Orphan Drugs

Unter Orphan Drugs versteht man Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen, von denen es schätzungsweise 8.000 gibt. In Deutschland leiden circa 4 Millionen Menschen an einer seltenen Erkrankung, in der EU sind es circa 30 Millionen. Aktuell sind in der EU etwa 152 Orphan Drugs (Stand Februar 2024) zugelassen. Hinzu kommen 83 weitere Medikamente, bei denen der Orphan Drug-Status nach der Zulassung zurückgegeben wurde oder nach 10 Jahren abgelaufen ist. Dieses Papier will versuchen, anhand von Informationen, Daten und Fakten Fragen rund um Orphan Drugs zu beantworten.

Zusammenfassung

Seit Einführung der EG-Verordnung über Arzneimittel für seltene Erkrankungen im Jahr 2000 sind in Europa mehr als 230 Orphan Drugs zugelassen worden, mit denen Patienten, darunter auch vielen Kindern, beispielsweise mit seltenen Stoffwechsel-, Blut- und Krebserkrankungen, besser geholfen werden kann. Das ist eine Erfolgsgeschichte, denn zuvor wurden nur sehr wenige Orphan Drugs in Europa auf den Markt gebracht. Im Vergleich mit anderen europäischen Ländern stehen Orphan Drugs dabei den Erkrankten in Deutschland am umfassendsten (90 Prozent) sowie am schnellsten (innerhalb von 89 Tagen nach Zulassung) zur Verfügung.

Eine Einschränkung der mit dieser Verordnung einhergehenden Fördermaßnahmen für die Entwicklung von mehr Orphan Drugs in der EU sollte daher unbedingt vermieden werden. Denn die Konsequenz wären am Ende weniger F&E-Aktivitäten auf diesem Gebiet mit hohem medizinischem Bedarf.

Neben den Forschungsfördermaßnahmen wurden die EU-Mitgliedstaaten aus versorgungspolitischen Erwägungen im Juni 2009 aufgefordert, nationale Pläne für seltene Erkrankungen aufzusetzen. Im August 2013 wurde deshalb für Deutschland ein Nationaler Aktionsplan vom Nationalen Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) veröffentlicht und mit enormen Ressourcen unterstützt.

Wichtig ist festzuhalten, dass in Deutschland durch das AMNOG eine Balance aus guter Versorgung und Kostenkontrolle besteht: Wie andere Medikamente auch, durchläuft ein Orphan Drug den AMNOG-Prozess. Der Zusatznutzen gilt für sie jedoch bereits mit dem im Rahmen der Zulassung bescheinigten erheblichen Nutzen (significant Benefit) als belegt. Nach der Bewertung des Ausmaßes dieses Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), muss der Hersteller dann mit dem Spitzenverband der Krankenkassen den Erstattungsbetrag für das Medikament verhandeln, der zu deutlichen Rabatten führen kann.

Angesichts der Vielzahl an seltenen Erkrankungen und aufgrund des großen Bedarfs an neuen Behandlungsoptionen gerade bei Menschen mit seltenen Erkrankungen, bleibt auf diesem Gebiet weiterhin noch sehr viel zu tun. Denn erst ungefähr 2 Prozent der circa 8000 bekannten seltenen Erkrankungen sind behandelbar. Deshalb setzt sich der vfa für eine konsequente Förderung der Entwicklung neuer Therapien gegen seltene Erkrankungen entlang der gesamten Wertschöpfungskette ein.

Inhalt

1. 11 Fragen, 11 Antworten zur Entwicklung von Orphan Drugs 2
2. Orphan Drugs im AMNOG 9
3. NAMSE und Nationaler Aktionsplan 10
4. Ausblick und Empfehlung 11

1. 11 Fragen, 11 Antworten zur Entwicklung von Orphan Drugs

1.1 Was sind Orphan Drugs und warum gibt es sie?

Unter Orphan Drugs versteht man Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen (engl. Orphan Diseases; Orphan = Waise), von denen es schätzungsweise 8.000 gibt. Der Begriff „Orphan Diseases“ ist darauf zurückzuführen, dass sich um diese Erkrankungen wegen ihrer Seltenheit früher niemand so richtig gekümmert hat; sie waren also verwaist. In Deutschland leiden circa 4 Millionen Menschen an einer seltenen Erkrankung, in der EU sind es circa 30 Millionen.

Damit ein in Entwicklung befindliches Arzneimittel von der EU den Orphan Drug-Status erhält, muss die betreffende Erkrankung lebensbedrohlich oder schwerwiegend und selten sein: In der EU dürfen nicht mehr als fünf unter 10.000 Personen betroffen sein; dabei richten sich rund 45 Prozent aller Orphan Drug-Zuerkennungen auf Erkrankungen, von denen sogar weniger als eine Person unter 10.000 betroffen ist. Außerdem muss eine zufriedenstellende Behandlungsoption für die jeweilige seltene Erkrankung fehlen. Oder das Arzneimittel muss gegenüber einem bereits erhältlichen Präparat einen erheblichen Nutzen (significant Benefit) erwarten lassen. Wenn allerdings ein Medikament, für Patienten mit einem seltenen Subtyp einer häufigen Erkrankung entwickelt wird, bleibt der Orphan Drug-Status verwehrt.

Da Menschen mit seltenen Erkrankungen das gleiche Anrecht wie andere Kranke darauf haben sollten, mit zugelassenen Medikamenten behandelt werden zu können, hat die Politik entsprechende Maßnahmen zur Förderung des Umfelds auf diesem Gebiet veranlasst. Dies ist erforderlich, um Herstellern bzw. Entwicklern von Arzneimitteln auch in kleinen Märkten die Aussicht zu geben, die Kosten von Forschung und Entwicklung, Produktion und Vermarktung zu decken und einen – den wirtschaftlichen Risiken angemessenen – Gewinn zu ermöglichen.

Die EG-Verordnung über Arzneimittel für seltene Erkrankungen (Nr. 141/2000) trat am 22. Januar 2000 in Kraft. Diese Verordnung enthält unter anderem folgende Regelungen: Die Zuerkennung des Status „Arzneimittel gegen eine seltene Erkrankung“ kann sich sowohl auf epidemiologische (nicht mehr als fünf Patienten unter 10.000 Personen in der EU) als auch auf wirtschaftliche Kriterien (keine Chance, die Entwicklungskosten einzuspielen) stützen.

