eines sogenannten „erheblichen Nutzens“ im Vergleich zur aktuellen Versorgung der seltenen Erkrankung geknüpft („significant benefit“, Art. 3(1)b VO (EU) 141/2000) [2]. Bei dem für die Zulassung eines Orphan Drugs ausschlaggebenden (erheblichen) Nutzen kann es sich sowohl um einen „klinisch relevanten Vorteil“ (Wirksamkeit, Sicherheit) als auch um einen „bedeutenden Beitrag zur Behandlung von Patienten“ (Verfügbarkeit, Handhabung) handeln (Art. 3 VO (EG) Nr. 847/2000).

Die Europäische Orphan-Drug-Verordnung zielt insbesondere darauf ab, die finanziellen Barrieren bei der Forschung, Entwicklung und Markteinführung von Orphan Drugs zu senken. Als größter Anreiz ist in dieser Hinsicht das Marktexklusivitätsrecht zu nennen, das dem Hersteller nach Zulassung und Inverkehrbringen seines Arzneimittels zugestanden wird. Es schließt aus, dass ein weiteres Arzneimittel mit vergleichbarem Wirkstoff und Wirkmechanismus zur Behandlung derselben Indikation (sog. „ähnliches Arzneimittel“, s. VO (EU) 2018/781) durch die EMA zugelassen wird – es sei denn, es hat einen nachweisbar größeren Nutzen (Art. 8(3)c VO (EG) Nr. 141/2000). So soll sichergestellt werden, dass die Forschungs- und Entwicklungskosten eines Orphan Drugs planbar amortisiert werden können. Ein „nicht-ähnliches“ Arzneimittel kann hingegen eine Zulassung in derselben Indikation beantragen, einen Orphan-Drug-Status jedoch nur erhalten, wenn es einen „significant benefit“ gegenüber dem bereits zugelassenen Orphan Drug nachweisen kann [5].

## Vereinfachte und beschleunigte Marktzugangsmöglichkeiten

Um Versorgungslücken zu schließen, stellt die EMA verschiedene Wege bereit, die den Weg zur Zulassung ebnen und beschleunigen können. Diese existieren unabhängig vom Orphan-Drug-Status.

Ist für ein zuzulassendes Arzneimittel ersichtlich, dass es für die Behandlung besonders schwerer Erkrankungen in hohem Maße relevant ist, bevor die zur Verfügung stehenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit einer Standardzulassung genügen, kann eine „bedingte Zulassung“ angestrebt werden („Conditional Approval“ gemäß Art. 14a VO (EG) Nr. 726/2004). Diese beschleunigt die Verfügbarkeit des Arzneimittels, steht aber unter der Auflage, weiterhin Studien durchzuführen, um auf dieser Basis die Überführung in eine Standardzulassung zu ermöglichen. Wenn absehbar ist, dass die üblicherweise erforderlichen umfassenden Studiendaten grundsätzlich nicht erhoben werden können, kann auch bei seltenen Erkrankungen eine „Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen“ („Approval Under Exceptional Circumstances“ gemäß Art. 14(8) VO (EG) 726/2004) erteilt werden.

## 1.2 Markteintritt von Orphan Drugs vor und nach 2000

### Starke Zunahme der Orphan-Drug-Zulassungen – Häufungen in zwei therapeutischen Bereichen

Vor Inkrafttreten der Orphan-Drug-Gesetzgebung in 2000 hatte die EMA jährlich kaum mehr als ein Medikament zur Behandlung von als selten geltenden Erkrankungen zugelassen [6]. Im April 2022 hatten bereits 134 zugelassene Arzneimittel einen Orphan-Drug-Status – zusätzlich zu 66 weiteren Arzneimitteln, deren Orphan-Drug-Status nicht mehr aktuell ist [7]. Es zeigt sich also eine deutliche Zunahme der pharmazeutischen Entwicklungsaktivitäten im Bereich der seltenen Erkrankungen.

Mit 40% nahmen Orphan Drugs zur Behandlung onkologischer Erkrankungen den größten Anteil aller zugelassenen Orphan Drugs ein (ATC-Klasse L). 22% dienten der Behandlung von Erkrankungen des alimentären Systems und des Stoffwechsels (ATC-Klasse A). Die verbleibenden 38% der Präparate verteilten sich auf die übrigen 10 therapeutischen Bereiche (Stand: April 2022 [7]). Es zeichnet sich demnach eine Häufung der Zulassungen in einzelnen Therapiegebieten ab, was zum einen den Fokus der aktuellen wissenschaftlichen Entwicklung (auch außerhalb der seltenen Erkrankungen) widerspiegelt, aber auch eine Tendenz zur Konzentration der pharmazeutischen Forschung in potenziell wirtschaftlich erfolgreichen Therapiefeldern veranschaulicht [5].

In etwa einem Viertel der Indikationen mit verfügbaren Arzneimitteln waren mehrere Orphan Drugs zugelassen. Auf der anderen Seite war für drei Viertel der Indikationen nur ein einziges Arzneimittel verfügbar [7]. Dabei richten sich Orphan Drugs nicht nur an seltene, sondern auch an sehr seltene Zielgruppen. So lag die Prävalenz bei 58% der bis 2018 zugelassenen Orphan Drugs bei weniger als 1 zu 10.000 [5].

Einerseits lässt sich im Bereich der seltenen Erkrankungen also eine rege pharmazeutische Entwicklungstätigkeit erkennen. Unter Berücksichtigung von bis zu 8.000 bekannten seltenen Erkrankungen bleibt andererseits die überwiegende Mehrheit weiterhin ohne zugelassene Behandlungsmöglichkeit.

### EU-Gesetzgebung fördert und beschleunigt Entwicklung von Orphan-Drugs

Nicht die gesamte zu verzeichnende Zunahme an verfügbaren Orphan Drugs ist auf den in 1999 geschaffenen regulatorischen Rahmen zurückzuführen. Doch kam eine durch die Europäische Kommission beauftragte Evaluationsstudie zu dem Schluss, dass die Anzahl der Arzneimittelzulassungen für Orphan Drugs dank der günstigen Rahmenbedingungen im Zeitraum von

2011 bis 2017 um etwa 20% schneller gestiegen ist als bei Non-Orphans [5]. Zusätzlich sei von einer Beschleunigung der Verfügbarkeit von Orphan Drugs im Vergleich zu Nicht-Orphan Drugs um etwa neun Monate auszugehen.

### **In Deutschland im EU-Vergleich frühere und umfangreichere Versorgung mit Orphan Drugs**

Hinsichtlich der Verfügbarkeit eines Orphan Drugs in einzelnen europäischen Märkten zeichnet sich ein heterogenes Bild. Während Anfang 2022 in Deutschland 95% aller zwischen 2017 und 2020 zugelassenen Orphan Drugs verfügbar waren, traf dies beispielsweise in Litauen lediglich für 2% der Präparate zu. Im Mittelfeld der national verfügbaren Orphan Drugs befanden sich unter anderem Finnland mit 35% und Belgien mit 44% [8]. Für diese Ungleichverteilung sind insbesondere die unterschiedlichen Verfahren verantwortlich, die auf nationaler Ebene über die Erstattungsfähigkeit und die durch die Krankenversicherung übernommenen Kosten bestimmen. Anders als in anderen Ländern sind in Deutschland Orphan Drugs gleich schnell am Markt verfügbar wie Non-Orphans [9]. Mit 102 Tagen war die durchschnittliche Dauer von Zulassung bis Marktverfügbarkeit für zwischen 2017 und 2020 zugelassene Orphan Drugs in Deutschland im EU-Vergleich mit Abstand am kürzesten (EU-Durchschnittswert: 636 Tage; Stand: Anfang 2022) [8].

Dank der europäischen Orphan-Drug-Gesetzgebung werden demnach mehr Orphan Drugs früher zugelassen. Dies führt in Deutschland, nicht jedoch in allen Märkten gleichermaßen zu einer verbesserten Versorgungssituation aus Perspektive der Betroffenen, da nationale Vergütungsregelungen mitunter konträre Effekte herbeiführen [10].

### **1.3 Faktencheck 1: „Hersteller verkleinern nicht-seltene Erkrankungen durch Bildung von Subpopulationen (sog. Slicing), um von der Orphan-Drug-Regelung zu profitieren“**

Die Gefahr, dass pharmazeutische Unternehmer nach Möglichkeiten suchen, auch im Bereich nicht-seltener Erkrankungen von Orphan-Drug-spezifischen Regelungen zu profitieren, wird seit vielen Jahren kontrovers diskutiert: Indem nicht-seltene Erkrankungen auf künstliche Art und Weise in beliebig kleine Subpopulationen unterteilt würden, könne eine artifizielle Orphanisierung der zugrundeliegenden Indikation erreicht werden (sog. „Slicing“) [11]. Auf Zulassungsebene würden Hersteller dank der Marktexklusivität effektiv einen Wettbewerb in einer Teilpopulation verhindern, wohingegen das Präparat in der Versorgungspraxis auch bei zusätzlichen Patientengruppen eingesetzt würde [12]. Im Kontext der AMNOG-Nutzenbewertung würde dem Arzneimittel unweigerlich ein Zusatznutzen anerkannt, mit entsprechenden Konsequenzen für die Arzneimittelkosten.

Die europäische Orphan-Drug-Regulierung sieht jedoch vor, ein Slicing systematisch zu verhindern. So behält sich die EMA vor, die durch den Hersteller benannte Indikation kritisch auf ihre medizinische Plausibilität zu prüfen und gegebenenfalls zu verändern [13]. Die Indikation muss sich auch unabhängig des individuellen Zulassungsantrags in einer im wissenschaftlichen Diskurs anerkannten Klassifizierung widerspiegeln [14]. Dass es sich hierbei um einen wirksamen Mechanismus handelt, zeigt das Beispiel mehrerer Arzneimittel, denen ein Orphan-Drug-Status auf Basis der durch den Hersteller definierten Subpopulation verwehrt wurde [15].

Eine „willkürliche Orphanisierung“ nicht-seltener Erkrankungen wird also durch eine konsequente Anwendung der vorgenannten bestehenden Mechanismen unterbunden. Im regulatorischen Sinne herausfordernder ist jedoch die Entstehung immer kleinerer Zielpopulationen als Konsequenz des wissenschaftlichen Fortschritts in der tumorübergreifenden onkologischen Therapie und der personalisierten Medizin. Tumornagnostische, genetisch stratifizierte Krebstherapien entfalten ihre

Wirkung beispielsweise nur in Tumoren mit bestimmten genetischen Merkmalen, aber unabhängig vom betroffenen Organ. Innerhalb einer Indikation betreffen sie demnach nur kleine Subpopulationen und hätten dann Anspruch auf einen Orphan-Drug-Status, wenn der Hersteller den Nachweis erbringen kann, dass das Arzneimittel bei genetisch nicht betroffenen Tumoren nicht wirkt. Über alle Indikationen hinweg erfüllt die anhand tumorgenetischer Merkmale definierte Patientenpopulation jedoch möglicherweise nicht mehr das Prävalenzkriterium, um einen Orphan-Drug-Status zu rechtfertigen.

Handelt es sich hier also um eine strategische Orphanisierung einer eigentlich viel größeren Zielgruppe? Eine Zulassung, die an bestimmte tumorgenetische Merkmale, nicht aber an Tumorentitäten (z.B. Brust- oder Darmkrebs) geknüpft ist, ist derzeit in Europa die Ausnahme. Hersteller sind also in der Regel verpflichtet, für jede Subgruppe einer bekannten Tumorentität eigene Zulassungsstudien durchzuführen. Wenngleich der Wirkstoff bereits entwickelt ist, ist die Erbringung der geforderten Evidenz für viele sehr kleine Zielgruppen mit beträchtlichem Aufwand verbunden. Demnach kommt die durch die Europäische Kommission beauftragte Evaluation der Orphan-Drug-Gesetzgebung 2019 zu dem Schluss, dass die personalisierte und die genomische Medizin eine der größten Herausforderungen der kommenden Jahre für die Orphan-Drug-Regulatorik darstellt [5]. Ein Lösungsansatz zur Zusammenführung solcher Teilpopulationen könnte in Studien-Designs wie Basket Trials liegen. Diese – nicht als Orphan Drugs zugelassene Arzneimittel – sind den neuen Therapieansätzen angemessen und wurden bereits in ersten Zulassungsverfahren akzeptiert, führten allerdings vor dem G-BA nicht zur Anerkennung eines Zusatznutzens (Larotrectinib, Entrectinib). Solange die regulatorischen Rahmenbedingungen neue Wirkprinzipien nicht adäquat abbilden, scheinen Anreize für die Entwicklung von Arzneimitteln, die zwar in mehreren großen Indikationen zum Einsatz kommen können, in jeder jedoch nur für wenige Betroffene geeignet sind, weiter nötig.

#### 1.4 Faktencheck 2: „Hersteller erhalten den Orphan-Drug-Status durch sukzessive Zulassungserweiterungen aufrecht und verhindern so den Markteintritt von Generika (sog. Evergreening)“

In engem Zusammenhang mit der beschriebenen Problematik des Slicings geht die Befürchtung einher, dass pharmazeutische Unternehmer sich bemühen könnten, die Dauer der Marktexklusivität des Orphan Drugs möglichst zu maximieren, indem sie Zulassungserweiterungen für weitere Indikationen nach strategischen Gesichtspunkten beantragten (sog. „Evergreening“). Hiermit seien negative Auswirkungen auf die Versorgung verbunden: Erstens stünden wirksame Arzneimittel Patienten, die unter seltenen Erkrankungen leiden, nicht so schnell wie möglich, sondern im Rhythmus einer Gewinnmaximierungslogik zu Verfügung. Zweitens würde die Einführung generischer Wirkstoffe verzögert und somit das GKV-System durch Zusatzkosten belastet. Zudem wird Herstellern, die diese Strategie systematisch verfolgen, angelastet, dass zwar für jede Indikationserweiterung neue Studien zu finanzieren sind, die Entwicklung des Wirkstoffs jedoch nur einmal anfällt. Jede Zulassungserweiterung eines Orphan Drugs im gleichen Maße mit Privilegien zu versehen wie die Erstzulassung sei demnach nicht gerechtfertigt [5].

