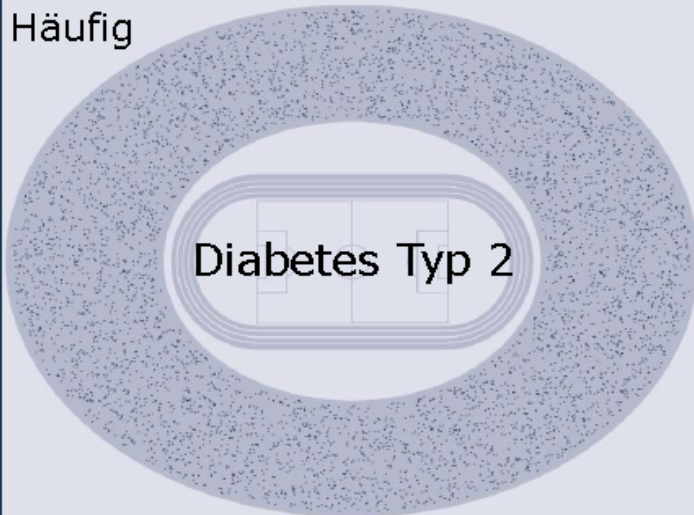
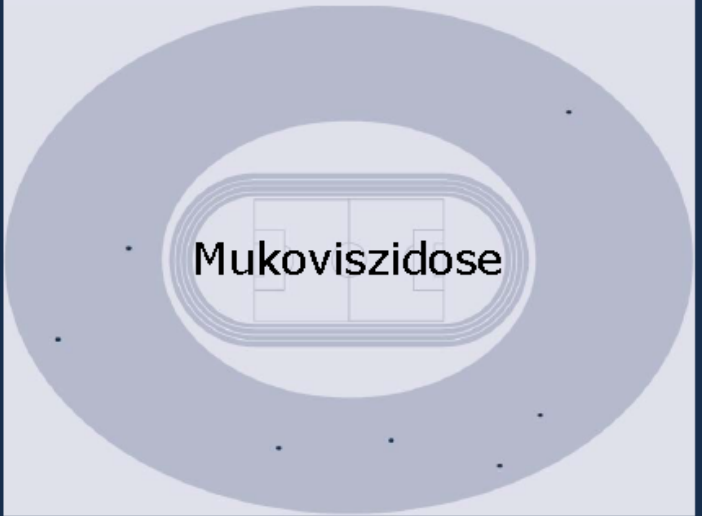
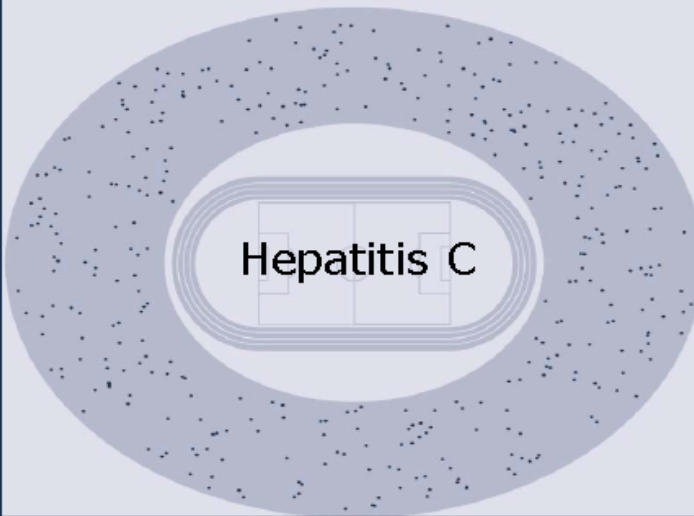
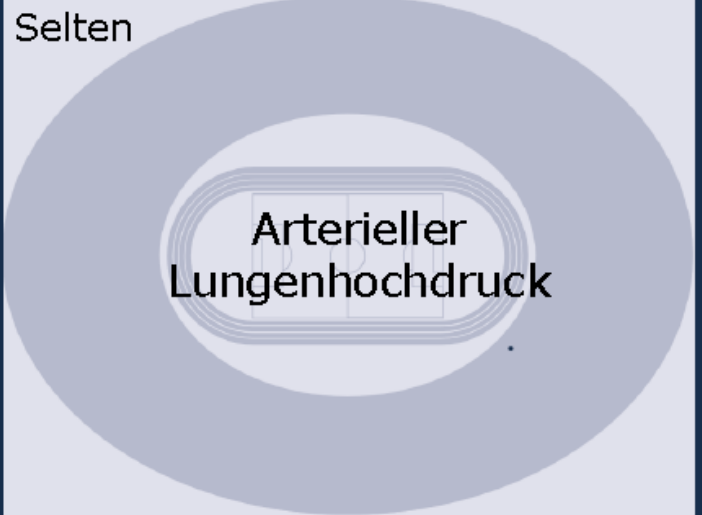