Die Europäische Kommission hat im November 2016 die “Commission notice on the application of Articles 3, 5 and 7 of Regulation (EC) No. 141/2000 on orphan medicinal products (2016/C 424/03)” veröffentlicht, die insbesondere zu folgenden Punkten Stellung bezieht: Klarstellung der Definition „significant Benefit“, Verstärkung der Entwicklung von Orphan Drugs bei ansteckenden Krankheiten (zum Beispiel Ebola), Umgang mit parallelen Zulassungsanträgen für Orphan Drugs, Einführung einer erneuten Überprüfung des Orphan Drug-Status bei Ausweitung der Indikation, Klarstellung zum Transfer einer Orphan Drug-Zuerkennung. Im April 2023 hat die Europäische Kommission nun ihren Vorschlag zur Revision der EU-Gesetzgebung zu Arzneimitteln inklusive der für Kinder und seltene Erkrankungen vorgestellt. Erklärtes Ziel ist es neben einer Vereinfachung der Regelungen und einer Anpassung an die regulatorischen Entwicklungen, den Fokus der F&E-Aktivitäten mehr in Bereiche zu lenken, in denen es bisher noch keine Therapien gibt. Darüber hinaus soll der ungleiche Zugang in den EU-Mitgliedstaaten verbessert werden (siehe auch Punkt 4.1).

Die EG-Verordnung über Arzneimittel für seltene Erkrankungen hat bislang große Wirkung gezeigt: Es wurden bereits mehr als 200 Orphan Drugs zugelassen. Vor 2000 dürfte hingegen jährlich kaum mehr als ein Medikament gegen eine seltene Erkrankung herausgekommen sein.

Eine Einschränkung der mit der EU-Verordnung zu Orphan Drugs einhergehenden Fördermaßnahmen für die Entwicklung von mehr Orphan Drugs in der EU sollte also unbedingt vermieden werden. Denn dies würde am Ende weniger F&E-Aktivitäten auf diesem Gebiet mit hohem medizinischem Bedarf bedeuten, ohne den Zugang zu Orphan Drugs in den EU-Ländern zu verbessern.

Europäische Orphan Drug-Gesetzgebung fördert die Entwicklung von Medikamenten gegen seltene Erkrankungen durch:

- **Zehnjährige Marktexklusivität**
  Ähnliche Medikamente werden in diesem Zeitraum für diese Erkrankung nur dann zugelassen, wenn sie besser wirksam oder verträglich sind oder in Ausnahmefällen einen Versorgungsengpass überwinden helfen.
- **Vollständige (KMU*) oder teilweise (Nicht-KMU) Befreiung von EMA-Gebühren**
  Diese Anreize sind jedoch in Relation zu den hohen Forschungs- und Entwicklungskosten sowie den hohen Entwicklungsrisiken von Arzneimitteln gering.
  – Beratung bei der Entwicklung: Keine Gebühren für KMU; 75-prozentige Ermäßigung bei nicht-pädiatrischen, keine Gebühren bei pädiatrischen Ansätzen für Nicht-KMU
  – Inspektion vor der Zulassung: Keine Gebühren für KMU und Nicht-KMU
  – EMA-Gebühren für die Zulassung: Keine Gebühren für KMU, 10-prozentige Ermäßigung für Nicht-KMU
  – Gebühren für Aktivitäten der EMA im ersten Jahr nach der Zulassung, inkl. jährliche Gebühr: 100-prozentige Ermäßigung für KMU, keine Ermäßigung für Nicht-KMU

*KMU = kleine und mittlere Unternehmen (http://ec.europa.eu/growth/smes/business-friendly-environment/sme-definition_de)

1.2 Wie viele Orphan Drugs gibt es?

Seit dem Jahr 2000 haben Pharmafirmen verstärkt Medikamente gegen seltene Erkrankungen entwickelt (siehe www.vfa.de/orphans). In den letzten zehn Jahren machten diese jeweils durchschnittlich knapp 30 Prozent der jährlich zugelassenen Medikamente mit neuen Wirkstoffen aus.

Aktuell sind 152 Orphan Drugs (Stand Februar 2024) in der EU zugelassen; hinzu kommen 83 weitere Medikamente, bei denen der Orphan Drug-Status nach der Zulassung zurückgegeben wurde oder nach 10 Jahren abgelaufen ist. Fast alle dieser Medikamente sind noch im Markt und stehen damit Patienten mit seltenen Erkrankungen weiterhin zur Verfügung. Damit sind zwar in den letzten Jahren schon deutliche Fortschritte erzielt worden, dennoch gibt es bisher erst für ungefähr 2 Prozent der seltenen Erkrankungen zugelassene Orphan Drugs.

Bis Februar 2024 haben rund 2.600 weitere Entwicklungsprojekte den Orphan Drug-Status erhalten. Diese Projekte werden in den nächsten Jahren zu weiteren Zulassungen führen, auch wenn dies aufgrund des generell hohen Ausfallrisikos bei der Arzneimittelentwicklung nur eine geringe Zahl sein wird.

1.3 Wer entscheidet über den Orphan Drug-Status und welche Kriterien müssen erfüllt werden?

Ein bei der europäischen Arzneimittelagentur EMA (European Medicines Agency) eingesetzter Ausschuss, das „Committee for Orphan Medicinal Products“ (COMP), entscheidet über den Antrag auf Zuerkennung eines Orphan Drug-Status. Die spätere Zulassungsempfehlung des Orphan-Medikaments nach positiver Bewertung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erfolgt – wie bei anderen Arzneimitteln auch – im zentralisierten Verfahren durch den Ausschuss für Arzneimittel zur Anwendung am Menschen (CHMP) bei der EMA mit anschließender Umwandlung in eine verbindliche Zulassung durch die Europäische Kommission.

Die Verordnung über Arzneimittel für seltene Erkrankungen enthält insbesondere folgende Regelungen: Die Zuerkennung des Status „Arzneimittel gegen eine seltene Erkrankung (Orphan Drug-Status)“ für Medikamente gegen Erkrankungen mit nicht mehr als fünf Patienten unter 10.000 Personen in der EU, wobei die Krankheit lebensbedrohlich oder schwer sein muss und noch keine oder keine zufriedenstellende Therapie vorhanden sein darf. Beides ist vom Antragsteller mit entsprechenden Unterlagen zu belegen. Der Antrag auf Zuerkennung des Orphan Drug-Status kann zu jedem Zeitpunkt der Entwicklung eines solchen Arzneimittels vor Beantragung der Zulassung gestellt werden.