Wie häufig sind also Zulassungserweiterungen im Bereich der Orphan Drugs? Welche Belege gibt es dafür, dass sie systematisch zur Maximierung der Marktexklusivitätsdauer erfolgen? Und welche Konsequenz entsteht in diesem Zusammenhang für den Markteintritt von generischen Arzneimitteln?

Insgesamt 14 aller 83 zwischen 2011 und 2020 durch den G-BA bewerteten Orphan Drugs waren von Zulassungserweiterungen betroffen. 83% der Arzneimittel waren nur zur Behandlung einer Indikation zugelassen [16]. Die Anzahl an Zulassungserweiterungen betrug ein bis vier zusätzliche Anwendungsgebiete (inkl. solcher für weitere Altersgruppen wie Kinder und Jugendliche). Dabei

konzentrierten sich Zulassungserweiterungen auf onkologische Indikationen: Präparate zur Behandlung verschiedener Blutkrebsarten und dem multiplen Myelom vereinten die größte Anzahl an Anwendungsgebieten. Zulassungserweiterungen im Bereich der Orphan Drugs sind also durchaus zu beobachten, betreffen jedoch nur etwa 17% der in Deutschland verfügbaren Präparate.

Bei oben genannten Orphan Drugs wurde eine durchschnittliche Zeit zwischen Erstzulassung und erster Zulassungserweiterung von knapp drei Jahren berechnet [16]. Viele Orphan Drugs mit mehreren zugelassenen Anwendungsgebieten beantragten diese jedoch zumindest zum Teil bereits mit der Erstzulassung. Dies war bei 45% aller zwischen 2000 und 2018 durch die EMA zugelassenen Orphan Drugs der Fall. Für alle in dieser Zeitspanne zugelassenen Orphan Drugs mit mehreren Anwendungsgebieten betrug die durchschnittliche Zeitspanne zwischen der Zulassung von zwei Anwendungsgebieten etwa 1,2 Jahre (eigene Berechnung; Daten: Evaluationsstudie der Europäischen Kommission [5]). Eine systematische Maximierung der Marktexklusivitätsdauer würde deutlich längere Abstände erwarten lassen. Eine Tendenz zum Ausnutzen der Möglichkeit, eine Marktexklusivität durch Zulassungserweiterungen so lange wie möglich aufrechtzuerhalten, ist demnach nicht festzustellen.

Nur wenn die Zulassung eines Orphan Drugs auf eine zusätzliche seltene Erkrankung erweitert wird, wird dem Präparat für die neue Indikation erneut eine zehnjährige Marktexklusivität zugesprochen. Erweiterungen des Anwendungsgebiets innerhalb einer Indikation – beispielsweise von Erwachsenen auf pädiatrische Patienten – lösen keine Verlängerung der Marktexklusivität aus. Marktexklusivitätsperioden für verschiedene Indikationen beginnen und enden unabhängig voneinander [5]. Hinsichtlich der Auswirkung von Zulassungserweiterungen auf den generischen Wettbewerb und somit auf Versorgungskosten wurde der Eintritt von Generika zur Behandlung seltener Erkrankungen nach Ablauf des Orphan-Drug-Status des Originalpräparats im Rahmen der Evaluation der Orphan-Drug-Gesetzgebung in 2019 analysiert [5]. Die Autoren stellen zunächst fest, dass innerhalb von zwei Jahren nach Ablauf des Orphan-Drug-Status nur bei vier von neun Originalpräparaten generischer Wettbewerb vorlag. Aus einem Vergleich mit dem Markt für Arzneimittel zur Behandlung nicht-seltener Erkrankungen schlussfolgern sie, dass der innerhalb der Indikation zu erzielende Umsatz maßgeblich für den Markteintritt von Generika ausschlaggebend sei. Unterhalb einer gewissen Grenze sei der Markt für Generika-Hersteller unattraktiv. Der beste Schutz vor generischen Nachahmern liegt daher in der Seltenheit der Erkrankung selbst [5, 17]. Da in einem Großteil der seltenen Erkrankungen, für die ein Arzneimittel zur Verfügung steht, je nur ein einziges Orphan Drug zugelassen ist, ist nicht davon auszugehen, dass die Gründe für hohe Versorgungskosten primär im strategischen Missbrauch der Marktexklusivität zu suchen sind.

## 1.5 Fazit: Orphan Drugs in der Zulassung

Die Orphan-Drug-Gesetzgebung auf europäischer Ebene hat sich als wirksam erwiesen. Infolge der geschaffenen Rahmenbedingungen wurden mehr Orphan Drugs entwickelt. Bis 2022 wurden durch die EMA rund 200 Orphan-Drug-Zulassungen erteilt. Ein großer Anteil der Arzneimittel konzentriert sich auf die Onkologie (40%) und die Erkrankungen des alimentären Systems und des Stoffwechsels (22%). In den allermeisten Indikationen mit zugelassenem Orphan Drug stand lediglich ein einziges Arzneimittel zur Verfügung.

Der Verdacht, dass pharmazeutische Unternehmer die Orphan-Drug-Zulassungsregularien systematisch für Ihre Zwecke missbrauchten, lässt sich auf Basis der vorliegenden Daten nicht erhärten. So wird eine artifizielle Orphanisierung durch Bildung von Teilpopulationen durch die EMA systematisch unterbunden. Allerdings zeigt der wissenschaftliche Fortschritt im Bereich der tumorübergreifenden onkologischen Therapien oder der personalisierten Medizin mit nicht-indikationsspezifischen Wirkprinzipien die Grenzen der gegenwärtigen Regulatorik auf. Um diese zu

überwinden, ist beispielsweise die regelhafte Berücksichtigung adäquater Studien-Designs wie Basket Trials notwendig.

Auch die strategische Nutzung von Zulassungserweiterungen, um den Markteintritt von Generika abzuwehren (so. Evergreening) ist anhand der tatsächlichen Zeitspanne zwischen der Zulassung von zwei Anwendungsgebieten nicht zu belegen. Diese betrug im Durchschnitt lediglich 1,2 Jahre (2000-2018); der Markteintritt von Generika wird stattdessen insbesondere durch die Seltenheit der Erkrankungen und somit geringere Umsatzerwartungen behindert.

## 2 Orphan Drugs im AMNOG

### 2.1 AMNOG: Frühe Nutzenbewertung für Orphan Drugs nach § 35a SGB V

Das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) trat zum 01.01.2011 in Kraft. Ziel des Gesetzes ist es, die Kosten der Arzneimittelversorgung in Deutschland zu begrenzen [18], indem der Erstattungsbetrag neuer Arzneimittel auf Basis einer vom G-BA durchgeführten Nutzenbewertung verhandelt wird. Der Erstattungsbetrag ist abhängig davon, ob ein Zusatznutzen des Wirkstoffs gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) nachgewiesen wurde, welche als Preisanker dient. Diese Nutzenbewertung basiert im Regelfall auf derselben Datenlage, mit der die EMA über eine andere Fragestellung entschieden hat – nämlich, ob ein Arzneimittel aufgrund seines Nutzen-Risiko-Profiles zur Behandlung einer Erkrankung eingesetzt werden darf.

#### **Orphan Drugs im AMNOG: Innovation vs. Patientensicherheit?**

Als das AMNOG verabschiedet wurde, bestand die Orphan-Drug-Regelung auf europäischer Ebene bereits seit 11 Jahren. Dennoch sah das AMNOG zunächst keine spezifischen Regelungen für die Bewertung von Orphan Drugs vor [19]. Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen hätten also demselben Preisbildungsmechanismus und somit derselben Evidenzpflicht unterliegen wie Arzneimittel, deren Studien nicht unter erschwerten Bedingungen erfolgen und die auf einen großen Absatzmarkt stoßen.

In seiner Stellungnahme zum Gesetzentwurf merkte der Bundesrat an, dass die auf europäischer Ebene geltenden Herausforderungen für die Entwicklung von Orphan Drugs auch in Deutschland zuträfen. Um Menschen, die an seltenen Erkrankungen leiden, nicht von einer Versorgung mit wirksamen Arzneimitteln auszuschließen, seien also auch im AMNOG entsprechende Maßnahmen zu treffen: Orphan Drugs seien von der Frühen Nutzenbewertung komplett auszunehmen [20]. Die Situation hätte sich demnach umgekehrt: Eine nähere Betrachtung des Nutzens von Orphan Drugs im Vergleich zu gegebenenfalls bereits bestehenden Therapieoptionen wäre nicht erfolgt, die Arzneimittel hätten von einer freien Preisbildung profitiert.

In Folge bildeten sich in der politischen Diskussion zwei Lager: Einerseits der Wunsch, Innovation und eine hochwertige Versorgung zu fördern und die Markteintrittshürden für Orphan Drugs möglichst gering zu halten. Andererseits die Sorge um die Absenkung des Qualitäts- und Evidenzstandards im Kontext der seltenen Erkrankungen, mit gegebenenfalls negativen Auswirkungen auf die Patientensicherheit und der Gefahr der unwirtschaftlichen Verordnung von hochpreisigen Präparaten mit fraglicher Wirksamkeit [12]. Die final verabschiedete Form des AMNOG bezog schließlich beide Perspektiven in Teilen ein und ist somit als politischer Kompromiss anzusehen.

Zum einen profitieren Arzneimittel, die von der EMA als Orphan Drugs zugelassen wurden, von einer spezifischen Regelung. Zwar durchlaufen sie wie alle weiteren Arzneimittel das AMNOG-Verfahren. Jedoch gilt ihr Zusatznutzen durch die EMA-Zulassung als belegt. Dabei trägt das AMNOG dem Tatbestand Rechnung, dass die Orphan-Drug-Zulassung der EMA entweder den „Nutzen“ des Arzneimittels für Patientinnen und Patienten anzeigt, denen noch keine zufriedenstellende Versorgung zur Verfügung stehen, oder einen „significant benefit“ im Vergleich zu bereits bestehenden Therapieoptionen feststellt – also in beiden Fällen einen „Zusatznutzen“ gegenüber dem Status Quo.

Zum anderen sind Orphan Drugs, deren Jahresumsatz 50 Millionen Euro übersteigt, von der spezifischen Orphan-Drug-Regelung des AMNOG ausgenommen und durchlaufen eine vollumfängliche Nutzenbewertung. Diese Regelung beruht auf der Annahme, dem pharmazeutischen Unternehmer sei ab einer bestimmten Umsatzschwelle „zuzumuten, den Nachweis des Zusatznutzens zu erbringen und hierfür ein vollständiges Dossier vorzulegen.“ [18]

Die im § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V festgelegte Umsatzschwelle von 50 Millionen Euro innerhalb der letzten 12 Kalendermonate hat sich seit Verabschiedung des AMNOG auf den ersten Blick nicht verändert. Und dennoch ist eine Verschärfung der Umsatzschwelle insofern erfolgt, dass seit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) auch stationär erzielte Umsätze in die Umsatzermittlung einbezogen werden. Der Bundesrat fürchtete in diesem Zusammenhang erschwerte Rahmenbedingungen für die Entwicklung innovativer Orphan Drugs und eine Gefährdung der Versorgung seltener Erkrankungen [21]. Unter Anmahnung, die Auswirkungen der verschärften Umsatzschwelle auf die Versorgung zu evaluieren, trat die Regelung dennoch in Kraft [22].

### **Frühe Nutzenbewertung von Orphan Drugs – Status Quo**

Durch die spezifische Orphan-Drug-Regelung profitieren Hersteller zunächst von einem vereinfachten, eingeschränkten Verfahren. Ein Zusatznutzen wird regelhaft anerkannt und lediglich auf Grundlage der verfügbaren Daten quantifiziert beziehungsweise als nicht-quantifizierbar eingestuft. Somit sind in Deutschland grundsätzlich die Voraussetzungen dafür geschaffen, dass Orphan Drugs einen Preis erzielen, der die Entwicklungskosten eines Arzneimittels für sehr kleine Patientenpopulationen rechtfertigt. Sobald jedoch die Umsatzschwelle überschritten wird, hängt der Erstattungsbetrag davon ab, ob aus den vorliegenden Daten ein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

Mit Inkrafttreten des GSAV wurde dem G-BA die Möglichkeit eröffnet, unter anderem für Orphan Drugs eine anwendungsbegleitende Datenerhebung in Form nicht randomisierter Registerstudien zu beauftragen, mit dem Ziel sogenannte Evidenzlücken zu schließen und eine erneute Nutzenbewertung durchzuführen [22]. Wird in eingeschränkten Orphan-Drug-Verfahren ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen ermittelt, so erfolgt dies seit Inkrafttreten des GSAV mit der Differenzierung, „ob ein Zusatznutzen vorliegt, aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt oder weil die erforderlichen Nachweise nicht vollständig sind“ (§ 5 Abs. 8 AM-NutzenV).