## Stadion mit 75.000 Besucherplätzen

Häufig



Selten



vfa/vfa bio-Positionspapier  
Orphan Drugs

## **vfa-/vfa bio-Positionspapier Orphan Drugs**

### ZUSAMMENFASSUNG

Unter Orphan Drugs versteht man Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen (Orphan Diseases, engl. *Orphan = Waise*), von denen es schätzungsweise 6.000 bis 8.000 gibt. Aktuell sind in der EU 98 Orphan Drugs (Stand Dezember 2017) zugelassen. Hinzu kommen 44 weitere Medikamente, bei denen der Orphan-Status nach der Zulassung zurückgegeben wurde oder nach 10 Jahren abgelaufen ist.

Wie bei anderen Medikamenten auch, muss der Hersteller dem für Erstattungsfragen zuständigen Gremium, dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), mit der Markteinführung ein Dossier einreichen, das Angaben zum Präparat und zum Ausmaß seines Zusatznutzens enthält. Nach der Quantifizierung des Zusatznutzens durch den G-BA muss der Hersteller mit dem Spitzenverband der Krankenkassen den Erstattungsbetrag für das Medikament verhandeln.

Der europäische Gesundheitsministerrat hat im Juni 2009 der Empfehlung des Europäischen Ministerrates zugestimmt, mit der die EU-Mitgliedstaaten gefordert waren, bis spätestens Ende 2013 nationale Pläne für seltene Erkrankungen aufzusetzen. Daraufhin hat im März 2010 das Bundesgesundheitsministerium gemeinsam mit dem Bundesforschungsministerium und der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) ins Leben gerufen. Das NAMSE steht im Einklang mit dem vfa bio-Vorschlag für ein deutsches Expertenkomitee für seltene Erkrankungen als festes, die Legislaturperioden überdauerndes Gremium mit Experten aus allen Bereichen. Es hat den Nationalen Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen erarbeitet, der im August 2013 der Öffentlichkeit vorgestellt wurde und dessen Umsetzung gegenwärtig vom NAMSE begleitet wird. Es ist nun wichtig, dass das NAMSE fortbesteht, um die zeitnahe Umsetzung des Nationalen Aktionsplans zu überprüfen, zu begleiten und zu verfolgen.

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. vfa und vfa bio machen 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 zum Vorteil für die vielen Patienten mit seltenen Erkrankungen, denen derzeit nur unzureichend geholfen werden kann.