1.4 Wie erhält ein Arzneimittel den Orphan Drug-Status? Wann und wie wird er überprüft?

Ein Medikament erhält den Orphan Drug-Status nur dann, wenn die Erkrankung selten ist und das Arzneimittel voraussichtlich einen erheblichen therapeutischen Nutzen für die betroffenen Patienten – auch im Vergleich zu bereits vorhandenen Behandlungen, sofern es solche gibt – aufweist. Dies wird unmittelbar vor der Zulassung durch das COMP erneut überprüft. Ist die Erkrankung zu diesem Zeitpunkt nicht mehr selten oder besteht der Zusatznutzen für die betroffenen Patienten bei der Zulassung nicht (mehr), so wird dem Arzneimittel noch vor der Zulassung der Orphan Drug-Status wieder aberkannt.

Wird ein Orphan Drug zugelassen, erhält es in der EU eine zehnjährige Marktexklusivität. Damit soll verhindert werden, dass der ohnehin schon kleine Markt durch Wettbewerber mit ähnlichen Medikamenten noch kleiner wird. Weitere ähnliche Orphan-Medikamente in einem Krankheitsgebiet werden vor Ablauf dieser 10 Jahre nur dann zugelassen, wenn diese besser wirksam oder verträglich sind (oder einen Versorgungsengpass überwinden helfen) und damit einen zusätzlichen Nutzen für die betroffenen Patienten haben. Damit bietet die Marktexklusivität dem Hersteller keine absolute, sondern eine relative Garantie, für einen begrenzten Zeitraum das ohnehin nur kleine Marktsegment bei einer seltenen Erkrankung bedienen zu können.

Am Ende des fünften Jahres im Markt kann auf Antrag eines Mitgliedstaats erneut von der EMA überprüft werden, ob die Voraussetzungen für den Orphan Drug-Status noch gegeben sind. Ist dies nicht mehr der Fall, wird der Status – und damit auch die Marktexklusivität – aufgehoben. Dies ist bisher aber noch nicht vorgekommen.

1.5 Gibt es Besonderheiten bei der Entwicklung und Zulassung von Orphan Drugs?

Die Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Erkrankungen – ob mit oder ohne Orphan Drug-Status – unterscheidet sich insbesondere in den klinischen Phasen von der für andere Arzneimittel: Bei seltenen Erkrankungen ist die Durchführung der üblicherweise notwendigen verblindeten und vergleichenden Studien besonders schwierig, da die Teilnehmer oft weltweit gesucht werden müssen. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen können Studien zudem nur mit deutlich weniger Patienten durchgeführt werden. In diesem Kontext wird häufig angenommen, dass dies – aufgrund der geringeren Patientenzahl – schneller und kostengünstiger möglich sein müsste als bei Studien mit mehr Patienten. Ob dies allerdings tatsächlich zu einer Verkürzung der Entwicklungszeiten und zu einem geringeren Aufwand führt, ist von Fall zu Fall verschieden und von der Art der Erkrankung, ihrer Seltenheit und

der erforderlichen Logistik für die klinische Studie abhängig. Denn die ohnehin wenigen Patienten in die entsprechend wenigen klinischen Studienzentren zu bringen und über einen längeren Zeitraum in eine Studie einzubeziehen, kann durchaus sehr zeit- und demzufolge auch kostenintensiv sein. Die vergleichsweise limitierte Zahl an Patienten in diesen klinischen Studien kann zudem der Durchführung bestimmter Studiendesigns entgegenstehen oder die Anwendbarkeit spezieller statistischer Methoden bei der Auswertung klinischer Studien begrenzen. Antragsteller und EMA entwickeln deshalb in wissenschaftlichen Beratungen geeignete Studiendesigns, die die Besonderheiten der geringen Patientenzahl und die Anforderungen an Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit gleichermaßen berücksichtigen.

Der Orphan Drug-Status per se ermöglicht aber keine einfachere oder schnellere Zulassung. Die Anforderungen für die klinische Erprobung und Zulassung von Medikamenten sind unabhängig von der Häufigkeit einer Erkrankung: Stets müssen Wirksamkeit, Verträglichkeit und technische Qualität des Medikaments belegt werden. Zusätzlich müssen Orphan Drugs ihren Nutzen gegenüber Vergleichstherapien – falls es bereits welche gibt – zeigen, um überhaupt den Status eines Orphan Drugs zu erlangen bzw. bei der Zulassung zu behalten.

Zulassungen von Orphan Drugs im Zeitraum 2014-2023

- **64 Prozent** aller Orphans haben den **Standard-Zulassungsprozess** durchlaufen
- 36 Prozent sind über einen **speziellen Zulassungsweg** bearbeitet worden: 23 Prozent wurden bedingt (unter Auflagen), 13 Prozent wurden unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen

Davon unbenommen hat die EMA spezielle Zulassungswege etabliert, um in Gebieten mit besonders hohem medizinischem Bedarf – für häufige sowie für seltene Erkrankungen – innovative Arzneimittel schneller als im klassischen Verfahren zuzulassen:

- **Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen (exceptional Circumstances)**: Bei der Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen muss der Antragsteller nachweisen, dass es für die jeweilige Indikation nicht möglich ist, Studiendaten im Umfang einer klassischen Zulassung zu erbringen. Dies kann bei seltenen sowie bei häufigen Erkrankungen der Fall sein und ethischen Aspekten oder dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse geschuldet sein.
- **Bedingte Zulassung (conditional Approval):** Die bedingte Zulassung wird zunächst befristet unter Auflagen erteilt; sie ist unabhängig von der Häufigkeit einer Erkrankung und wird erteilt, wenn das Arzneimittel einen hohen Beitrag zur Patientengesundheit leisten kann. Die Zulassungsbehörde prüft im Anschluss jährlich, ob die Auflagen erfüllt sind oder werden. Insgesamt wurden bisher 91 Arzneimittel „bedingt“ zugelassen, darunter 46 Orphan Drugs (Stand Februar 2024). Bisher wurde für 18 Orphan Drugs nach Erfüllung der Auflagen eine normale Zulassung ausgesprochen – für eines davon ist in der Zwischenzeit die Zulassung zurückgegeben worden. Zudem wurden drei weitere Orphan Drugs mit bedingter Zulassung inzwischen vom Markt genommen.