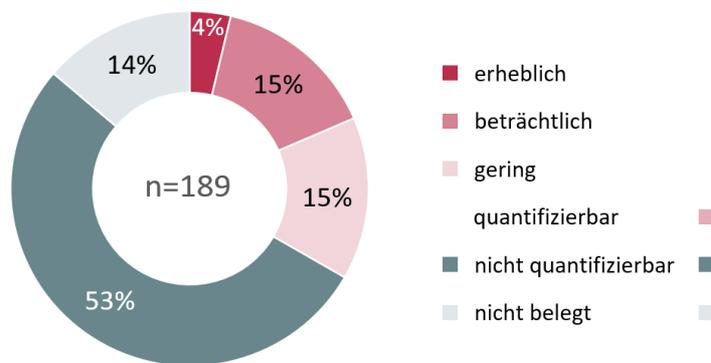
## **2.2 Praxis und Ergebnisse der AMNOG-Nutzenbewertung von Orphan Drugs**

Bis einschließlich Januar 2022 schloss der G-BA 190 Nutzenbewertungen für Orphan Drugs ab. Diese umfassen sowohl Erstbewertungen neu zugelassener Orphan Drugs als auch Verfahren bei Zulassungserweiterungen, bei Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse, bei Ablauf einer Befristung des Beschlusses und bei Überschreiten der Umsatzgrenze von 50 Mio. Euro.

## Zusatznutzen bei einem Drittel aller Orphan-Drug-Beschlüsse quantifizierbar

Über alle Verfahren hinweg konnte in 33% der Fälle ein Zusatznutzen festgestellt und quantifiziert werden (s. Abbildung 1 links). Bei 15% war der Zusatznutzen gering, bei 14% beträchtlich, bei 4% erheblich. Hinsichtlich der Ergebnissicherheit werden Orphan Drugs an denselben Anforderungen gemessen wie Non-Orphans. Erwartungsgemäß konnte der G-BA daher den Zusatznutzen bei Orphan Drugs mit Standardzulassung häufiger quantifizieren als bei bedingten Zulassungen oder Zulassungen unter außergewöhnlichen Umständen (s. Abbildung 1 rechts). Da bei Orphan-Drug-Bewertungen unterhalb der 50 Mio. EUR Umsatzschwelle der Zusatznutzen durch die EMA-Zulassung als erwiesen gilt, ist bei der Betrachtung der Orphan-Drug-Beschlüsse mit nicht quantifizierbarem Zusatznutzen (53%) oder nicht belegtem / geringerem Nutzen (14%) eine weitere Differenzierung nötig.

Ausmaß des Zusatznutzens



Zulassung vs. Quantifizierbarkeit

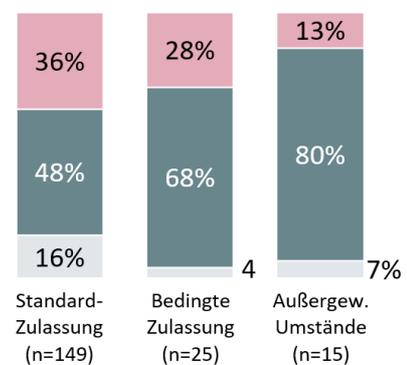


Abbildung 1 Links: Ergebnisse der Nutzenbewertungen für alle Orphan-Drug-AMNOG-Beschlüsse bis einschließlich Januar 2022 nach Ausmaß des Zusatznutzens (eigene Auswertung, Daten: G-BA)  
Rechts: Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens in Abhängigkeit der Zulassungsart für alle Orphan-Drug-AMNOG-Beschlüsse bis einschließlich Januar 2022 (eigene Auswertung, Daten: G-BA)

Für eingeschränkte wie uneingeschränkte Nutzenbewertungen von Orphan Drugs konnte der Zusatznutzen vergleichbar häufig quantifiziert werden (s. Abbildung 2)<sup>1</sup>. Für Orphan Drugs, für die eine vollumfängliche Nutzenbewertung erfolgte, war der Zusatznutzen zwar etwas weniger häufig quantifizierbar als bei Non-Orphans (32% vs. 38%). Zugleich gelangte der G-BA bei Non-Orphans etwas häufiger zum Urteil eines nicht belegten Nutzens (56 vs. 49%). Zumindest solche Orphan Drugs, die eine vollumfängliche Nutzenbewertung durchliefen (meist aufgrund des Überschreitens der 50 Mio. Euro Umsatzschwelle), waren demnach in der Lage, wie Non-Orphans ihren Zusatznutzen unter den Bewertungsmaßstäben des G-BA unter Beweis zu stellen (52% vs. 44%).

<sup>1</sup> Vollumfängliche Nutzenbewertungen = erneute Bewertungen nach Überschreiten der Umsatzschwelle (n=24), weitere Bewertungen nach erstmaligem Überschreiten der Umsatzschwelle (n=29), freiwilliger Verzicht auf eine eingeschränkte Bewertung (n=1)

## Ergebnisse aller AMNOG-Beschlüsse

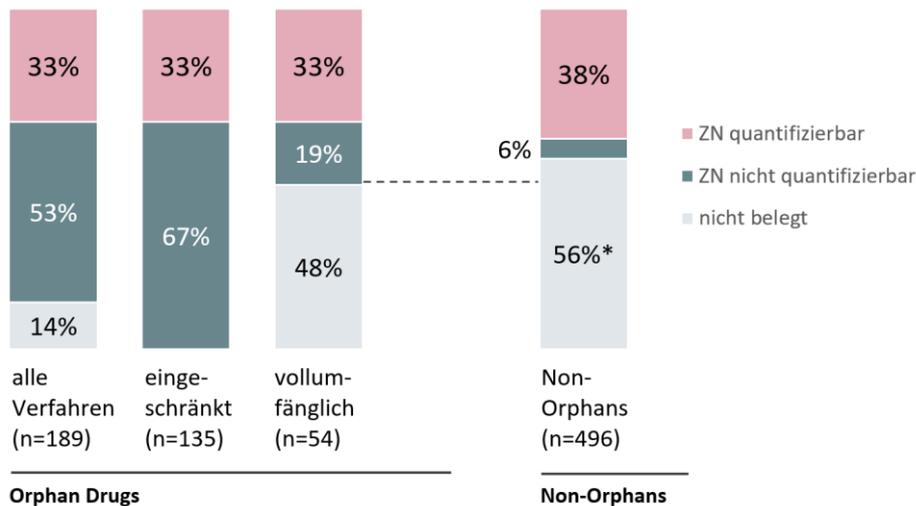


Abbildung 2 Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens für Orphan-Drugs und Non-Orphans für alle Beschlüsse bis einschließlich Januar 2022 (eigene Auswertung und Berechnung, Daten: G-BA und [www.amnog-monitor.com](http://www.amnog-monitor.com), Stand: 03.02.2022); \* beinhaltet 0,2% Verfahren mit geringerem Nutzen

Gleichzeitig ermittelte der G-BA in 19% der vollumfänglichen Orphan-Drug-Verfahren einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen – im Vergleich zu lediglich 6% der Nutzenbewertungsbeschlüsse bei Non-Orphans (s. Abbildung 2). Diese Gegenüberstellung verdeutlicht die bei Orphan Drugs inhärente, aus studienpraktischen Hürden resultierende Ergebnisunsicherheit und zeigt zugleich an, dass der Vergleich der Bewertungsbeschlüsse von Orphan Drugs und Non-Orphans nur eingeschränkt möglich ist.

### Auch randomisiert-kontrollierte Studien für den G-BA nicht immer ausreichend

Der G-BA akzeptiert für die Bewertung des Zusatznutzens fast ausschließlich randomisiert-kontrollierte Studien (RCTs), sofern keine „dramatischen Effekte“ bei Non-RCTs zu beobachten sind [16]. Dementsprechend häufig gelangte der G-BA zum Ergebnis eines nicht-quantifizierbaren Zusatznutzens, wenn keine RCTs vorlagen (s. Abbildung 3). Doch auch bei Vorliegen von RCTs, auf deren Basis die EMA eine Standard-Zulassung erteilte, war die Ergebnissicherheit aus Sicht des G-BA in 39% der Fälle zu gering, um den Zusatznutzen quantifizieren zu können.

## Quantifizierbarkeit vs. Zulassungen und (Non-) RCTs

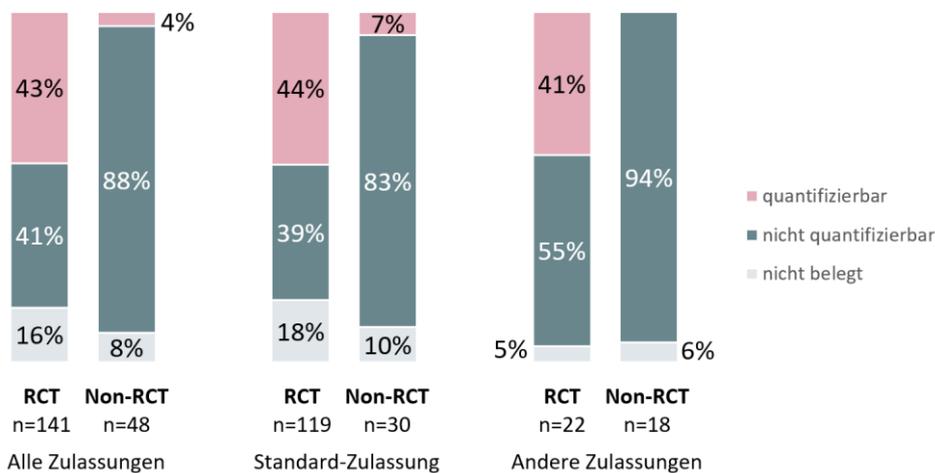


Abbildung 3 Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens im AMNOG-Verfahren in Abhängigkeit vom Vorliegen randomisiert-kontrollierter Studien (RCT) und der Art der Zulassung (andere Zulassungen = bedingte Zulassung und Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen); Beschlüsse bis einschließlich Januar 2022 (eigene Auswertung, Daten: G-BA)

### Anwendungsbegleitende Datenerhebung bei Zolgensma® zeigt Grenzen der forderbaren Evidenz auf

Um die Quantifizierung eines Zusatznutzens trotz einer bei der Erstbewertung unzureichenden Datengrundlage zu ermöglichen, hat der G-BA seit Inkrafttreten des GSAV fünf Verfahren zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung eingeleitet. Anhand des beschlossenen Vorgehens im ersten Verfahren (Onasemnogen, Zolgensma®) werden die Herausforderungen dieser Vorgehensweise deutlich.

Zolgensma® ist für die Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA) zugelassen – eine Erbkrankheit, die im frühen Kindesalter auftritt mit einer Prävalenz von 1 zu 10.000 Geburten [23]. Evidenzlücken erkannte der G-BA im Fehlen vergleichender Daten aufgrund der einarmigen Zulassungsstudien, in fehlenden Langzeitdaten, sowie darin, dass die Zulassung eine Population umfasste, die in der Studie nicht eingeschlossen war (Kinder >6 Monate). Auch wurden keine „dramatischen Effekte“ festgestellt. Daher wurde eine anwendungsbegleitende Datenerhebung in Form einer Registerstudie beauftragt.

Für die beauftragte Studie sehen G-BA und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) eine Studienpopulation von 500 symptomatischen und prä-symptomatischen Patienten mit spinaler Muskelatrophie (Typ 1 und 2) vor [24]. Aufgrund der sehr geringen Inzidenz der SMA ist zum Erreichen dieser Fallzahl von einer Studiendauer bis zu 10 Jahren auszugehen. Darüber hinaus werden durch die Einführung eines Neugeborenen-Screenings auf SMA symptomatische Patienten zukünftig zur Ausnahme. Schließlich wird die Rekrutierung von Probanden auch dadurch erschwert, dass neben dem bereits vor Zolgensma® zugelassenen Spinraza® (Nusinersen) nun auch Evrysdi® (Risdiplam) – für das ebenfalls eine anwendungsbegleitende Datenerhebung durchgeführt werden soll – zur Behandlung derselben Patienten zur Verfügung stehen.

Die beispielhaft beschriebenen Herausforderungen für die Studiendurchführung untermauern den Bedarf einer spezifischen Regelung für Orphan Drugs. Gleichzeitig ist die beauftragte Registerstudie gesetzeskonform nicht als RCT vorgesehen. Sie wird also voraussichtlich nicht die vom G-BA sonst regelhaft geforderte Ergebnissicherheit bringen. Demnach scheinen bislang ergriffene Maßnahmen wie die anwendungsbegleitende Datenerhebung in ihrer aktuellen Ausgestaltung nur bedingt

geeignet, die angesprochenen Herausforderungen im Bereich der Nutzenbewertung von Orphan Drugs angemessen zu adressieren.

### 2.3 Faktencheck 3: „Hersteller berufen sich auf die die Sonderstellung von Orphan Drugs, um Studien hoher Evidenzgüte zu umgehen“

Die Zulassung von Orphan Drugs beinhaltet stets einen Vergleich mit der aktuellen Versorgungssituation in einer bestimmten Indikation. In Abhängigkeit davon, ob zum Zeitpunkt der Zulassung (zufriedenstellende) Therapiealternativen bestehen, muss der pharmazeutische Unternehmer direkte beziehungsweise indirekte Vergleiche vorlegen, um den Orphan-Drug-Status zu erhalten.