<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>A) Hintergründe, Definitionen, Daten und Fakten zu Orphan Drugs.....</b>	<b>3</b>
Was sind Orphan Drugs und warum gibt es sie? .....	3
Worin unterscheidet sich die EU- von der US-Regelung? .....	4
Orphan Drugs in Europa: Status Quo .....	5
Wer entscheidet über den Orphan Drug-Status und welche Kriterien müssen erfüllt werden? .....	5
Wie erhält ein Arzneimittel den Orphan Drug-Status? Wann und wie wird er überprüft? .....	6
Gibt es Unterschiede bei der Entwicklung und Zulassung von Orphan Drugs?.....	6
Erschwerte Evidenzgenerierung und ethische Herausforderungen bei der Erforschung und Entwicklung von Orphan Drugs .....	8
Warum gibt es überproportional viele Orphan Drugs in der Onkologie? .....	8
Gibt es „künstliche“ seltene Erkrankungen durch „Orphanisierung“ („Slicing“)? .....	9
Ist eine Indikationsausweitung eines Orphan Drugs auf eine häufige Erkrankung („Trojaner“) statthaft? .....	10
<b>B) Orphan Drugs in Deutschland: AMNOG.....</b>	<b>11</b>
Gilt das AMNOG auch für Orphan Drugs? .....	11
Erleichtert das AMNOG Arzneimitteln mit Orphan Drug-Status deren Erstattung?.....	12
Ist die Orphan-Regelung im AMNOG ein Entgegenkommen für die Industrie?.....	12
Welche Vergleichstherapie gilt für Orphan Drugs?.....	12
Wie hoch ist der Umsatz mit Orphan Drugs in Deutschland?.	13
<b>C) Orphan Drugs in Deutschland: NAMSE und Nationaler Aktionsplan .....</b>	<b>13</b>
<b>D) Ausblick.....</b>	<b>16</b>

## A) Hintergründe, Definitionen, Daten und Fakten zu Orphan Drugs

Seite 3/16

### Was sind Orphan Drugs und warum gibt es sie?

Unter Orphan Drugs versteht man Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen (Orphan Diseases, engl. *Orphan = Waise*), von denen es schätzungsweise 6.000 bis 8.000 gibt. Der Begriff „Orphan Diseases“ ist darauf zurückzuführen, dass sich um diese Krankheiten wegen ihrer Seltenheit früher niemand so richtig gekümmert hat; sie waren also verwaist. Um als seltene Erkrankung zu gelten, dürfen in der EU nicht mehr als fünf Patienten unter 10.000 Personen betroffen sein; dabei beziehen sich rund 40 Prozent aller Orphan Drug-Zuerkennungen auf Erkrankungen, von denen sogar weniger als eine Person unter 10.000 betroffen ist.

Schwere oder lebensbedrohliche Krankheiten, an denen nur relativ wenige Menschen erkranken, bezeichnet man häufig als „Orphan Diseases“ (oder rare diseases). Medikamente gegen diese Krankheiten werden demzufolge als „Orphan Drugs“ bezeichnet. In Deutschland leiden ca. 4 Millionen Menschen an einer seltenen Erkrankung, in der EU sind es circa 30 Millionen.

Da Menschen mit seltenen Krankheiten 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 ermöglichen.

Die EG-Verordnung über Arzneimittel für seltene Erkrankungen (Nr. 141/2000) trat am 22.01.2000 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. Der Antrag auf Zuerkennung des Orphan Drug-Status kann zu jedem Zeitpunkt der Entwicklung eines solchen Arzneimittels vor Beantragung der Zulassung gestellt werden.

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 (z.B. 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 Juli 2016 hat die Europäische Kommission zudem ein Konzeptpapier zum Thema Similarity („Concept of 'similar medicinal product' in the context of the orphan legislation: adaptation to technical progress“) zur Kommentierung veröffentlicht.

Seite 4/16

**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%ige 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%ige Ermäßigung für Nicht-KMU
- Gebühren für Aktivitäten im ersten Jahr nach der Zulassung: Keine Gebühren für KMU, keine Ermäßigung für Nicht-KMU
- Inspektion nach der Zulassung: 90%ige 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](http://ec.europa.eu/growth/smes/business-friendly-environment/sme-definition_de))

**Worin unterscheidet sich die EU- von der US-Regelung?**

In den USA kann ein Arzneimittel den Orphan Drug-Status erhalten, wenn nicht mehr als 200.000 Menschen in den USA von der Erkrankung betroffen sind (das entspricht etwa einem Patienten unter 1.500 Einwohnern; zum Vergleich in der EU: 1 unter 2.000).