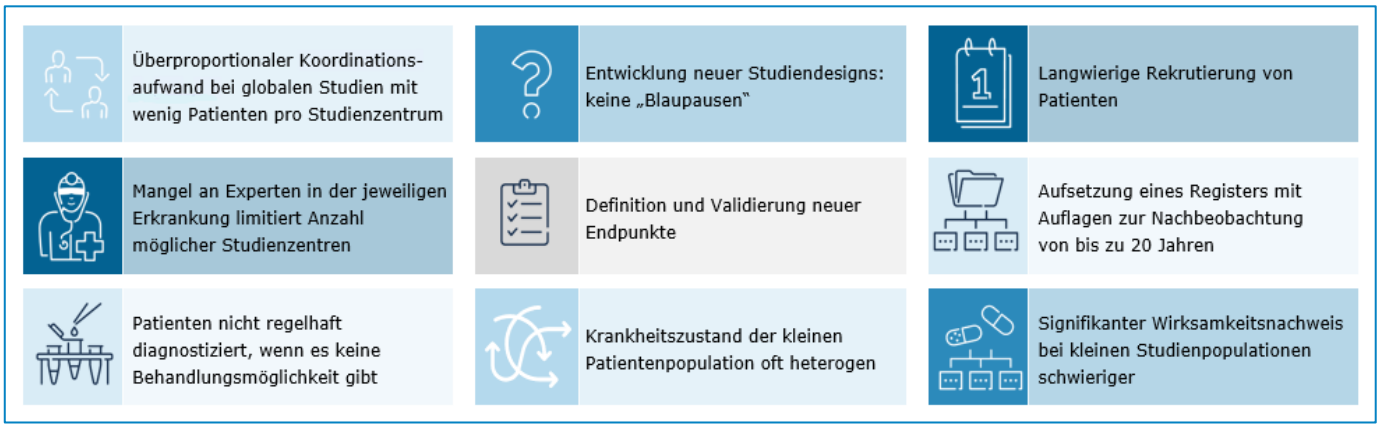
Losgelöst von den bedingten Zulassungen oder den Zulassungen unter außergewöhnlichen Umständen, kann die EMA ein beschleunigtes Zulassungsverfahren (accelerated Assessment) durchführen, das ebenfalls unabhängig von der Häufigkeit einer Erkrankung ist. Für Arzneimittel, bei denen das Präparat eine besonders große Therapielücke füllt, kann dieses beschleunigte Zulassungsverfahren angewendet werden. Hier wird im Standard-Zulassungsverfahren lediglich das Prüftempo der Behörde erhöht, die Bearbeitungszeit sinkt von 210 auf 150 Tage. Im Zeitraum 2015-2022 traf dies auf 17 Prozent der Orphan Drug-Zulassungen zu.

1.6 Haben Orphan Drugs gegenüber Non-Orphans Vorteile bei der Entwicklung?

Patienten mit seltenen Erkrankungen verteilen sich aufgrund der Seltenheit häufig global über viele Studienzentren, wobei jedes Studienzentrum nur eine sehr kleine Zahl an Patienten betreut,

was eine überproportionale Erhöhung des Koordinationsaufwands bedeutet. Darüber hinaus machen folgende Punkte die Entwicklung von Orphan Drugs aufwändiger als die anderer Medikamente:

- Bei der **Entwicklung eines Studiendesigns** kann meist nicht auf Protokolle bereits durchgeführter Studien zurückgegriffen werden, sondern diese müssen ganz neu entworfen werden.



- Wenn es bisher keine Therapiemöglichkeit gab, wurden seltene Erkrankungen in der Regel gar nicht erst diagnostiziert.
- Dies erhöht die **Rekrutierungszeit** für klinische Prüfungen bei seltenen Erkrankungen nachweislich, bei nicht-onkologischen Erkrankungen beispielsweise um knapp 40 Prozent.
- Da der Krankheitszustand der Patienten oft **heterogen** ist und Krankheitsmechanismen ggfs. noch nicht vollständig verstanden sind, ist es mit besonders hohem Aufwand verbunden, geeignete klinische **Endpunkte** bzw. Indikatoren zur Messung des Therapieerfolgs zu ermitteln.
- Die oft relativ kleine Zahl der Patienten verkompliziert in den klinischen Prüfungen zudem den **Nachweis** der statistisch signifikanten Wirksamkeit.
- Bei mindestens der Hälfte der Orphan Drug-Neuzulassungen müssen die Firmen zudem **Register** aufsetzen. Darin sind möglichst alle mit dem entsprechenden Medikament behandelten Patienten zu erfassen und diese bis zu 20 Jahre weiter zu beobachten.

All diese Aspekte erklären, warum Aufwand und auch die Kosten pro Patient in einer klinischen Prüfung für eine seltene Erkrankung oft deutlich höher sind als für eine häufigere Erkrankung.

1.7 Kann man von erschwerter Evidenzgenerierung bei der Erforschung und Entwicklung von Orphan Drugs sprechen?

Den Goldstandard bei der Evidenzgenerierung stellen randomisierte, kontrollierte klinische Studien, RCTs, dar. Studien in diesem Design sind jedoch für seltene Erkrankungen aufgrund ethischer Gesichtspunkte, da häufig andere Therapieoptionen fehlen, und/ oder aufgrund der geringen Patientenzahlen, oftmals nur schwer oder gar nicht durchführbar. Die europäische Zulassungsbehörde EMA berücksichtigt dies, ohne dabei den ungedeckten medizinischen Bedarf, den Schweregrad und die Seltenheit der Erkrankung aus den Augen zu verlieren.

Für diese Fälle wurden und werden alternative Studiendesigns entwickelt. Hierzu zählen zum Beispiel Studien ohne Kontrollarme mit externen (historischen) Vergleichsdaten aus früheren Studien oder Registern. Und auch hier wird die Seltenheit der Erkrankung nicht aus den Augen

verloren und die Notwendigkeit international anerkannter Studiendesigns berücksichtigt.

Zulassung und HTA verfolgen dagegen unterschiedliche Ziele. Im der Zulassung nachgelagerten Zusatznutzenbewertungsverfahren für Orphan Drugs kann daraus eine zusätzliche Hürde entstehen, wenn die Zulassungsstudien nicht den vom G-BA festgelegten Standards entsprechen. In diesen Fällen ist ein methodisches Problem beim Nachweis des Zusatznutzens vorprogrammiert.

Bei der vollumfänglichen AMNOG-Nutzenbewertung finden die Besonderheiten von Therapiesituationen derzeit keine Berücksichtigung. Daher ist es für viele dieser Produkte schwierig bis unmöglich, die Evidenz-Anforderungen von IQWiG und G-BA zu erfüllen und damit eine ihrem therapeutischen Stellenwert angemessene Bewertung zu bekommen. Eine Adaptierung der Methodik für besondere Therapien wäre an dieser Stelle zwingend notwendig.