Dass dieser im Falle einer Orphan-Drug-Zulassung durch die EMA positiv gewürdigte Vergleich auch im AMNOG-Verfahren zur Anerkennung eines Zusatznutzens über alle zugelassenen Indikationen mit sich bringt, findet lautstarke Kritik. Orphan-Drug-Hersteller würden auf die Durchführung von Studien einer Evidenzgüte, die für eine vollumfängliche AMNOG-Nutzenbewertung erforderlich wäre, verzichten. Stattdessen ruhten sie sich auf der Privilegierung im AMNOG aus, um auch in Ermangelung ausreichender Evidenz eine hochpreisige Erstattung im deutschen Gesundheitswesen zu erwirken. So seien Orphan-Drug-Studien seltener verblindet, kontrolliert und/oder randomisiert [25].

Als problematisch wird hierbei gesehen, dass die spezifischen Rahmenbedingungen für die Nutzenbewertung von Orphan Drugs zu einer GKV-Finanzierung hochpreisiger Arzneimittel führe, deren Nutzen nicht in angemessenem Umfang nachgewiesen sei [16, 25]. Kann der G-BA nicht bei allen durch die EMA zugelassenen Orphan Drugs und in Bezug auf alle Fragestellungen einen Zusatznutzen feststellen, werden – häufig indirekt – auch die Zulassungsanforderungen der EMA an Orphan Drugs grundsätzlich in Frage gestellt [25, 26]. Dabei kann der Eindruck entstehen, es sei Aufgabe des G-BA und nicht der EMA, Patientinnen und Patienten vor „unzureichend geprüften neuen Wirkstoffen“ [25] zu schützen und somit durch die EMA getroffene Entscheidungen zu korrigieren. Um zumindest ungerechtfertigte Kostenexplosionen zulasten der Solidargemeinschaft einzudämmen [17], wird daher gefordert, Orphan Drugs sollen auch unabhängig der Umsatzschwelle von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Monaten einer vollumfängliche AMNOG-Nutzenbewertung unterzogen werden. Denn Orphan Drugs, „die einen echten Mehrwert darstell[t]en“ [27] bräuchten „eine reguläre Nutzenbewertung nicht zu scheuen“ [17].

Zur Beurteilung dieser Kritik und der aus ihr resultierenden Forderung sind drei Ebenen voneinander zu trennen: Die Umstände der Evidenzgenerierung bei seltenen Erkrankungen, die unterschiedlichen regulatorischen Rahmenbedingungen der EMA und des G-BA sowie die abweichenden Zielsetzungen der Arzneimittelbewertung im Kontext der EMA-Zulassung und des AMNOG.

#### **Evidenzgenerierung bei seltenen Erkrankungen**

Dass die Evidenzgenerierung bei seltenen Erkrankungen mit spezifischen Herausforderungen verbunden ist, liegt in der kleinen Patientenpopulation begründet, die die Rekrutierung für eine Studie und somit die Durchführbarkeit erschwert. Auch kann eine aufgrund der erschwerten Rekrutierung vergleichsweise lange Studiendauer und somit lange Zeit bis zur Marktverfügbarkeit im Kontext schwerer seltener Erkrankungen ohne bestehende Behandlungsoptionen ethische Abwägungen (z.B. bei der Studiendurchführung im pädiatrischen Bereich) erfordern [16].

So ist es nicht verwunderlich, dass die Reife der Daten bei Orphan Drugs zum Zulassungszeitpunkt geringer ausfällt als bei Non-Orphans: Kleinere Studienpopulationen und eine aus praktischen oder ethischen Gründen fehlende Kontrollgruppe oder kaum mögliche Randomisierung verringern die

Ergebnissicherheit. Zwar gibt es Orphan-Drug-Zulassungsstudien, die allen Evidenzanforderungen des G-BA genügen. In 39% der Fragestellungen in eingeschränkten AMNOG-Verfahren zu Orphan Drugs (Januar 2011 bis September 2021) lagen aus Sicht der IQWiG/G-BA relevante, direkt vergleichende RCTs vor [26]. Daraus zu schlussfolgern, dass dies auch in allen anderen Fällen ohne weiteres möglich gewesen wäre, ist aus vorgenannten Gründen jedoch in Frage zu stellen.

In Konstellationen, in denen Studien hoher Evidenzgüte nicht durchführbar sind, kann die Entscheidung, ob dennoch eine Zulassung zu erteilen ist, nicht allein einem methodisch-wissenschaftlichen Idealbild folgen. Daher sehen bedingte Zulassungen oder Zulassungen unter außergewöhnlichen Umständen explizit vor, Arzneimittel angesichts eines hohen Versorgungsbedarfs auch bei einer Evidenzlage, die einer Standard-Zulassung nicht genügt, eine Zulassung zu erteilen.

### **Unterschiedlicher regulatorischer Rahmen von EMA und G-BA**

Unabhängig von den Umständen, unter denen Zulassungsstudien für Orphan Drugs durchgeführt werden, folgt die Bewertung der verfügbaren Evidenz als „ausreichend“ oder „nicht ausreichend“ einer regulatorisch-methodischen Festlegung [10]. So kann die EMA für die Zulassung von Arzneimitteln eine gewisse Flexibilität an den Tag legen – beispielsweise indem sie indirekte Vergleiche anerkennt oder im Rahmen der bedingten Zulassung Non-RCTs auch für Non-Orphans akzeptieren kann [5]. Die Abwägungsentscheidung der EMA zwischen dem Wunsch nach Evidenz und der Dringlichkeit des Versorgungsbedarfes ist den deutschen HTA-Behörden jedoch fremd. Wenn keine RCTs vorliegen, gelangt der G-BA meist zum Ergebnis eines nicht-quantifizierbaren Zusatznutzens (s. Abbildung 3 in Kapitel 2.2). Orphan Drugs werden an denselben methodischen Anforderungen gemessen wie Non-Orphans.

Auch hinsichtlich der Akzeptanz von Endpunkten unterscheiden sich EMA-Zulassung und AMNOG-Verfahren: Im Gegensatz zum G-BA sieht die EMA auch die bessere Verfügbarkeit oder Handhabung eines Arzneimittels als „significant benefit“ im Sinne der Patientenversorgung an. Diese unterschiedliche Ausgangsbasis für die Bewertung der verfügbaren Evidenz führt erklärlicherweise dazu, dass die EMA beim Zulassungsantrag einen „significant benefit“ erkennt, der G-BA jedoch in der eingeschränkten Bewertung den Zusatznutzen nicht quantifizieren kann oder in einer vollumfänglichen Bewertung zum Schluss kommt, dass kein Zusatznutzen besteht (vgl. Abbildungen 1 und 3 in Kapitel 2.2).

Die diskrepante Einschätzung beider Organe wird verstärkt durch die Bewertungspraxis im AMNOG, die Fragestellungen eines Verfahrens durch Segmentierung weiter zu vervielfältigen. Die Fallzahlen sind bei Studien im Bereich der seltenen Erkrankungen bereits klein, was die Ergebnissicherheit negativ beeinflusst. Werden die Patientenzahlen, die zur Beantwortung der Fragestellungen herangezogen werden können, durch Segmentierung weiter verkleinert, ist nicht erstaunlich, dass das IQWiG schlussfolgert, „in mehr als der Hälfte der Fragestellungen ist der Zusatznutzen tatsächlich reine Fiktion und nicht durch wissenschaftliche Evidenz begründet.“ [26] Dabei ist die Segmentierung im Bereich der seltenen Erkrankungen nicht nur aus statistischer, sondern auch aus klinischer Sicht als nicht zielführend einzuschätzen [28].

Die Diskrepanz verdeutlicht sich darin, dass selbst bei RCTs, die in Abstimmung mit der Zulassungsbehörde durch den pharmazeutischen Unternehmer durchgeführt wurden und anhand derer eine Standard-Zulassung erfolgte, in 39% der AMNOG-Nutzenbewertungsverfahren der Zusatznutzen durch den G-BA nicht quantifiziert werden konnte (s. Abbildung 3).

## Abweichende Zielsetzung von Zulassung und Nutzenbewertung

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass die Zulassung eines Arzneimittels durch die EMA und die Nutzenbewertung durch den G-BA verschiedene Ziele verfolgen. Die Zulassung beantwortet die grundlegende Frage, ob ein Arzneimittel für Patientinnen und Patienten, die unter einer bestimmten Erkrankung leiden, zur Verfügung stehen sollte. Dazu untersucht sie das Nutzen-Risiko-Verhältnis, also ob das Arzneimittel mehr nutzt als es schadet. Bei Orphan Drugs wird zusätzlich eine Einschätzung zum Verhältnis des neuen Arzneimittels zu bestehenden Therapiemöglichkeiten – sofern bereits vorhanden – getroffen. Weiterhin können auch die Konsequenzen der Nicht-Verfügbarkeit eines Arzneimittels bei ungedecktem Versorgungsbedarf im Sinne einer Güterabwägung in die Entscheidung mit einbezogen werden.

Das AMNOG-Verfahren besteht jedoch, um die Arzneimittelkosten der GKV zu begrenzen. Ist der EMA also daran gelegen, wirksame Arzneimittel im Sinne der Patientinnen und Patienten aller europäischen Länder verfügbar zu machen, ist das Ansetzen strengerer Bewertungskriterien – mehr Teilpopulationen, maximale Evidenzgüte, Definition von speziell in Deutschland relevanten Vergleichstherapien – dem Ziel geschuldet, regulierend in die Preisbildung einzugreifen. Denn jede Stufe, um die der Grad des Zusatznutzens sinkt, und jede Teilpopulation, für die kein Zusatznutzen nachgewiesen werden kann, kann den Arzneimittelpreis senken. Der Fokus der Nutzenbewertung liegt demnach darin, einen zu Unrecht anerkannten Zusatznutzen zu vermeiden - eine Güterabwägung, wie die EMA sie vornimmt, ist ihr fremd. Dass beide Behörden dieselbe Evidenzgrundlage unterschiedlich bewerten, ist vor diesem Hintergrund ein naheliegendes Ergebnis [10], lässt jedoch noch keinen Rückschluss über die Güte der ihnen zugrundeliegenden Studien oder die Objektivität der jeweiligen Bewertungsverfahren zu.

Studien maximaler Evidenzgüte sind aus wissenschaftlicher Sicht erstrebenswert und sollten durch pharmazeutische Unternehmer auch im Bereich der Orphan Drugs angestrebt werden, sind jedoch nicht immer möglich. Eine allgemeine Forderung nach einer vollumfänglichen Nutzenbewertung für Orphan Drugs auf Basis direkt vergleichender RCTs negiert daher die Orphan-Drug-spezifischen studienpraktischen Herausforderungen. Doch gerade die vergleichbaren Bewertungsergebnisse von Orphan Drugs nach Überschreiten der Umsatzschwelle mit Non-Orphans zeigen, dass pharmazeutische Unternehmer sich keinesfalls der Durchführung von Studien mit ausreichender Ergebnissicherheit verweigern (s. Abbildung 2). Diskrepante Bewertungsergebnisse zwischen Zulassungs- und HTA-Behörde sind insbesondere den abweichenden regulatorischen Rahmenbedingungen und methodischen Anforderungen zuzuschreiben.

## 2.4 Finanzieller Impact von Orphan Drugs für GKV

### Anteilige Arzneimittelkosten in GKV-Versorgung stabil, dynamische Entwicklung des Orphan-Drug-Markts

Der Arzneimittelanteil an den gesamten GKV-Ausgaben lag zwischen 2011 und 2020 stabil bei etwa 16% (eigene Berechnung, Daten: BMG [29]). Absolut steigen die Ausgaben für die Arzneimittelversorgung und andere Gesundheitsbereiche wie auch in anderen Ländern an. Während sich die Arzneimittelausgaben für die GKV in 2011 noch auf 28,98 Milliarden Euro beliefen, betragen sie in 2020 bereits 43,29 Milliarden Euro [29]. Diese Ausgabenentwicklung ging einher mit einem Anstieg der abgerechneten definierten Tagesdosen (Defined Daily Dose, DDD), der von 2011 bis 2020 jährlich durchschnittlich 2,6% betrug (eigene Berechnung, Daten: [17, 30]). Zusätzlich stiegen auch die mittleren Kosten je DDD im gesamten Arzneimittelmarkt über den gleichen Zeitraum jährlich um durchschnittlich 3,9% [17, 30].

Hierbei waren in den einzelnen Segmenten des Arzneimittelmarkts unterschiedliche Entwicklungen zu beobachten. So entwickelte sich der Orphan-Drug-Markt besonders dynamisch. Zwischen 2011 und 2020 erteilte die EMA 127 Orphan-Drug-Zulassungen [31]. Über denselben Zeitraum verdoppelten sich die verordneten DDD für Orphan Drugs von 0,03% auf 0,06% der insgesamt verordneten DDD (durchschnittlicher jährlicher Anstieg von 11,4% vs. 2,6% im Gesamtmarkt [30]). Der Anteil von Orphan Drugs an den gesamten Nettokosten für Arzneimittel stieg von 2011 bis 2020 von 4% auf 11,8% an [30]).

Diese Entwicklung basiert auf den Angaben und Veröffentlichungen des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) [17, 30]. Dieses bezieht in seine Berechnungen nicht nur die ambulanten Arzneimittelausgaben durch die GKV, sondern auch die Zuzahlungen von Versicherten mit ein [17]. Zudem werden auch Orphan Drugs eingeschlossen, deren Marktexklusivität bereits abgelaufen ist [32]. Somit ist von einer Überschätzung der Ausgaben auszugehen, die auf Orphan Drugs entfallen.

Im Vergleich dazu veröffentlicht auch der Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa) den Anteil von Orphan Drugs an den gesamten ambulanten GKV-Arzneimittelausgaben – ohne Zuzahlungen von Versicherten und unter ausschließlicher Berücksichtigung von Arzneimitteln mit aktivem Orphan-Drug-Status. Mit dieser Methodik ergibt sich für 2020 ein Orphan-Drug-Anteil an den GKV-Arzneimittelausgaben von 4,4% [33], wodurch der vom WIdO ermittelte Anteil von 11,8% deutlich relativiert wird.