In den USA fehlt die Einschränkung, dass es noch keine zufriedenstellende Therapie gibt und es sich um Arzneimittel oder Diagnostika handeln muss, d.h. dort sind auch Orphan-Medizinprodukte möglich. Außerdem ist in der FDA-Regelung eine 50%ige Steuergutschrift für

klinische Studien von Orphan Drug-Projekten möglich. Für ein Orphan-Präparat gibt es in den USA 7 Jahre Marktexklusivität (in der EU: 10 Jahre).

Seite 5/16

### **Orphan Drugs in Europa: Status Quo**

Seit dem Jahr 2000 haben Pharmafirmen verstärkt Medikamente gegen seltene Erkrankungen entwickelt (s. [www.vfa.de/orphans](http://www.vfa.de/orphans)). In den letzten zehn Jahren machten diese jeweils durchschnittlich gut ein Fünftel der jährlich neu eingeführten Medikamente aus.

Aktuell sind 98 Orphan Drugs (Stand Dezember 2017) in der EU zugelassen; hinzu kommen 44 weitere Medikamente, bei denen der Orphan-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 Krankheiten weiterhin zur Verfügung. Damit sind zwar in den letzten Jahren schon deutliche Fortschritte erzielt worden, dennoch gibt es bisher erst für ungefähr 1,5 Prozent der seltenen Erkrankungen zugelassene Orphan Drugs.

Bis Dezember 2017 haben rund 1.700 weitere Entwicklungsprojekte den Orphan-Status erhalten. Diese Projekte werden in den nächsten Jahren zu weiteren Zulassungen führen, auch wenn aufgrund des hohen Ausfallrisikos bei der Arzneimittelentwicklung nur eine geringe Zahl die Zulassung schaffen wird.

### **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 einen 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 Krankheiten (141/2000/EG) enthält insbesondere folgende Regelungen: Die Zuerkennung des Status "Arzneimittel gegen eine seltene Krankheit („Orphan“-Status)" für Medikamente gegen Krankheiten 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.

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

Seite 6/16

Ein Medikament erhält den Orphan-Status nur dann, wenn die Krankheit selten ist und das Arzneimittel voraussichtlich einen signifikanten therapeutischen Nutzen für die betroffenen Patienten – auch im Vergleich zu bereits vorhandenen Behandlungen, sofern es solche gibt – aufweist (englische Version der EU-Verordnung: „significant“; deutsche Version: „erheblich“). Dies wird unmittelbar vor der Zulassung durch das COMP erneut überprüft. Ist die Krankheit 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-Status 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), das heißt also, wenn sie 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-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.

## **Gibt es Unterschiede bei der Entwicklung und Zulassung von Orphan Drugs?**

Die Entwicklung von Orphan Drugs unterscheidet sich insbesondere in den klinischen Phasen von der für andere Arzneimittel: Bei seltenen Krankheiten ist die Durchführung der notwendigen Studien oft besonders schwierig, da die Teilnehmer/Probanden 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 Krankheit, 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 begrenzte 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.

Der Orphan Drug-Status per se ermöglicht keine einfachere oder schnellere Zulassung. Die Anforderungen für die klinische Erprobung und Zulassung von Medikamenten sind unabhängig von der Häufigkeit einer Krankheit: Stets müssen Wirksamkeit, Verträglichkeit und technische Qualität des Medikaments belegt werden. Und im Vergleich zum normalen Zulassungsverfahren 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.

Ein Orphan Drug-Status führt auch nicht per se zu einem sogenannten beschleunigten Zulassungsverfahren (accelerated assessment), bei dem die Prüfzeit für die Zulassungsunterlagen von 210 auf 150 Tage verkürzt wird. Die Entscheidung der EMA für ein solches beschleunigtes Zulassungsverfahren erfolgt vielmehr unabhängig von der Häufigkeit einer Erkrankung und wird nur auf besonderen Antrag des Herstellers und nur für solche Arzneimittel gewährt, bei denen das Präparat eine besonders große Therapielücke füllt. Zudem führt ein solches beschleunigtes Verfahren auch nicht dazu, dass die Zulassungsunterlagen weniger genau oder weniger tiefgehend geprüft würden. Die Beschleunigung entsteht vielmehr dadurch, dass die Behörde den Antrag mit mehr Ressourcen als bei den sonstigen Zulassungsverfahren bearbeitet.