1.8 Warum gibt es viele Orphan Drugs in der Onkologie?

Es gibt insgesamt mehr als 200 verschiedene onkologische Erkrankungen, darunter viele seltene. So sind beispielsweise die meisten Blutkrebserkrankungen selten. Die onkologischen Erkrankungen gehen mit einem besonders hohen medizinischen Bedarf und entsprechend vielen Forschungsaktivitäten einher. Die Vielzahl an Orphan Drugs für Patienten mit seltenen Tumorerkrankungen ist dabei insbesondere auf das fortschreitende molekulare Wissen der Tumorbiologie und die verbesserte Diagnostik zurückzuführen, die zu einem besseren Verständnis über die Tumorentstehung sowie über molekulare Tumorcharakteristika geführt haben. Voraussetzung ist jedoch, dass für jedes der onkologischen Anwendungsgebiete ein eigenes klinisches Prüfprogramm durchgeführt wird, das im Rahmen der Zulassung überprüft wird. Eine artifizielle Verkleinerung großer Indikationen ist dabei aufgrund von Regularien der EMA/ Europäischen Kommission rechtlich nicht möglich (siehe der nachfolgende Absatz).

1.9 Gibt es „künstliche“ seltene Erkrankungen durch „Orphanisierung“ („Slicing“)?

Hinter dieser Frage steckt der mitunter geäußerte Verdacht, dass die Industrie aus häufigen Erkrankungen „seltene“ mache, indem sie mehr oder weniger willkürliche Indikationsuntergruppen bildet („Slicing“). In diesem Zusammenhang wird oft auch die Personalisierte Medizin in einem Atemzug mit Orphan Drugs genannt, insbesondere dann, wenn es einem Unternehmen gelingt, innerhalb einer häufiger vorkommenden Erkrankung für eine kleinere Patientengruppe ein passendes personalisiertes Arzneimittel zu entwickeln. Entgegen der allgemeinen Meinung erteilt die Europäische Kommission für ein solches Medikament jedoch keinen Orphan Drug-Status, sondern schließt ein „Slicing“, also eine Aufteilung einer Indikation in kleinere „orphanfähige“ Subindikationen, kategorisch aus. In der Guideline der Europäischen Kommission ENTR/6283/00 Rev 5 zum Orphan Drug-Status heißt es wörtlich: “The fact that a subset of patients exists in whom the medicinal product is expected to show a favourable benefit/risk […] would generally not be sufficient to define a distinct condition.”

Die Personalisierte Medizin ist völlig unabhängig von der Häufigkeit einer Erkrankung und generiert somit auch keine neuen Orphan Drugs. Medikamente der Personalisierten Medizin können nur dann von der Europäischen Kommission den Orphan Drug-Status erhalten, wenn bereits (wie zum Beispiel bei der Mukoviszidose) die allgemeine Indikation unter dem Orphan-Limit von 5:10.000 Betroffenen liegt. Einige Ablehnungen des beantragten Orphan Drug-Status für die Therapie von Patientenuntergruppen zeigen, dass dies auch in der Praxis strikt gehandhabt wird.

Dennoch finden sich auch in der Personalisierten Medizin einige Orphan Drugs. Wenn sich im Rahmen der Erforschung und Entwicklung herausstellt, dass ein personalisierter Ansatz bei einer seltenen Erkrankung funktioniert, darf dieser Vorteil den betroffenen Patienten nicht vorenthalten werden. Somit kann und wird es also auch weiterhin personalisierte Orphan Drugs geben. Von den insgesamt 107 derzeit in Deutschland zugelassenen personalisierten Arzneimitteln sind 23 Orphan

Drugs mit aktivem Orphan Drug-Status (Stand Februar 2024).

Den Orphan Drug-Status können auch Medikamente für Erkrankungen mit bestimmten genetischen Veränderungen erhalten. Dafür hat die Europäische Kommission eine spezielle Regelung vorgesehen (Commission Notice 2016/C 424/03). Danach muss einerseits nachgewiesen werden, dass das Medikament bei Patienten mit positivem Biomarker für diese Veränderung wirksam ist, andererseits aber auch, dass dies bei Biomarker-negativen Patienten nicht der Fall ist. Dies gilt analog auch für Medikamente, die unabhängig vom betroffenen Organsystem nur in Tumoren mit bestimmten Mutationen wirken – den tumoragnostischen Arzneimitteln. Hier muss für den Orphan Drug-Status gezeigt werden, dass das Arzneimittel bei Patienten mit einer häufigen Erkrankung, zum Beispiel Brust- oder Darmkrebs, ohne Vorliegen der Mutation nicht wirkt.

1.10 Ist es möglich, dass ein Orphan Drug bei mehreren seltenen Erkrankungen zum Einsatz kommt?

Es ist möglich, dass ein Orphan Drug bei mehreren seltenen Erkrankungen zum Einsatz kommen kann und dass alle Indikationen zusammen genommen das Seltenheitskriterium, das für eine einzelne Indikation gilt, überschreiten könnte. Dies ist aber eine Ausnahme. Die Marktexklusivität gilt nur in der Indikation, für die der Orphan Drug-Status gewährt wurde. Kommt es zu einer Zulassung des Präparates für eine weitere Indikation, so erhält das Unternehmen dort keineswegs automatisch den Orphan Drug-Status. Vielmehr muss es die Voraussetzungen für diesen Status für die neue Indikation erneut nachweisen. Der neuen Indikation liegen zudem immer entsprechende Forschungs- und Entwicklungsleistungen zugrunde, ohne die eine Zulassung nicht möglich ist.

Wenn die Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gefördert werden soll, muss die Förderung für die Entwicklung einzelner Indikationen und nicht für die Produkte gelten. Anders kann das Ziel, die Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen zu verbessern, nicht erreicht werden. Für die Patienten ist einzig und allein ausschlaggebend, dass es Präparate gibt, die ihnen helfen. Ob diese Präparate auch Zulassungen für andere Indikationen haben, ist für diese Patienten völlig irrelevant.

1.11 Welche Chancen und Herausforderungen ergeben sich im Zusammenhang mit Registern zu seltenen Erkrankungen?

Medizinische Register, zum Beispiel Krankheits-, Produkt- oder Qualitätsregister, stellen ein wichtiges Werkzeug der Erkenntnisgewinnung dar: in der Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln beispielsweise, können unter anderem für die Therapie in Frage kommende Patienten identifiziert und ungedeckte medizinische Bedarfe aufgezeigt werden. Nach der Zulassung eines Arzneimittels ermöglichen Register dann beispielsweise Aussagen zum langfristigen Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil und bilden die Realität der Versorgung praxisnah ab, da sie ihre Daten über längere Zeiträume sammeln.