### **Nur ein kleiner Teil aller Orphan Drugs mit hohem Gesamtumsatz**

Die im Verhältnis hohen Einzelkosten von Orphan Drugs wurden und werden vielfach problematisiert und kritisiert [30, 17, 16, 25]. Für diese sind zum einen die im Vergleich zu anderen Indikationen deutlich kleineren Patientenpopulationen ausschlaggebend, die den pharmazeutischen Unternehmen zur Amortisierung ihrer Forschungs- und Entwicklungskosten zur Verfügung stehen. Zum anderen halten richtungsweisende Bereiche pharmazeutischer Innovationen – beispielsweise zielgerichtete Therapien oder Gentherapien (ATMPs) derzeit in besonderem Maße Behandlungsansätze vor, von denen auch Patientinnen und Patienten, die unter seltenen Erkrankungen leiden, profitieren können. Insbesondere Gentherapien mit Einmalgabe, die an Stelle einer Dauertherapie treten, stellen bisherige Ansätze der Arzneimittel-Preisbildung vor Herausforderungen [16]. Erschwerend wirkt bei der Interpretation der Entwicklungen bei Orphan Drugs das häufige Fehlen einer ZVT, die als Kostenkomparator dienen kann [30].

Trotz der intensiv diskutierten Orphan-Drug-Kosten lagen in 2020 für 63% aller Orphan Drugs die ambulanten GKV-Ausgaben je unter 10 Mio. Euro [33]. Nur für 4% der Orphan Drugs fielen in 2020 jeweils ambulante GKV-Ausgaben von über 100 Mio. Euro an [33]. Insgesamt durchliefen seit 2011 lediglich 17 Orphan Drugs eine vollumfängliche Nutzenbewertung nach Überschreiten der Umsatzschwelle von 50 Mio. Euro – 17,2 % aller abschließend durch den G-BA bewerteten Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen (Stand: Anfang März 2022; Daten: G-BA).

### **Anteilige Ausgaben für Innovation im Arzneimittelmarkt seit 2011 stabil**

Die durch den Patentmarkt verursachten Kosten für die GKV-Arzneimittelversorgung haben sich über die letzten 10 Jahre entsprechend der Angaben des WIdO bei etwa 50% der gesamten Arzneimittelkosten eingependelt (s. Abbildung 4). Der Ausgabenanstieg für Orphan-Drugs konnte bislang innerhalb des Patentmarktes kompensiert werden. Für die jährlichen Orphan-Drug-Neuzulassungen wird zugleich ein Plateau prognostiziert [34, 35]. Der Kostenanteil, der für pharmazeutische Innovation bereitsteht, bleibt demnach im Gesamtbild stabil.

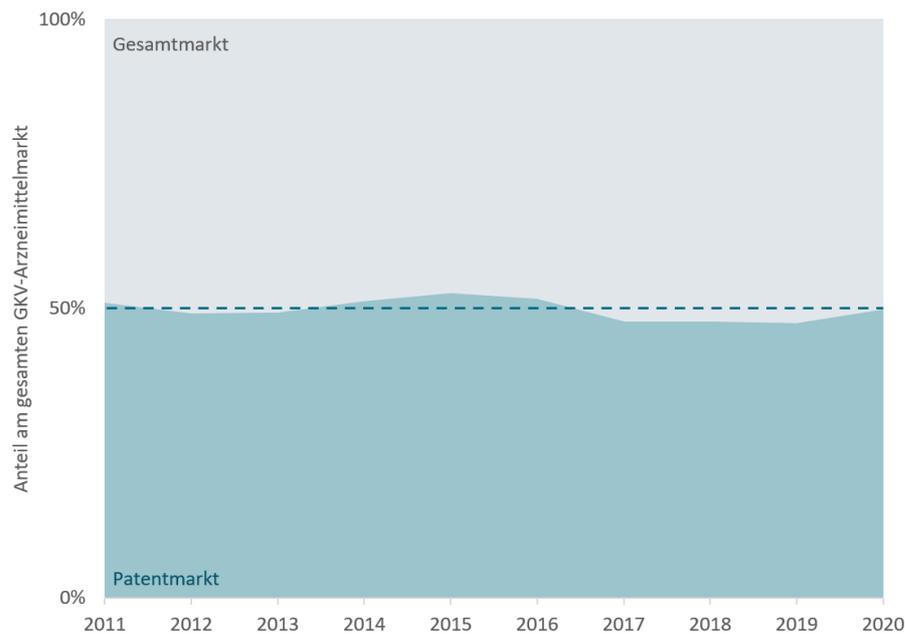


Abbildung 4 Anteil der patentgeschützten Arzneimittel an den ambulanten Nettokosten für Arzneimittel im GKV-Markt von 2011 bis 2020 (eigene Darstellung, Daten: Arzneimittel-Kompass 2021 [30])

## 2.5 Fazit: AMNOG grundsätzlich für die Nutzenbewertung von Orphan Drugs geeignet

Orphan Drugs durchlaufen wie andere Arzneimittel eine Nutzenbewertung durch den G-BA. Über alle Orphan-Drug-Verfahren hinweg konnte in 33% der Fälle ein Zusatznutzen festgestellt und quantifiziert werden. Dieser Anteil war für eingeschränkte wie für vollumfängliche Nutzenbewertungen vergleichbar. In seiner aktuellen Gestaltung erweist sich das AMNOG-Verfahren auch für Orphan Drugs als grundsätzlich geeignet.

Dennoch blieb der Anteil an Verfahren, in denen der Zusatznutzen nicht quantifiziert werden konnte, bei Orphan Drugs deutlich höher, was auf die inhärenten studienpraktischen Herausforderungen bei Orphan Drugs zurückgeführt werden kann. Dass der G-BA selbst bei durch die EMA im Standardverfahren zugelassenen Orphan Drugs und bei Vorliegen einer RCT in 39% der Verfahren nicht in der Lage war, den Zusatznutzen zu quantifizieren, weist auf die Bereitschaft der EMA hin, den individuellen Bewertungsgegenstand und die mit ihm in Verbindung stehenden Versorgungsbedarfe mit höherer Flexibilität unter Berücksichtigung der Besonderheiten der jeweiligen therapeutischen Situation zu berücksichtigen.

Im zeitlichen Zusammenhang mit rund 200 Orphan-Drug-Zulassungen verdoppelte sich der Anteil an verordneten Orphan-Drug-Tagesdosen zwischen 2011 und 2020. Auch der Anteil von Orphan Drugs an den gesamten Arzneimittelausgaben der GKV stieg an. Hiervon blieb jedoch der Kostenanteil im GKV-Arzneimittelmarkt unberührt, der für pharmazeutische Innovation bereitsteht (Patentmarkt), . Auch der Arzneimittelanteil der gesamten GKV-Ausgaben blieb mit 16% stabil.

## 3 Ausblick und Diskussion

Die europäische Orphan-Drug-Gesetzgebung hat zur erfolgreichen Entwicklung und Markteinführung einer Vielzahl von Orphan Drugs beigetragen und somit die Versorgungssituation für Menschen mit

seltener Erkrankungen in Europa verbessert. Insbesondere in Deutschland steht eine hohe Zahl an Arzneimitteln besonders früh zur Verfügung.

Gleichzeitig lässt sich eine Häufung an Orphan-Drug-Zulassungen in einigen wenigen therapeutischen Bereichen beobachten. Dies wird einerseits als Beleg dafür gewertet, dass die regulatorischen Anreize auch im Bereich der seltenen Erkrankungen „normale“ Marktdynamiken hergestellt haben, was für den Erfolg der Gesetzgebung spräche [5]. Andererseits bleiben viele seltene Erkrankungen weiterhin ohne Behandlungsoptionen, was dahingehend gedeutet werden kann, dass die Anreize für die Entwicklung und Markteinführung von Orphan Drugs nicht ausreichend zielgerichtet angelegt sind. Dass einzelne Arzneimittel, die von den geltenden Orphan-Drug-Regularien profitieren, außergewöhnlich hohe Umsätze erzielen und Gesundheitssysteme somit besonders belasten, könnte den Eindruck verstärken, dass Anreize teilweise fehlgeleitet werden.

Demnach stehen derzeit verschiedene Vorschläge zur Diskussion, einen besseren Ausgleich zwischen der notwendigen Anreizsetzung für Hersteller, dem Bedarf in der Versorgung und der Finanzierbarkeit im Gesundheitssystem zu schaffen. Diese Vorschläge betreffen die Zulassung, die Nutzenbewertung und die Kostenkontrolle von Orphan Drugs. Im Folgenden werden aktuelle Vorschläge vorgestellt und diskutiert.

### 3.1 Aktuelle Diskussion zur Einschränkung der Orphan-Drug-Kriterien auf Zulassungsebene

Um die Orphan-Drug-Regelung stärker auf solche Arzneimittel zu begrenzen, für die besondere Herausforderungen in der Entwicklung und Evidenzerbringung bestehen, werden derzeit drei Möglichkeiten ins Auge gefasst: eine Staffelung der Marktexklusivitätsdauer, eine Absenkung des Prävalenzkriteriums sowie eine Vereinfachung für Mitgliedsstaaten, eine Aufhebung des Orphan-Drug-Status zu beantragen. Anpassungen auf europäischer Ebene setzen gleichermaßen einen neuen regulatorischen Rahmen für alle Mitgliedstaaten.

Die europäische Orphan-Drug-Gesetzgebung bietet den EU-Staaten bereits die Möglichkeit, eine Aufhebung des Orphan-Drug-Status eines Arzneimittels zu beantragen, sofern Informationen vorliegen, dass die Bedingungen, unter denen der Status erreicht wurde, nicht mehr erfüllt sind. Ein solcher Antrag wurde bislang jedoch nur ein einziges Mal – erfolglos – gestellt [5]. Verantwortlich hierfür dürfte insbesondere der für die Mitgliedsstaaten verbundene Aufwand sein, die notwendigen Kenntnisse zu erlangen und den Antrag einzureichen [5].

Derzeit kann der Orphan-Drug-Status eines Arzneimittels lediglich aufgrund des für den Zulassungsantrag gewählten Kriteriums – Prävalenz oder Unwirtschaftlichkeit der Entwicklung – angefochten werden. Damit Orphan Drugs, die trotz geringer Krankheitsprävalenz umsatzstark sind, in geringerem Maße von den geschaffenen Anreizen profitieren, wird in Betracht gezogen, die bestehende Regelung zu öffnen, sodass auch solche Arzneimittel, die ihren Orphan-Drug-Status aufgrund des Prävalenzkriteriums erhalten haben, ihn aufgrund ihrer Wirtschaftlichkeit wieder verlieren können [5]. Damit bestünde auf europäischer Ebene ein mit der Umsatzschwelle im AMNOG-Verfahren vergleichbarer Mechanismus.

Darüber hinaus wird die Umsetzbarkeit der Forderung diskutiert, die Verlängerung der Marktexklusivität bei sukzessiven Zulassungserweiterungen degressiv zu gestalten – also beispielsweise ab der dritten Zulassungserweiterungen nur noch 8 Jahre Marktexklusivität zuzugestehen. In die Betrachtung könnte ebenso die Größe der Patientenpopulation einfließen, die bei jeder Zulassungserweiterung als Marktpotenzial hinzukommt. Doch es fehlen belastbare und begründbare Annahmen, welche Marktexklusivitätsdauer als ausreichender Anreiz für die

Durchführung weiterer Studien im Bereich der seltenen Erkrankungen anzusehen ist – und im Umkehrschluss, ab welcher Verkürzung unbeabsichtigte Folgen für die Versorgung seltener Erkrankungen drohen [5].

Zusätzlich zu den vorgenannten Möglichkeiten, die Orphan-Drug-Anreizmechanismen dynamisch über den Verlauf des Produktlebenszyklus an sich verändernde Umstände anzupassen, wird auch die grundsätzlichere Frage gestellt, ob durch eine niedrigere Prävalenzgrenze als 5:10.000 solche Arzneimittel, deren Entwicklung mit besonderen Herausforderungen verbunden ist, zielgenau erfasst werden können. Ebenso wird diskutiert, die kumulative Prävalenz aller Indikationen, für die ein Orphan Drug zugelassen ist, zu berücksichtigen, statt für jede einzelne Indikation den Orphan-Drug-Status auszusprechen. Auf welcher Basis jedoch eine neue Prävalenzschwelle jenseits eines allgemeinen Wunsches einer Absenkung begründet werden sollte, ist noch offen und muss auch mögliche unerwünschte Auswirkungen der Absenkung berücksichtigen [5].

## 3.2 Beschlossene Veränderungen und aktuelle Forderungen zur Nutzenbewertung von Orphan Drugs

### Gemeinsame Schritte im europäischen Health-Technology-Assessment

Nicht nur für Hersteller von Orphan Drugs stellt der europäische Markt eine Herausforderung dar. Denn Studien, die im länderübergreifenden Kontext den Anforderungen einer Zulassungsbehörde genügen müssen, werden auch im nationalen Kontext für Vergütungsentscheidungen herangezogen. Da die nationalen Versorgungsbedingungen sehr unterschiedlich sein können, bedürfen die jeweiligen Entscheidungen einer teils sehr spezifischen Datengrundlage [5, 10]. Dementsprechend häufig ist der G-BA trotz eines durch die EMA festgestellten erheblichen Nutzens gegenüber bestehenden Therapieoptionen nicht in der Lage, einen entsprechenden Zusatznutzen festzustellen und zu quantifizieren.