Obwohl der Orphan Drug-Status per se keinen Einfluss auf die Zulassung hat, sind verschiedene Orphan Drugs nach einem gesonderten Zulassungsverfahren, nämlich unter „außergewöhnlichen Umständen“ (exceptional circumstances) zugelassen worden. Hierbei muss der Antragsteller nachweisen, dass es für die jeweilige Indikation nicht möglich ist, Studiendaten in dem Umfang einer Standardzulassung zu erbringen. Dies kann der Seltenheit der Erkrankung, ethischen Aspekten oder dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse geschuldet sein.

Die Zulassung unter „außergewöhnlichen Umständen“ muss von der „bedingten Zulassung“ (conditional approval) unterschieden werden. Letztere wird zunächst befristet unter Auflagen erteilt. In der Regel werden in diesem Fall Phase-III-Studiendaten gesammelt, die innerhalb eines verbindlichen Zeitrahmens nachgereicht werden müssen; es wird aber davon ausgegangen, dass das Arzneimittel schon vorher einen hohen Beitrag zur Patientengesundheit leisten kann. Insgesamt wurden bisher 37 Arzneimittel „bedingt“ zugelassen, darunter 18 Orphan Drugs. Die Zulassungsbehörde prüft bei einer Zulassung mit Auflagen jährlich, ob die Auflagen erfüllt sind oder werden. Bisher wurde für 5 Orphan Drugs nach Erfüllung der Auflagen eine normale Zulassung ausgesprochen. Eine „Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen“ wird dagegen unabhängig vom Orphan-Status immer



„außergewöhnlich“ bleiben, da umfassende klinische Daten eben nicht generiert werden können.

Seite 8/16

### **Erschwerte Evidenzgenerierung bei der Erforschung und Entwicklung von Orphan Drugs**

Der Zusatznutzen von Orphan Drugs wird mit ihrer Zulassung von der EMA und der Europäischen Kommission attestiert. Dennoch durchlaufen Orphan Drugs wie alle anderen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in Deutschland das AMNOG-Verfahren. In den Jahren 2011 bis November 2017 hat der G-BA 62 % der Orphan Drugs einen „nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen“ bescheinigt – im Vergleich zu nur 4 % bei Arzneimitteln ohne Orphan-Status. Ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen bedeutet, dass diese Medikamente einen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie haben, aber noch nicht eingeschätzt werden kann, ob dieser klein, beträchtlich oder erheblich ist.

Wie kommt es zu dieser Diskrepanz? Sowohl die Dossievorlage als auch das IQWiG-Methodenpapier gehen bei der Quantifizierung des Zusatznutzens von randomisierten kontrollierten Studien als Bewertungsgrundlage aus. Studien in diesem Design sind jedoch für seltene Erkrankungen aufgrund ethischer Gesichtspunkte und/oder der geringen Patientenzahlen oftmals nur schwer durchführbar.

Obwohl der Gesetzgeber den Spezifika von Orphan Drugs Rechnung getragen hat, indem der Zusatznutzen im Vergleich zu anderen Arzneimitteln anerkannt werden muss, scheinen die Maßstäbe des AMNOG für Orphan Drugs nur begrenzt anwendbar zu sein. Sobald für ein Orphan Drug der Jahresbruttoumsatz 50 Millionen Euro übersteigt, wird es rechtlich wie die anderen Arzneimittel behandelt: ein normales Dossier ist einzureichen und initiiert eine frühe Nutzenbewertung im normalen Modus gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dabei ist die 50-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. Im Rahmen der Neubewertung von Orphan Drugs nach Überschreiten der 50-Mio-Jahresumsatz sind Anpassungen der AMNOG-Bewertungskriterien erforderlich. Dabei muss insbesondere das kleine Patientenkollektiv und dessen Auswirkung auf statistische Auswertungen berücksichtigt werden.