Wie so häufig ergibt sich für seltene Erkrankungen auch hier eine besondere Situation aufgrund der geringen Patientenzahl. Daher stellen europäische oder sogar internationale Krankheitsregister für sie die am besten geeignete Registeroption dar. Dabei sind Datenqualität und Interoperabilität elementar. Ebenso ein gleichberechtigter Zugang zu Versorgungsdaten: neben der akademischen Forschung und öffentlichen Forschungseinrichtungen sollte auch der industriellen Forschung eine Nutzung der Daten möglich sein.

Derzeit gibt es in Europa mehr als 800 Register zu seltenen Erkrankungen, mehr als 2/3 davon national. Im Rahmen des Programms European Health Data Space hat die Europäische Kommission 2019 begonnen, eine Online-Plattform aufzubauen, die den Austausch von Daten zu Diagnose, Behandlungsverläufen und Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Seltenen Erkrankungen ermöglicht. Das größte Problem bei diesen Krankheiten ist, dass auf nationaler Ebene mitunter nur wenige Menschen betroffen sind. Die EU-Plattform hilft dabei, solche gesundheitsbezogenen Daten über Ländergrenzen hinweg zusammenzuführen.

Um nicht mit einem Flickenteppich an unverknüpfbaren Einzelregistern die Potenziale dieser

Datenbestände zu beschränken, sind gemeinsame Standards für die Erfassung von Daten, gemeinsame Regeln für die Auswertung und zur Standardisierung beim Vergleichen oder Zusammentragen von Informationen essenziell. Dies ermöglicht fundiertere Erkenntnisse zu Epidemiologie, Krankheitsverlauf, Versorgungssituation und zur Verbesserung vorhandener Behandlungsverfahren – schlussendlich zum Nutzen der Patienten.

Aus diesem Grund fördert die Europäische Kommission in den European Reference Networks zu seltenen Erkrankungen (ERN) unter anderem auch die Standardisierung und Verbesserung der Datenqualität sowie die Nachhaltigkeit des Datenzugangs zu Krankheitsregistern.

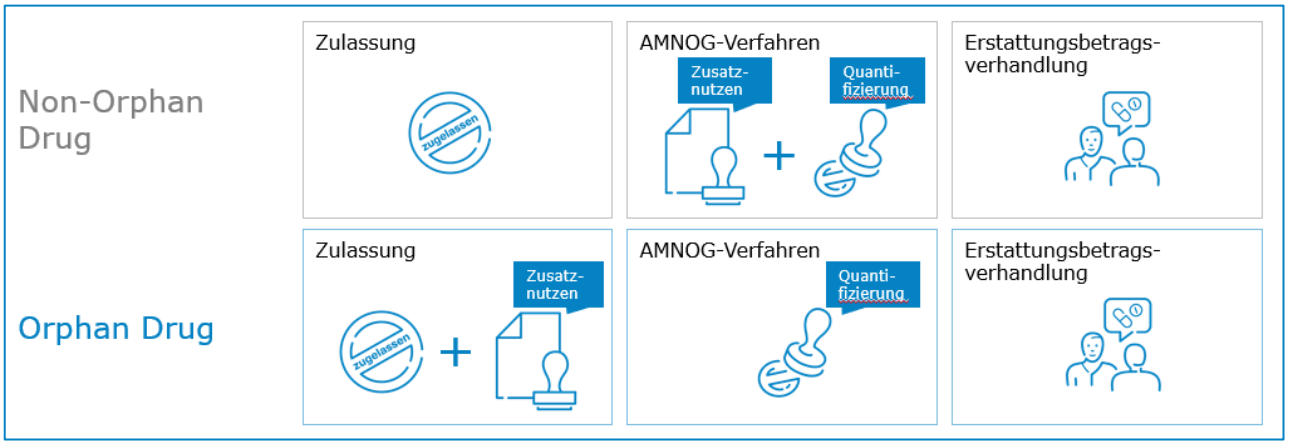
2. Orphan Drugs im AMNOG

Nach der erfolgreichen Entwicklung und Zulassung eines Orphan Drugs, durchläuft dieses, wie alle anderen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in Deutschland, das AMNOG-Verfahren (AMNOG = Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz); dazu gehören die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA und nachfolgend die Erstattungsbetragsverhandlungen. Allerdings wurde im AMNOG von Beginn an die Notwendigkeit mitbedacht, die besondere Situation bei Orphan Drugs zu berücksichtigen. Diese Medikamente müssen bereits im Rahmen der Zulassung zeigen, dass sie einen erheblichen Nutzen (significant Benefit) gegenüber Vergleichstherapien – sofern solche überhaupt vorhanden sind – haben, um den Status eines Orphan Drugs zu behalten. Ihr Zusatznutzen gilt deshalb im AMNOG als belegt.

Das AMNOG-Verfahren unterscheidet sich für Orphan Drugs nur in zwei Punkten von dem anderer Arzneimittel: 1.) Der Orphan Drug-Status ist an den Nachweis eines Zusatznutzens gebunden, der mit der Zulassung auf europäischer Ebene überprüft wird und somit als belegt gilt. 2.) Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nimmt der G-BA in eigener Regie vor, ohne dass zuvor das IQWiG eine Empfehlung ausspricht.

Von Januar 2011 bis Dezember 2022 hat der G-BA knapp 60 Prozent der Orphan Drugs einen „nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ bescheinigt – im Vergleich zu nur 3,5 Prozent bei Arzneimitteln ohne Orphan Drug-Status. Ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen bedeutet, dass diese Medikamente einen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie haben, aber noch nicht eingeschätzt werden kann, ob dieser gering, beträchtlich oder erheblich ist.

Wie kommt es zu dieser Diskrepanz? Sowohl die Dossiervorlage für die Zusatznutzenbewertung als auch das IQWiG-Methodenpapier gehen bei der Quantifizierung des Zusatznutzens von randomisierten kontrollierten Studien als Bewertungsgrundlage aus. Diese sind aber für Orphan Drugs häufig nicht praktisch durchführbar oder ethisch vertretbar (siehe auch Frage 1.7).