Mit dem europäischen HTA-Netzwerk EUnetHTA besteht seit 2006 eine Initiative, um eine strukturelle Vereinheitlichung und Angleichung der verschiedenen HTA-Verfahren mit dem EMA-Zulassungsprozess zu erwirken [5]. Ein wichtiger Meilenstein wurde am 15. Dezember 2021 erreicht, als die die EU-weite Abstimmung von HTA-Prozessen auf europäischer Ebene beschlossen wurde (VO (EU) 2021/2282). Es ist vorgesehen, dass pharmazeutische Hersteller nun eine gemeinsame länderübergreifende Einschätzung von EMA und HTA-Behörden zu ihrer Studienplanung erhalten können, die dann national „in angemessener Weise“ zu berücksichtigen ist (Art. 13(2) VO (EU) 2021/2282).

Trotz Informationsbündelung und Anforderungstransparenz durch diesen Prozess ist davon auszugehen, dass der Heterogenität nationaler Erwartungen an Studiendaten weiterhin nicht im Rahmen eines angemessenen Studienprogramms entsprochen werden kann – insbesondere im Bereich der seltenen Erkrankungen mit von vorneherein erschwerten Bedingungen in der Nachweiserbringung. Ob durch die neuen regulatorischen Vorgaben eine länderübergreifende Bewertungskonsistenz hergestellt werden kann, ist ebenfalls fraglich [36]. Das gestaffelte Vorgehen sieht eine Implementierung der gemeinsamen klinischen Bewertungen für Onkologika und ATMPs ab dem 12. Januar 2025 und für alle Orphan Drugs ab dem 13. Januar 2028 vor (Art. 7(2) VO (EU) 2021/2282).

## Diskutierte Anpassungen der Orphan-Drug-Regeln im AMNOG

Auch für die Nutzenbewertung von Orphan Drugs durch den G-BA sind derzeit verschiedene Veränderungsmöglichkeiten in der Diskussion. Diese stellen die spezifische Orphan-Drug-Regelung im AMNOG-Verfahren entweder insgesamt oder zumindest teilweise in Frage.

Im ersten Gesetzesentwurf zum AMNOG war eine spezifische Regelung für Orphan Drugs nicht vorgesehen: Alle Wirkstoffe sollten derselben vollumfänglichen Nutzenbewertung unterzogen werden. Über die Einführung einer spezifischen Regelung wurde kontrovers diskutiert [12]. Elf Jahre nach Inkrafttreten des AMNOG wird von verschiedenen Seiten wieder die Forderung laut, die Möglichkeit eines eingeschränkten Verfahrens für Orphan Drugs aufzuheben [17, 16, 26] mit dem Ziel, die Kosten der Arzneimittelversorgung zu senken.

Eine weitere Einschränkung, welche Arzneimittel von der spezifischen Orphan-Drug-Regelung im AMNOG-Verfahren profitieren können, wurde in einem inoffiziellen Gesetzesentwurf angeregt, indem die Umsatzschwelle von 50 Mio. auf 20 Mio. Euro für die letzten 12 Monate abgesenkt werden soll [37]. So würde der Anteil an Orphan Drugs erweitert, die eine vollumfängliche Nutzenbewertung durchlaufen und somit gegebenenfalls größere Preisabschläge hinnehmen müssten. Die gesetzgeberische Weiterverfolgung des Vorhabens bleibt jedoch abzuwarten [38].

### 3.3 Debatten zur Kostenkontrolle bei Orphan Drugs

Um die Erstattungsbeträge für Orphan Drugs stärker als bislang zu regulieren, wurden verschiedene Optionen in die Debatte eingebracht: eine evidenz- oder prävalenzabhängige Preisbildung, ein verstärkter Fokus auf Kosten-Nutzen-Betrachtungen sowie besondere Preis- bzw. Zahlungsmodelle für ATMPs.

#### Evidenz- oder prävalenzabhängige Preisbildung

Die Forderung nach vermehrten vollumfänglichen Nutzenbewertungen für Orphan Drugs ist mit der Hoffnung einer preissenkenden Wirkung verbunden. Doch wirkt sich die vorliegende Evidenz bereits jetzt auf die verhandelten Preise aus: Orphan Drugs, die keine Standard-Zulassung erhalten haben (bedingte Zulassung, Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen), unterliegen tendenziell höheren Preisabschlägen als im Standardverfahren zugelassene [16]. Weiterhin brachte der GKV-SV in 2018 den Vorschlag ein, vorliegende Evidenz stufenweise und im Zeitverlauf in der Preisbildung zu berücksichtigen, um bei „unreifen Daten“ regelhaft höhere Preisabschläge zu erzielen [39], was mitunter als „dynamischer Evidenzpreis“ bezeichnet wird [40]. Allerdings wären von einer derartigen Interimspreis-Regelung [30] mit 40 von 189 lediglich 21% AMNOG-Orphan-Drug-Verfahren zwischen 2011 und 2021 betroffen gewesen, weshalb die kostensenkende Wirkung auf die gesamte Arzneimittelversorgung begrenzt sein dürfte [16].

Für die Preisbildung von Orphan Drugs sind neben ATMPs (s.u.) insbesondere Solisten herausfordernd, für die kein geeigneter Preiskomparator existiert. Daher wurde der Vorschlag eingebracht, die Preise von Orphan Drugs in Indikationen mit Zielpopulationen vergleichbarer Größe als Preisanker heranzuziehen [16]. Dieses Vorgehen würde das Prinzip „kleinere Patientenzahl bedeutet höhere Erstattungsbeträge“ systematisieren und könnte eine höhere Planbarkeit für beide Verhandlungsseiten ermöglichen. Der erzielbare Kosteneffekt würde von der konkreten Ausgestaltung einer solchen Regelung abhängen.

## **Erfolgs- oder mengenabhängige Vergütung**

Zwar sieht das Fünfte Sozialgesetzbuch vor, zur Preissetzung von Arzneimitteln auch Kosten-Nutzen-Bewertungen durchzuführen (§ 35b Abs. 1), die wenig praktikable Ausgestaltung hat jedoch dazu geführt, dass diese bislang keine Rolle spielen [16]. Ungeachtet dessen wird eine Renaissance der Kosten-Nutzenbewertung vom IQWiG als Lösungsweg thematisiert [41].

Um dennoch Kosten und Nutzen eines Arzneimittels stärker miteinander zu verknüpfen, sind für Orphan Drugs und andere hochpreisige Arzneimittel immer wieder erfolgsabhängige Vergütungsansätze in der Diskussion (Pay-for-performance). Diese würden die Erstattungshöhe von Arzneimitteln an den Nachweis koppeln, dass der Einsatz in der Versorgung vorab festgelegte Erfolgsparameter nachweislich verbessert. Die kollektivvertragliche Umsetzung dieses Ansatzes wird jedoch als herausfordernd betrachtet und könnte bei seltenen Erkrankungen durch die entstehenden Aufwände und eine Performance-optimierende Patientenselektion negative Effekte herbeiführen [30].

Des Weiteren wird diskutiert, Mengenkomponten in die Bildung des Erstattungsbetrages einzubeziehen. Dies könnte einerseits über simulierte Mengenentwicklungen im Rahmen von Budget-Impact-Analysen erfolgen, die die Gesamtkosten für die Versorgung mit einem bestimmten Arzneimittel fokussieren [16], oder andererseits mit Staffelpreisen anhand realer Abgabemengen [30]. Die gesetzliche Grundlage hierfür ist vorhanden (§ 130b Abs. 1a SGB V). Unsicher ist, inwiefern der erste Ansatz zu Verzögerungen im Preisverhandlungs- und Markteinführungsprozess von Orphan Drugs in Deutschland führen könnte und die für die zweite Herangehensweise notwendigen Versorgungsdaten zur Verfügung stehen [30, 16].

## **Besondere Preis- oder Zahlungsmodelle bei ATMPs**

Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMPs) stellen Behandlungsmöglichkeiten dar, die aufgrund ihrer innovativen Wirkmechanismen (z.B. Gen- und Zelltherapie) und den damit einhergehenden teilweise revolutionären Therapieregimen etablierten nutzenbasierten Preisgestaltungs- und Vergütungsmechanismen Grenzen aufzeigen, so zum Beispiel, wenn eine Dauertherapie durch eine Einmalgabe ersetzt werden kann. Es gilt also, den Budget Impact einer solchen Behandlungsoption zu bewerten und in ein Vergütungsmodell zu überführen.

Ein einfacher Weg, die punktuelle finanzielle Belastung von Krankenkassen abzufedern, bestünde darin, den verhandelten Preis als Annuitäten über mehrere Jahre auszuzahlen. Diese könnten von vorneherein festgelegt oder an den therapeutischen Erfolg geknüpft werden, entweder bei Erreichen therapeutischer Zielparameer oder bei Abschlügen, wenn Versorgungskosten anfallen, die durch den Einsatz des Arzneimittels hätten vermieden werden sollen [16].

Darüber hinaus werden Flatrate- oder Abo-Modelle diskutiert, in denen Kostenträger einen festen Betrag zahlen, für den der pharmazeutische Unternehmer eine unbegrenzte oder festgelegte Anzahl an Behandlungen mit dem neu zugelassenen ATMP zusagt [30, 16]. Durch diesen Ansatz würde für den Hersteller eine bessere Planbarkeit der Refinanzierung der Entwicklungskosten in einem aufgrund des Therapieregimes und der Indikation doppelt begrenzten Absatzmarktes gewährleistet. Die Wiedereinführung des Risikopools im Rahmen des morbiditäts-orientierten Risikostrukturausgleiches (Morbi-RSA) hat alle diskontinuierlichen Bezahlmodelle jedoch für Krankenkassen unattraktiv gemacht.

### 3.4 Diskussion aktueller Überlegungen zur Zulassung, Nutzenbewertung und Vergütung von Orphan Drugs

Eine Weiterentwicklung des regulatorischen Rahmens von Orphan Drugs sollte drei Ziele verfolgen: die besonderen Umstände der Evidenzgenerierung im Kontext seltener Erkrankungen berücksichtigen, die Bezahlbarkeit von Orphan Drugs im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung gewährleisten und die Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen sicherstellen und fördern. Da jeglicher regulatorische Eingriff mit der Unsicherheit möglicher unerwünschter „Nebenwirkungen“ behaftet ist, sollten zunächst solche Mittel ausgeschöpft werden, die bereits aktuell zur Verfügung stehen. Daher sollten auch Neuregulierungen auf nationaler Ebene stets potenzielle Effekte auf die international angestrebte Harmonisierung der Orphan-Drug-Rahmenbedingungen berücksichtigen.

#### **Evidenzgenerierung und Nutzenbewertung bei Orphan Drugs**

Die Bewertungspraxis des G-BA, die nur in Ausnahmefällen auf Basis von Evidenz aus Non-RCTs einen Zusatznutzen als belegt ansieht, stößt im Kontext der Orphan Drugs an ihre Grenzen. Infolge kommt es unbefriedigender Weise häufig zu diskrepanten Bewertungsergebnissen zwischen Zulassungsbehörde und G-BA. Die anwendungsbegleitende Datenerhebung, die bei gleichbleibend niedriger Prävalenz erfolgt und für die eine Randomisierung nicht vorgesehen ist, ist voraussichtlich nicht in der Lage, anhand der bislang verwendeten Methodik eine gleichwertige Ergebnissicherheit herbeizuführen.

Dass eine vollumfängliche Nutzenbewertung für alle Orphan Drugs, wie durch das IQWiG gefordert, diese Situation nicht maßgeblich ändern würde, ist offensichtlich. Ungeachtet dessen hätte eine derartige Regelung Auswirkungen auf die Erstattungsbeträge und womöglich die Marktverfügbarkeit auch solcher Orphan Drugs, die aufgrund sehr kleiner Zielpopulationen die Umsatzschwelle nie überschritten hätten, was eher einer Gefährdung von Menschen mit seltenen Erkrankungen entsprechen dürfte als einer Erhöhung der Patientensicherheit.

Lässt sich die Evidenz im Bereich seltener Erkrankungen voraussichtlich nicht auf das vom G-BA geforderte Niveau heben, sollte also nach geeigneteren Wegen gesucht werden, mit der vorliegenden Faktenlage umzugehen. Einen Vorschlag hierzu hat das IQWiG selbst 2014 in einem Rapid Report erdacht: Für sehr seltene Erkrankungen sei denkbar, das Konfidenzintervall zu vergrößern, also eine größere statistische Irrtumswahrscheinlichkeit zu akzeptieren [42]. Das IQWiG erkannte somit, dass die Anwendung gewohnter Evidenzanforderungen auf (sehr) seltene Erkrankungen das Risiko birgt, dass wirksame Therapien nicht als solche erkannt und vergütet werden – mit Auswirkungen auf die Versorgung.

Der Ansatz, in Abhängigkeit von der Seltenheit einer Erkrankung eine niedrigere Ergebnissicherheit zu akzeptieren, geht jedoch weiter davon aus, dass regelhaft RCTs vorliegen. Dies kann jedoch bei Orphan Drugs nicht immer der Fall sein. Ein weiterer Schritt wäre demnach, in Abhängigkeit von erzielbaren Fallzahlen auch ohne Vorgaben an die nachzuweisenden Effektmaße ein Studiendesign zu akzeptieren, das auf einer niedrigeren Stufe der in der AM-NutzenV verankerten Evidenzpyramide verortet ist. Vergleichbares gilt für die Berücksichtigung sogenannter Surrogatparameter, deren Validierung bei seltenen Erkrankungen ebenfalls stark erschwert ist. Dass G-BA und IQWiG von der EMA akzeptierte Surrogate nicht anerkennen, begründet sich ausschließlich in der Irrtumswahrscheinlichkeit und somit in einer als zu niedrig empfundenen Ergebnissicherheit.