### **Warum gibt es überproportional viele Orphan Drugs in der Onkologie?**

Es gibt insgesamt rund 280 verschiedene seltene onkologische Krankheiten (Quelle: Orphanet). So sind beispielsweise die meisten Blutkrebserkrankungen seltene Krankheiten. Die onkologischen seltenen Krankheiten gehen mit einem besonders hohen medizinischen Bedarf und entsprechend vielen Forschungsaktivitäten einher. Die hohe Zahl an Orphan Drugs für Patienten mit seltenen Tumorerkrankungen ist dabei insbesondere auf die fortschreitende molekulare Aufklärung der Tumorbio­logie und die verbesserte Diagnostik zurückzuführen. Diese

haben zu einem besseren Verständnis über die Tumorentstehung sowie über molekulare Tumorcharakteristika geführt. Aus diesem Grund konnten einige Tumorarten inzwischen auch weiter differenziert werden und sind sowohl molekular als auch therapeutisch voneinander abgrenzbar geworden, so dass es heute enger definierte onkologische Anwendungsgebiete gibt. Voraussetzung bleibt allerdings, dass für jedes der 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 (s. „Gibt es „künstliche“ seltene Erkrankungen durch „Orphanisierung“ („Slicing“)“).

### **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. In diesem Zusammenhang wird oft auch die Personalisierte Medizin in einem Atemzug mit den Orphan Drugs genannt und zwar 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 EMA/Europäische Kommission für ein solches Medikament jedoch keinen Orphan-Status, sondern schließt ein „Slicing“, also eine Aufteilung einer Indikation in kleinere „orphanfähige“ Subindikationen kategorisch aus. In der entsprechenden Regelung (EMA/COMP/15893/2009) heißt es wörtlich: „This is imperative to prevent the slicing of common conditions into invalid subsets. It is important that sponsors [...] are aware that this is an important issue that will be reviewed by the Committee.“ (s. auch ENTR/6283/00 Rev 4).

Dabei ist die Personalisierte Medizin völlig unabhängig von der Häufigkeit einer Erkrankung und generiert somit auch keine neuen Orphan Drugs. Medikamente der Personalisierten oder Stratifizierten Medizin können nur dann von der EMA den Orphan-Status erhalten, wenn bereits (wie z.B. bei der Mukoviszidose) die allgemeine Indikation das Orphan-Limit von 5:10.000 Betroffenen unterschreiten würde. Einige Ablehnungen des beantragten Orphan-Status für die Therapie von Patientenuntergruppen zeigen, dass dies auch in der Praxis strikt gehandhabt wird. Bei fast allen Orphan Drugs liegt die Patientenzahl weit unter dem Limit von 5:10.000.

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 personalisierte Orphan Drugs geben. Von den insgesamt derzeit in

Deutschland 53 zugelassenen personalisierten Arzneimitteln sind 16 Orphan Drugs (davon drei mit ehemaligem Orphan Drug-Status).

Seite 10/16

Inzwischen werden jedoch auch Orphan Drugs entwickelt, die nur bei Erkrankungen mit bestimmten genetischen Veränderungen zugelassen werden. Für diese Zulassungen hat die EMA eine besondere Regelung erlassen (Commission Notice 2016/C 424/03). Diese sieht vor, dass sowohl nachgewiesen wird, dass die Substanz in der Gruppe der Patienten mit positivem Biomarker wirksam ist, als auch, dass dies bei Biomarker-negativen Patienten nicht der Fall ist.