Fakt ist auch: Sobald das Orphan-Medikament einen Jahresbruttoumsatz von 30 Millionen Euro übersteigt, wird es rechtlich wie die anderen Arzneimittel behandelt. Dann muss die Firma ein normales Zusatznutzendossier beim G-BA einreichen, und es erfolgt eine vollumfängliche Neubewertung des Zusatznutzens im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie mit anschließenden Erstattungsbetragsverhandlungen. Es kann demzufolge sogar geschehen, dass ein Orphan-Medikament das AMNOG-Verfahren kurz nacheinander zweimal durchläuft: zunächst in der „Orphan-Variante", dann – nachdem der Jahresbruttoumsatz die 30 Millionen Euro überschritten hat – in der normalen Form. Dabei ist die 30-Millionen-Grenze völlig willkürlich, da die Höhe des Umsatzes unabhängig von den Prävalenzkriterien ist (die Erkrankung bleibt selten) und außerdem nichts an der verfügbaren Evidenz ändert.

Insbesondere zeigen sich IQWiG und G-BA nach wie vor nicht bereit, die erschwerten Bedingungen der Evidenzgenerierung bei seltenen Erkrankungen bei der Bewertung angemessen zu berücksichtigen. Tatsächlich geraten diese Missstände in den Hintergrund, wenn die Evidenzlage bei Orphan Drugs im selben Atemzug wie deren Kosten genannt werden. Die Einzelpreise für Orphan Drugs sind wegen der geringen Patientenzahlen zwar meist höher als die für Arzneimittel gegen Volkskrankheiten. Dies wird jedoch dadurch relativiert, dass von einer seltenen Erkrankung jeweils nur wenige Menschen betroffen sind. Der Aufwand für die Erforschung und Entwicklung ist aufgrund der besonderen Herausforderungen für Orphan Drugs allerdings mindestens so hoch wie für Arzneimittel zur Therapie von Volkskrankheiten.

Und natürlich haben auch Patienten mit seltenen Erkrankungen einen Anspruch auf adäquate Therapie. Außerdem ist festzuhalten, dass in der Diskussion mit unterschiedlichen Zahlen operiert wird: oftmals werden neben Orphan Drugs mit aktivem Status auch solche Arzneimittel in die Berechnungen einbezogen, deren zeitlich begrenzter Orphan Drug-Status längst abgelaufen ist und die folglich dem Wettbewerb unterliegen. Transparent ist der Anteil aktiver Orphan Drugs an den GKV-Arzneimittelausgaben: 4,9 Prozent entfallen auf ambulant, weitere 2,5 Prozent auf stationär eingesetzte Orphan Drugs.

3. NAMSE und Nationaler Aktionsplan

Der Europäische Gesundheitsministerrat hat im Juni 2009 den Entwurf der Empfehlung des Ministerrates angenommen (2009/C 151/02), mit dem die EU-Mitgliedstaaten gefordert waren, bis spätestens Ende 2013 nationale Pläne für Menschen mit seltenen Erkrankungen aufzusetzen.

Das Bundesgesundheitsministerium hat daraufhin 2010 gemeinsam mit dem Bundesforschungsministerium und der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) ins Leben gerufen. Dessen Ziele sind nachhaltige Verbesserungen in Diagnostik, Therapie und Erforschung seltener Erkrankungen. Dem Aktionsbündnis gehören 28 Bündnispartner an, die allesamt Spitzen- und Dachverbände der zentralen Akteure im Gesundheitswesen sind. Ihr Ziel ist es, bestehende Defizite auf dem Gebiet der seltenen Erkrankungen zu analysieren und anzugehen. Der vfa begrüßt diese Aktivitäten nachdrücklich und bringt als NAMSE-Bündnispartner die Expertise der Industrie aus zahlreichen Projekten zur Behandlung seltener Erkrankungen aktiv ein.

Im August 2013 wurde der Nationale Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen der Öffentlichkeit vorgestellt. Der Aktionsplan enthält 52 Maßnahmenvorschläge in den Handlungsfeldern Versorgung/ Zentren/ Netzwerke, Forschung, Diagnose, Register, Informationsmanagement, Patientenorientierung sowie Umsetzung und Weiterentwicklung.

Ein Schwerpunkt des Aktionsplans ist die Bildung national anerkannter Fachzentren. Hierdurch sollen die Patienten schneller, zielgerichteter und möglichst wohnortnah die medizinischen Leistungen erhalten, die für ihr spezifisches Krankheitsbild die bestmögliche Versorgung darstellen. Dafür sollen nun Strukturen geschaffen werden, die die Zusammenarbeit der Spezialisten und den Austausch von Fachwissen national und international fördern. Die weitere Behandlung soll dann in die wohnortnahe, allgemein- und fachärztliche, qualitätsgesicherte Versorgung eingebettet werden. Dabei sollten Patienten mit seltenen Erkrankungen

die bereits zugelassenen Orphan Drugs schnell und unbürokratisch erhalten. Dafür ist sowohl die Kommunikation zwischen Zentrum und niedergelassenem Arzt als auch ein angemessenes Qualitätsmanagement zu gewährleisten.

Nach Erstverordnung im Zentrum könnten Schwierigkeiten bei der Nachverordnung in der ambulanten Versorgung durch einen weiterbehandelnden Arzt auftreten. Deshalb sollte bei der Verordnung von Orphan Drugs eine weitergehende Regelung zur bundesweiten Anerkennung als Praxisbesonderheit vorgesehen werden, die in diesem Fall eine solche Verordnung als außerbudgetäre Behandlung einstuft – verbunden mit der Auflage einer engen Abstimmung zwischen weiterverordnendem Arzt und Primärbehandler. Dies ist im Nationalen Aktionsplan so nicht vorgesehen; es gibt lediglich den Maßnahmenvorschlag, mittelfristig zu prüfen, ob flankierende Maßnahmen zur Arzneimittelversorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen nach Umsetzung des Zentrenmodells im Bereich seltener Erkrankungen notwendig sind.

Es ist nun wichtig, dass das NAMSE fortbesteht, um die zeitnahe Umsetzung des Nationalen Aktionsplans zu überprüfen, zu begleiten und zu verfolgen. Dies wäre im Einklang mit dem vfa-Vorschlag eines deutschen Expertenkomitees für seltene Erkrankungen als festes, die Legislaturperioden überdauerndes Gremium mit Experten aus allen Bereichen. Weiterführende Informationen zum Nationalen Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen und zu den Bündnispartnern sowie ein Download-Link für den Nationalen Aktionsplan finden Sie hier: www.namse.de.