Würde der gesamte Evidenzkörper berücksichtigt und eine niedrigere Ergebnissicherheit in Abhängigkeit von in Studien realisierbaren Fallzahlen akzeptiert, ließe sich ohne gesetzgeberische Intervention die in § 7 Absatz 2 AM-NutzenV festgeschriebene Widerspruchsfreiheit zwischen den

Ergebnissen der EMA-Nutzen-Risiko-Bewertung bei Zulassung von Orphan Drugs und der regulatorisch nachrangigen Nutzenbewertung durch den G-BA verwirklichen. Da der G-BA zukünftig Beschlüsse auf Basis selbst beauftragter, jedoch nicht-randomisierter anwendungsbegleitender Datenerhebungen fassen muss, wird es die Anerkennung niedrigerer Evidenzniveaus erfordern. Allein vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob dieses Vorgehen nicht für die gesamte vorliegende Evidenz auch zum Zeitpunkt einer Erstbewertung zur Anwendung kommen sollte und somit methodische Brüche in der Nutzenbewertung vermieden werden könnten.

### **Kosten und Bezahlbarkeit von Orphan Drugs**

Die Kosten von Orphan Drugs werden – genau wie die Kosten von Arzneimitteln insgesamt – immer wieder kontrovers diskutiert. Oftmals dreht sich die Diskussion jedoch gar nicht um die Kosten, vielmehr werden die als zu hoch empfundenen Preise einzelner Arzneimittel thematisiert [43, 44]. Besondere Prominenz als „teuerstes Arzneimittel der Welt“ hat in dieser Hinsicht die Genterapie Zolgenma® erlangt [45], mit der eine Einmalgabe an die Stelle einer Dauertherapie tritt und die daher die Grenzen etablierter Preisbildungsmechanismen aufzeigt. Abseits der medialen Aufmerksamkeit scheint jedoch die Einsicht vorzuherrschen, dass die Frage, wie die Kosten für die GKV-Arzneimittelversorgung mit Orphan Drugs insgesamt kontrollierbar und somit bezahlbar bleiben, nicht beispielhaft an Einzelpreisen zu diskutieren ist [16].

Es kann jedoch als fraglich angesehen werden, ob derzeit überhaupt ein Bedarf an zusätzlichen Mitteln zur Kostenkontrolle besteht. Denn die vorhandenen Werkzeuge stellen sicher, dass in der Zulassung Orphan Drugs mit positivem Nutzen-Risiko-Verhältnis von solchen unterschieden werden, bei denen dieses Verhältnis unsicher oder negativ ist. Zusätzlich durchlaufen alle Orphan Drugs das AMNOG-Verfahren, in dem ihr Nutzen bewertet wird. Und auch für Orphan Drugs, deren Zusatznutzen im eingeschränkten Verfahren durch die Zulassung als anerkannt gilt, wirkt die Ergebnissicherheit, mit der ihr Nutzen festgestellt wird, kostenregulierend [16]. Schließlich ist der Anteil an Arzneimittelkosten, der für patentgeschützte Arzneimittel anfällt, seit 2011 trotz des Kostenzuwachses bei Orphan Drugs gleichbleibend.

Ein Großteil der in die aktuelle Debatte eingebrachten Instrumente zur Kostenkontrolle bei Orphan Drugs erfordern zusätzliche Daten, Analysen und Verfahren, erhöhen also den Erhebungs-, Auswertungs- und Verwaltungsaufwand. Sie führen also zu einer Erhöhung der Kosten bei pharmazeutischen Unternehmen, bei Versorgern und bei der Selbstverwaltung. Gleichzeitig führen sie in den meisten Fällen nicht zu einem versorgungsrelevanten Erkenntnisgewinn. Denn sie zielen lediglich darauf ab, die Verhandlungsposition des GKV-SV in den Preisverhandlungen dahingehend zu stärken, dass größere Preisabschläge auf den Hersteller- oder Referenzpreis erzielt werden können.

Es ist davon auszugehen, dass der GKV-SV seine Verhandlungsmöglichkeiten derzeit nicht ausschöpft, teils um in Versorgungsbereichen, die wie seltene und onkologische Erkrankungen eine besondere Aufmerksamkeit genießen, keine Marktrücknahmen zu riskieren, die dem kollektivvertraglichen Versorgungsauftrag widersprechen und die Funktionsfähigkeit der Selbstverwaltung in Frage stellen könnten. Demnach scheint es zunächst angemessen, bereits bestehende Verhandlungskompetenzen wie zum Beispiel die mengenbezogene Staffelung oder ein jährliches Gesamtvolumen nach § 130b Absatz 1a SGB V effizienter zu nutzen, um den Preisfindungsprozess nicht durch zusätzliche regulatorische Anforderungen auszubremsen und die Versorgung zu gefährden. Es ist davon auszugehen, dass so Schwierigkeiten bei der Preisbildung von Solisten, Onkologika und ATMPs bereits sinnvoll adressiert werden können.

Zusätzlich ist jedoch die punktuelle finanzielle Belastung durch neue Therapieformen mit geeigneten Vergütungsmodellen zu adressieren. Auch hier sollten Lösungen, die das Gesundheitssystem nicht

zusätzlich mit neuen Verfahrens- und Entscheidungsschritten belasten, favorisiert werden, beispielsweise eine fixe Annuitätenzahlung oder eine Abo-Lösung.

Tritt die häufig vorhergesehene Plafonierung der Orphan-Drug-Kosten ein, kann demnach voraussichtlich mit verhältnismäßig wenig einschneidenden Maßnahmen eine Lösung für befürchtete Kostenproblematiken gefunden und eine versorgungseinschränkende Rationierung [46] verhindert werden. Erfolgt sie nicht wie erwartet, können sukzessiv weitere Instrumente zur Kostenkontrolle erwogen werden, die jedoch die besonderen Orphan-Drug-Herausforderungen nicht aus dem Auge verlieren.

### **(Gezielte) Förderung von Innovationen im Bereich seltener Erkrankungen**

In Deutschland herrscht für Menschen mit seltenen Erkrankungen eine im internationalen Vergleich sehr gute Versorgungssituation vor: Zugelassene Arzneimittel stehen schnell und weitgehend uneingeschränkt zur Verfügung. Jeder Eingriff in ein etabliertes und funktionierendes System birgt das Risiko ungewollter Effekte. So warnt das Autorenteam der durch die Europäische Kommission beauftragte Studie zur Evaluation der Orphan-Drug-Gesetzgebung davor, die Orphan-Drug-Kriterien aus politischem Aktionismus anzupassen, ohne belastbare wissenschaftliche Rationale und ohne Wissen um die möglichen Konsequenzen [5].

Gleiches gilt für die deutsche GKV-Arzneimittelversorgung mit Orphan Drugs: Regelungen, die gezielt solche Herausforderungen adressieren, die bestimmte Gruppen von Orphan Drugs, nicht jedoch alle Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen betreffen, sind womöglich besser geeignet, die Versorgung weiter sicherzustellen und gleichzeitig zu fördern, als solche, die eine inhomogene Gruppe an Arzneimitteln mit einheitlichen Mitteln zu regulieren versuchen. So kann außergewöhnlichen finanziellen Belastungen durch neuartige Therapien mit neuartigen Vergütungsmodellen besser begegnet werden als mit einer Absenkung der Umsatzschwelle (von der aktuell lediglich 17 Orphan Drugs betroffen wären [47]) oder einer vollständigen Abschaffung der eingeschränkten Nutzenbewertung für alle Orphan Drugs – neuartig oder nicht. Denn letzterer Ansatz birgt unweigerlich das Risiko möglicher Marktaustritte von nicht umsatzstarken Orphan Drugs mit sehr kleinen Patientenkollektiven und niedrigerer Ergebnissicherheit in ihren Zulassungsstudien. Klar benennbare Herausforderungen sollten also nicht ein anderweitig funktionierendes Erfolgsmodell in Frage stellen.

Die weitreichenden Gestaltungsmöglichkeiten der Selbstverwaltung sind eine der Besonderheiten und Stärken des deutschen Gesundheitssystems. Wird der Bedarf neuer Regulierungsmechanismen identifiziert, sind solche, die innerhalb der Selbstverwaltung umgesetzt werden können, solchen zu bevorzugen, die eines gesetzgeberischen Eingriffs bedürfen. Da gerade im Bereich der seltenen Erkrankungen starre Instrumente mitunter schnell durch die Wirklichkeit eingeholt werden, sollte schließlich auch dem gegenseitigen Interessenausgleich zwischen Kostenträger und pharmazeutischem Unternehmer mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden, also die Einigung zwischen der Partei, die die Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen gewährleisten soll, und der Partei, die diese therapeutisch ermöglicht. Denn nur wenn Orphan Drugs am Markt verfügbar sind, dient dies gleichsam dem Interesse des Herstellers und der betroffenen Patientinnen und Patienten.

## **3.5 Fazit: Orphan-Drug-Regulatorik mit Augenmaß gestalten**

Die europäischen Zulassungsregularien haben die Versorgungssituation von Menschen mit seltenen Erkrankungen verbessert. Seit 2000 wurden rund 200 Orphan Drugs zugelassen. Zudem wurde die Marktverfügbarkeit von Orphan Drugs beschleunigt. Insbesondere in Deutschland ist eine besonders hohe und schnelle Verfügbarkeit von Orphan Drugs zu verzeichnen. Die Orphan Drugs messen sich

dabei zunächst an den regulatorisch-methodischen Anforderungen der AMNOG-Nutzenbewertung mit einer spezifischen Regelung. Auffällig ist dabei die Herausforderung den Zusatznutzen unter AMNOG-Anforderungen zu quantifizieren. Über alle Verfahren hinweg konnte bei 33% aller Orphan Drug-Verfahren ein Zusatznutzen quantifiziert werden. Dieser Anteil war für eingeschränkte wie vollumfängliche Nutzenbewertungen vergleichbar.

Die in der Zulassung und in der Nutzenbewertung vorhandenen Werkzeuge erscheinen in der Summe als geeignet, die Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen sicherzustellen und die Wirksamkeit von Orphan Drugs angemessen zu beurteilen. Regulatorischer Handlungsbedarf mag jedoch hinsichtlich der Bewertung von neuartigen Therapien (ATMPs) und bei indikationsübergreifenden Wirkprinzipien (z.B. tumoragnostische Onkologika) bestehen. Auf Kostenebene war trotz des Kostenwachses bei Orphan Drugs der Anteil an Arzneimittelkosten, der für patentgeschützte Arzneimittel anfiel, zwischen 2011 und 2020 gleichbleibend. Die Arzneimittelkosten betragen im selben Zeitraum konstant etwa 16% der gesamten GKV-Ausgaben.

Derzeit sind verschiedene Ansätze für eine Anpassung des regulatorischen Rahmens für Orphan Drugs in der Diskussion. Dabei ist zu bedenken, dass jeder regulatorische Eingriff mit der Unsicherheit möglicher unerwünschter „Nebenwirkungen“ behaftet ist. Daher sollten zunächst solche Mittel ausgeschöpft werden, die bereits zur Verfügung stehen. Drei Ziele sollten verfolgt werden:

1. Die besonderen Umstände der Evidenzgenerierung bei seltenen Erkrankungen berücksichtigen

Für Orphan Drugs sollte unter grundsätzlicher **Akzeptanz einer niedrigeren Ergebnissicherheit** die **Berücksichtigung des gesamten vorliegenden Evidenzkörpers** erfolgen. Hierunter fällt auch die Betrachtung nicht-randomisierter Studien – ohne Vorgaben an die nachzuweisenden **Effektmaße** („dramatische Effekte“) – sowie von der EMA anerkannter **Surrogatparameter**.

2. Die Bezahlbarkeit von Orphan Drugs durch die gesetzliche Krankenversicherung gewährleisten

Vor der Einführung neuer Instrumente sollte eine **effizientere Nutzung bestehender Verhandlungskompetenzen des GKV-SV** (z.B. mengenbezogene Staffelung, jährliches Gesamtvolumen) erfolgen, um den Preisfindungsprozess nicht durch zusätzliche regulatorische Anforderungen auszubremsen und die Versorgung zu gefährden. Für neue Therapieformen sind **geeignete Vergütungsmodelle notwendig**, die keine zusätzliche Verfahrens- und Entscheidungsschritte erfordern – beispielsweise diskontinuierliche Bezahlmodelle.

3. Die Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen sicherstellen und fördern

Wenn neue regulatorische Rahmenbedingungen ins Auge gefasst werden, sollte die **gezielte Förderung von Innovationen** im Bereich seltener Erkrankungen im Mittelpunkt stehen. Neue Lösungen sollten nach Möglichkeit die weitreichenden **Gestaltungsmöglichkeiten der Selbstverwaltung nutzen**. Nicht zuletzt sollte dem gegenseitigen **Interessenausgleich zwischen Kostenträger und pharmazeutischem Unternehmer** mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden, da die Marktverfügbarkeit von Orphan Drugs ein gemeinsames Ziel darstellt.

## 4 Literaturverzeichnis

- [1] A.-D. Roberts and R. Wadhwa, Orphan Drug Approval Laws, Treasure Island (Florida): StatPearls Publishing, 2022.
- [2] L. Fregonese, L. Greene, M. Hofer, A. Magrelli, F. Naumann-Winter, K. Larsson, M. Sheean, V. Stoyanova-Beninska, S. Tsigkos, K. Westermark und B. Sepodes, „Demonstrating significant benefit of orphan medicines: Analysis of 15 years of experience in Europe,“ *Drug Discovery Today*, Bd. 23, Nr. 1, pp. 90-100, 2018.
- [3] European Commission, „Rare Diseases,“ ec.europa.eu, [Online]. Available: [https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/research-area/health-research-and-innovation/rare-diseases\\_en](https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/research-area/health-research-and-innovation/rare-diseases_en). [Zugriff am 6 Mai 2022].
- [4] A. Abbas, J. Vella Szijj, L. M. Azzopardi und A. Serracino Ingloft, „Orphan drug policies in different countries,“ *Journal of Pharmaceutical Health Services Research*, Bd. 10, pp. 295-302, 2019.
- [5] T. de Jongh, J. van Belle, A. de Ruitter, T. Guznajeva, V. Bastiaanssen, E. Pottinger, P. Simmonds, W. Spit, A. Yagafarova und L. Meindert, „Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation: Final report July 2019,“ European Commission, Brussels, 2019.
- [6] Orphanet Report Series, „Lists of medicinal products for rare diseases in Europe,“ Orphan Drugs Datenerhebung, 2021.
- [7] J. Lücke, M. Bädeker und M. Hildinger, „Biotech-Report: Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2022,“ Boston Consulting Group, 2022.
- [8] M. Newton, K. Scott und P. Troein, „EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2021 Survey,“ IQVIA, 2022.
- [9] A. Detiček, I. Locatelli und M. Kos, „Patient access to medicines for rare diseases in European countries,“ *Value in Health*, Bd. 21, Nr. 5, pp. 553-560, 2018.
- [10] R. A. Vreman, A. S. de Ruijter, A. Zawada, G. Tafuri, V. Stoyanova-Beninska, D. O'Connor, F. Naumann-Winter, F. Wolter, A. K. Mantel-Teeuwisse, H. G. M. Leufkens, I. Sidiropoulos, K. Larsson und W. G. Goettsch, „Assessment of significant benefit for orphan medicinal products by European regulators may support subsequent relative effectiveness assessments by health technology assessment organizations,“ *Drug Discovery Today*, Bd. 25, Nr. 7, pp. 1223-1231, 2020.
- [11] J. Windeler, K. Koch, S. Lange und W.-D. Ludwig, „Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz: Zu guter Letzt ist alles selten,“ *Deutsches Ärzteblatt*, Bd. 107, Nr. 42, pp. 2032-2034, 2010.
- [12] Deutscher Bundestag, *Plenarprotokoll 17/71: Stenografischer Bericht, 71. Sitzung*, Berlin, 2010.
- [13] Committee for Orphan Medicinal Products, *EMA/COMP/15893/2009 Final: Recommendation on elements required to support the medical plausibility and the assumption of significant benefit for an orphan designation*, Amsterdam: European Medicines Agency, 1020.
- [14] S. Tsigkos, S. Mariz, M. E. Sheean, K. Larsson, A. Magrelli und V. Stoyanova-Beninska, „Regulatory standards in orphan medicinal product designation in the EU,“ *Frontiers in Medicine*, Nr. 8, p. 698534, 2021.
- [15] S. Tsigkos, J. Llinares, S. Mariz, S. Aarum, L. Fregonese, B. Dembowska-Baginska, R. Elbers, P. Evers, T. Foltanova, A. Lhoir, A. Corrêa-Nunes, D. O'Connor, A. Voordouw, K. Westermark und B. Sepodes, „Use of biomarkers in the context of orphan medicines designation in the European Union,“ *Orphanet Journal of Rare Diseases*, Bd. 9, Nr. 13, 2014.
- [16] A. Storm, „AMNOG-Report 2022: Orphan Drugs - Erstattungs- und Versorgungsherausforderungen,“ DAK Gesundheit, Bielefeld & Hamburg, 2022.

- [17] M. Schröder, J. Lohmüller, C. Telschow, K. Niepraschk-von Dollen, A. Zawinell und J. Bauckmann, *Der GKV-Arzneimittelmarkt: Bericht 2020*, angepasste Version vom 03.09.2020 Hrsg., Berlin: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), 2020.
- [18] Deutscher Bundestag (17. Wahlperiode), *Drucksache 17/3698: Beschlussempfehlung und Bericht des Ausschusses für Gesundheit (14. Ausschuss)*, Berlin, 2010.
- [19] Bundesrat, *Drucksache 484/10 (neu): Gesetzentwurf der Bundesregierung: Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz - AMNOG)*, Berlin, 2010.
- [20] Bundesrat, *Drucksache 484/10 (Beschluss): Stellungnahme des Bundesrates: Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz - AMNOG)*, Berlin, 2010.
- [21] Deutscher Bundestag (19. Wahlperiode), *Drucksache 19/8753: Gesetzentwurf der Bundesregierung: Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung*, Berlin, 2019.
- [22] *Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung vom 9. August 2019*, Bonn: Bundesgesetzblatt Jahrgang 2019 Teil I Nr. 30, 2019.
- [23] Committee for Medicinal Products for Human Use und Committee for Advanced Therapies, *EMA/100482/2020: Assessment Report: Zolgensma: Procedure No. EMA/H/C/004750/0000*, Amsterdam: European Medicines Agency, 2020.
- [24] Gemeinsamer Bundesausschuss, *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie; Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen*, Berlin, 2021.
- [25] W.-D. Ludwig, „Orphan Drugs aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Chancen und Herausforderungen,“ *Der Internist*, pp. 399-404, 2019.
- [26] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, „Evidenz zu Orphan Drugs: Arbeitspapier (Version 1.0, Stand 23.12.2021),“ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln, 2021.
- [27] IQWiG-Infodienst, „Orphan Drugs: Privileg des "fiktiven" Zusatznutzens nicht gerechtfertigt,“ 12 Januar 2022. [Online]. Available: [https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite\\_58496.htm](https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_58496.htm). [Zugriff am 25 Februar 2022].
- [28] L. Annemans, S. Aymé, Y. Le Cam, K. Facey, P. Gunther, E. Nicod, M. Reni, J.-L. Roux, M. Schlander, D. Taylor, C. Tomino, J. Torrent-Farnell, S. Upadhyaya, A. Hutchings und L. Le Dez, „Recommendations from the European Working Group for Value Assessment and Funding Processes in Rare Diseases (ORPH-VAL),“ *Orphanet Journal of Rare Diseases*, Bd. 12, Nr. 50, 2017.
- [29] Bundesministerium für Gesundheit, „Finanzergebnisse der GKV,“ Bundesministerium für Gesundheit, 15 März 2022. [Online]. Available: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/finanzergebnisse.html>. [Zugriff am 26 April 2022].
- [30] H. Schröder, P. A. Thürmann, C. Telschow, M. Schröder und R. Busse, *Arzneimittel-Kompass 2021: Hochpreisige Arzneimittel - Herausforderungen und Perspektiven*, Berlin: Springer, 2021.
- [31] Orphan Medicines - Scientific Evidence Generation, „Orphan Medicines Figures 2000-2020,“ European Medicines Agency, Amsterdam, 2020.
- [32] W.-D. Ludwig, B. Mühlbauer und R. Seifert, *Arzneiverordnungs-Report 2021*, Berlin, Heidelberg: Springer, 2021.

- [33] vfa.de, „Absatz und Umsatz,“ vfa - Die forschenden Pharma-Unternehmen, 07 Juni 2022. [Online]. Available: <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/seltene-erkrankungen/orphans-absatz-und-umsatz>. [Zugriff am 09 Juni 2022].
- [34] J. Mestre-Ferrandiz, C. Palaska, T. Kelly, A. Hutchings und A. Parnaby, „What was the actual budget impact of orphan medicinal products between 2000-2017 in Europe?,“ *Value in Health*, Bd. 22, Nr. Supplement 3, p. S854, 2019.
- [35] B. Häussler, „Orphan Drugs: Marktenwicklung und Budget Impact bis 2020,“ IGES Institut, Berlin, 2013.
- [36] J. Hecken, *EU-HTA - der 1. Schritt ab 1.1.2022 - wo stehen wir aktuell? Vortrag auf der FORUM-Tagung "Nutzenbewertung 2022 - Start von EU-HTA"*, Berlin, 2022.
- [37] Bundesministerium für Gesundheit, *Referentenentwurf: Entwurf eines Gesetzes zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz - GKV-FinStG)*, Bonn, 2022.
- [38] B. Rohrer, „BMG: "Es gibt aktuell keinen Gesetzentwurf",“ *PZ Pharmazeutische Zeitung*, 18 März 2022. [Online]. Available: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/bmg-es-gibt-aktuell-keinen-gesetzentwurf-132061/?msclid=3e4b8441b98d11ec8588b0bb3246c152>. [Zugriff am 11 April 2022].
- [39] A. Haas und K. Pietsch, „Der "AMNOG-Check 2017" - Alter Wein in neuen Schläuchen,“ *Gesundheits- und Sozialpolitik*, Bd. 1, pp. 50-53, 2018.
- [40] „Position: TK-Konzept "Dynamischer Evidenzpreis",“ *TK Die Techniker*, 27 Februar 2019. [Online]. Available: <https://www.tk.de/presse/themen/arzneimittel/zukunftsmedizin/tk-konzept-dynamischer-evidenzpreis-2058622>. [Zugriff am 31 März 2022].
- [41] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), „Zahlen und Fakten aus dem IQWiG: 15 Jahre auf den Punkt gebracht,“ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln, 2019.
- [42] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, „Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen: Rapid Report (Version 1.0),“ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln, 2013.
- [43] „AMNOG-Report macht wachsende Preise bei Orphan Drugs aus,“ *aerzteblatt.de*, 18 Januar 2022. [Online]. Available: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/131011/AMNOG-Report-macht-wachsende-Preise-bei-Orphan-Drugs-aus>. [Zugriff am 31 März 2022].
- [44] M. Sicking, „Preise für Orphan Drugs explodieren – Zusatznutzen der Medikamente oftmals nicht erwiesen,“ *Arzt & Wirtschaft*, 19 Januar 2022. [Online]. Available: <https://www.arzt-wirtschaft.de/vermischtes/politik/preise-fuer-orphan-drugs-explodieren-zusatznutzen-der-medikamente-oftmals-nicht-erwiesen/>. [Zugriff am 31 März 2022].
- [45] K. Sucker-Sket, „Teuerstes Arzneimittel der Welt: Zolgensma: Kassen fordern Härtefallprogramm auf Herstellerkosten,“ *DAZ.online*, 19 November 2019. [Online]. Available: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/11/19/zolgensma-kassen-fordern-haertefallprogramm-auf-herstellerkosten>. [Zugriff am 31 März 2022].
- [46] „Hochpreisige Arzneimittel befeuern Diskussion um Kosten-Nutzen-Bewertung,“ *aerzteblatt.de*, 12 Februar 2020. [Online]. Available: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/109332/Hochpreisige-Arzneimittel-befeuern-Diskussion-um-Kosten-Nutzen-Bewertung>. [Zugriff am 31 März 2022].
- [47] A. Behring, „Arzneimittelpreise 2022,“ Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin, 2022.
- [48] S. Nguengang Wakap, D. M. Lambert, A. Olry, C. Rodwell, C. Gueydan, V. Lanneau, D. Murphy, Y. Le Cam und A. Rath, „Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: Analysis of the Orphanet database,“ *European Journal of Human Genetics*, Bd. 28, Nr. 2, pp. 165-173, 2020.

- [49] European Commission, *Guideline on aspects of the application of Article 8(2) of Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council: Review of the period of market exclusivity of orphan medicinal products*, Brüssel, 2008.
- [50] S. Mariz, J. H. Reese, K. Westermarck, L. Greene, T. Goto, T. Hoshino, J. Llinares-Garcia und B. Sepodes, „Worldwide collaboration for orphan drug designation,“ *Nature Reviews Drug Discovery*, Bd. 15, p. 588, 2016.
- [51] E. Molchanova, M. Prada, F. Benazet, L. Vollmer, E. Pomares und V. Danev, *Time to reimbursement for orphan drugs in EU5 in the last five years*, 2020.
- [52] Deutscher Bundestag (19. Wahlperiode), *Drucksache 19/10681: Beschlussempfehlung und Bericht: Ausschuss für Gesundheit (14. Ausschuss)*, Berlin, 2019.
- [53] Gemeinsamer Bundesausschuss, *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Onasemnogen-Abeparvovec (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Spinale Muskelatrophie)*, Berlin, 2021.
- [54] M. Schlander, C.-M. Dintsios und A. Gandjour, „Budgetary Impact and cost drivers of drugs for rare and ultrarare diseases,“ *Value in Health*, Bd. 21, Nr. 5, pp. 525-531, 2018.
- [55] B. Kirchhof, „Arzneimitteltherapie: Willkür der Hersteller,“ *Deutsches Ärzteblatt*, Bd. 110, Nr. 40, p. 1856, 2013.
- [56] A. Natz und O. Sude, „Die Bewertung von Orphan Drugs in der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V im Lichte europarechtlicher Vorgaben: Zur Bindungswirkung der sog. "orphan designation" für nationale Kostenerstattungsverfahren,“ *Arzneimittel & Recht*, Nr. 5, pp. 211-2017, 2013.
- [57] vfa.de, „Zugelassene Orphan Drugs,“ vfa - Die forschenden Pharma-Unternehmen, 12 April 2022. [Online]. Available: <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/orphan-drugs-list>. [Zugriff am 25 April 2022].