4. Ausblick und Empfehlung

Mit der EU-Verordnung wurde im Jahr 2000 ein wichtiger Schritt gemacht, um die Entwicklung von Orphan Drugs auch in der EU zu forcieren. Angesichts von schätzungsweise 8.000 seltenen Erkrankungen und bisher erst etwas mehr als 200 zugelassenen Orphan Drugs bleibt allerdings weiterhin noch sehr viel zu tun.

4.1 Europäische Entwicklungen

Im April 2023 hat die Europäische Kommission ihren Vorschlag zur Revision der EU-Gesetzgebung zu Arzneimitteln inkl. der für Kinder und seltene Erkrankungen vorgestellt. Neben einer begrüßenswerten Verschlankung von Prozessen enthält der Entwurf eine Reihe von Änderungen, die die Vorhersehbarkeit für forschende Pharma-Unternehmen stark mindern. Diese ist aber für den risikoreichen und langen Prozess der Entwicklung eines Arzneimittels, insbesondere eines Orphan Drugs, essenziell.

So soll das stärkste Förderinstrument für die Entwicklung von Orphan Drugs, die Marktexklusivität, so geändert werden, dass ihre Dauer eingeschränkt bzw. an Konditionen geknüpft wird, deren Erfüllung teilweise nicht dem Einfluss der Unternehmen unterliegt.

Die Kriterien zur Erlangung des Orphan Drug Status bleiben bestehen, jedoch soll es der Europäischen Kommission vorbehalten bleiben, bei Erkrankungen, bei denen die Prävalenzgrenze nicht geeignet erscheint, ergänzende Kriterien festzulegen. Diese potenziellen Ausnahmen mindern die Planungssicherheit für die Pharmafirmen.

Orphan Drugs wird mit der Zuerkennung dieses Status per se bescheinigt, dass sie einen ungedeckten medizinischen Bedarf lindern. Nach den neuen Plänen sollen jedoch nur noch Orphan Drugs mit der zusätzlichen, neuen Abstufung „hoher ungedeckter medizinischer Bedarf“ (high unmet medical need, HUMN) die bisherige 10-jährige Marktexklusivität erhalten. Wichtige Schrittinnovationen hingegen, die den größten Anteil der Entwicklungen ausmachen, für den dauerhaften Fortschritt unbedingt erforderlich sind und Durchbruchsinnovationen häufig erst ermöglichen, sollen mit Abzug bestraft werden.

Eine derartige Einschränkung der bisherigen Fördermaßnahmen für die Entwicklung von mehr Orphan Drugs in der EU sollte unbedingt vermieden werden. Denn dies würde am Ende weniger F&E-Aktivitäten auf diesem Gebiet mit hohem medizinischem Bedarf bedeuten, ohne den Zugang zu Orphan Drugs in den EU-Ländern zu verbessern – weiteres erklärtes Ziel der Revision. Die

Verordnung für Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen ist jedoch bisher eine europäische Erfolgsgeschichte, die als solche vielmehr eine verbesserte Fortsetzung verdient.

4.2 Nationale Maßnahmen

Es ist zudem entscheidend, dass die Anstrengungen auf europäischer Ebene nicht durch nationale Maßnahmen zum Beispiel zur Kostendämpfung konterkariert werden. Seit Inkrafttreten des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes (GKV-FinStG) im November 2022 unterliegen Orphan Drugs ab einem Jahresumsatz von 30 Millionen Euro (vor GKV-FinStG 50 Millionen) der Vollbewertung. Gleichzeitig zeigen sich IQWiG und G-BA im Gegensatz zur Praxis der Zulassungsbehörden nach wie vor nicht bereit, die erschwerten Bedingungen der Evidenzgenerierung bei seltenen Erkrankungen bei der Bewertung angemessen zu berücksichtigen und weisen außerdem nicht-randomisierte Studien regelmäßig für die Bewertung zurück. Eine Adaptierung der Methodik für besondere Therapien wie die Orphan Drugs wäre an dieser Stelle zwingend notwendig. Ansonsten besteht das Risiko, dass künftig vermehrt in der Versorgung etablierte Orphan Drugs durch das Raster der Zusatznutzenbewertung fallen und am Ende für die Patientenversorgung nicht mehr zur Verfügung stehen. Im Hinblick auf das übergeordnete Ziel, die Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen zu verbessern, muss daher auf Verschärfungen der aktuellen Regelungen für Orphan Drugs und auf Einschränkungen des Patientenzugangs verzichtet werden.

Stattdessen sollten die weiteren Entwicklungen auf dem Gebiet der Orphan Drugs gefördert werden. Mit der Gründung des NAMSE im Jahr 2010 hat die Bundesregierung deshalb ein richtiges und wichtiges Zeichen gesetzt. Jetzt kommt es darauf an, die Umsetzung des im August 2013 veröffentlichten Nationalen Aktionsplans für Menschen mit Seltenen Erkrankungen zu überprüfen, zu begleiten und zu verfolgen.

Ein nächster entscheidender Schritt ist nun, national anerkannte medizinische Fachzentren zu bilden, so dass Patienten schneller und zielgerichteter die medizinischen Leistungen erhalten, die für ihr spezifisches Krankheitsbild die bestmögliche Versorgung gewährleisten. Die weitere Behandlung soll dann in die wohnortnahe allgemein- und fachärztliche qualitätsgesicherte Versorgung eingebettet werden. Außerdem muss NAMSE in eine nachhaltige Struktur überführt werden.

Gerade bei Menschen, die an seltenen Erkrankungen leiden, ist der Bedarf an neuen Behandlungsoptionen groß. Der vfa macht sich für eine konsequente Förderung der Entwicklung neuer Therapien gegen seltene Erkrankungen entlang der gesamten Wertschöpfungskette stark. Dafür ist eine Politik aus einem Guss erforderlich, die Forschungs-, Gesundheits- und Wirtschaftspolitik integriert. Dies würde politische Maßnahmen zur Förderung von Orphan Drugs konsistent unterstützen und wäre vor allem von Nutzen für die vielen Patienten mit seltenen Erkrankungen, denen derzeit nur unzureichend geholfen werden kann.

Ziel der Ampelkoalition – so hat sie es in ihrem Koalitionsvertrag fest-gehalten – ist ein Aufbruch für Innovationen und Investitionen. Die Bundesregierung spricht sich für ein vorsorgendes, krisenfestes und modernes Gesundheitssystem aus, welches die Chancen biotechnologischer und medizinischer Verfahren nutzt. Die Bekämpfung seltener Erkrankungen wird hier explizit genannt. Daran sollte sich die Koalition erinnern und statt auf unsachgerechte Eingriffe wie dem GKV-FinStG auf die richtigen Weichenstellungen besinnen!