### **Ist eine Indikationsausweitung eines Orphan Drugs auf eine häufige Erkrankung („Trojaner“) statthaft?**

Hinter dem „Trojaner-Effekt“ verbirgt sich die Mutmaßung, dass ein Unternehmen eine Zulassung für eine seltene Erkrankung nutzt, um im zweiten Schritt das Anwendungsgebiet seines Medikaments – unter Beibehaltung des Orphan Drug-Status – auf häufige Krankheiten zu erweitern. Dies ist rechtlich jedoch nicht zulässig. Der Wirkstoff eines Orphan Drugs, der für eine häufige Krankheit zugelassen werden soll, muss nämlich in einem separaten Entwicklungsprogramm zu einem Medikament mit eigenem Markennamen und getrennter Vermarktung – natürlich ohne Orphan Drug-Status – entwickelt werden. Oder der Hersteller müsste für sein Präparat, sobald es auch für ein „großes“ Anwendungsgebiet zugelassen werden soll, den Orphan Drug-Status zurückgeben bzw. würde diesen verlieren. Dies ist auch bereits in einigen Fällen erfolgt. In keinem Fall also kann der Orphan Drug-Status auf eine Nicht-Orphan-Indikation übertragen werden.

Es ist allerdings 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 extreme 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 Entwicklung für einzelne Indikationen gefördert werden und nicht für die Produkte. 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.

## B) Orphan Drugs in Deutschland: AMNOG

Seite 11/16

Orphan Drugs durchlaufen wie alle anderen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen das AMNOG-Verfahren (AMNOG = Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz); dazu gehören eine Quantifizierung des Zusatznutzens durch den G-BA und nachfolgend die Erstattungsbetragsverhandlungen. Im Vergleich zu anderen Arzneimitteln ist jedoch der Zusatznutzen für Orphan Drugs aufgrund der Bestätigung des Orphan-Status bei der Zulassung durch die EMA bereits belegt. Darüber hinaus führt die Geschäftsstelle des G-BA die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Orphan Drugs in eigener Regie durch, wobei er die Angaben zur Epidemiologie und zu den Therapiekosten vom IQWiG überprüfen lässt. Eine Aussage zum Ausmaß trifft der G-BA erst nach der Anhörung in seinem endgültigen Nutzenbewertungsbeschluss.

### Gilt das AMNOG auch für Orphan Drugs?

Ja, wie bei anderen Medikamenten muss der Hersteller dem für Erstattungsfragen zuständigen Gremium, dem G-BA, mit der Markteinführung ein Dossier einreichen, welches Angaben zum Präparat und zum Ausmaß seines Zusatznutzens enthält. Nach der Festlegung des Ausmaßes des Zusatznutzens durch den G-BA muss der Hersteller dann mit dem Spitzenverband der Krankenkassen über den Erstattungsbetrag für das Medikament verhandeln.

Dieses Verfahren unterscheidet sich für Orphan Drugs in zwei Punkten von dem bei anderen Arzneimitteln: 1) Der Orphan-Status ist an den Nachweis eines Zusatznutzens gebunden, der vor der Zulassung auf europäischer Ebene überprüft wird und somit als belegt gilt. 2) Die Quantifizierung des Zusatznutzens nimmt der G-BA in eigener Regie vor, ohne dass zuvor das IQWiG eine Empfehlung ausspricht. Dabei wird die Evidenz aus den Zulassungsstudien übernommen.

Sobald das Orphan-Medikament allerdings einen Jahresbruttoumsatz von 50 Millionen Euro übersteigt, wird es rechtlich wie die anderen Arzneimittel behandelt: ein normales Dossier ist einzureichen, und es erfolgt eine frühe Nutzenbewertung mit anschließender Erstattungsbetragsverhandlung gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. 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 50 Millionen Euro überschritten hat – in der normalen Form. Dabei ist die 50-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.

### **Erleichtert das AMNOG Arzneimitteln mit Orphan Drug-Status deren Erstattung?**

Seite 12/16

Es wird mitunter behauptet, dass Orphan Drugs von den Erstattungsbetragsverhandlungen, die das AMNOG vorschreibt, befreit seien. Dies ist falsch. Auch für Orphan Drugs muss der Hersteller mit dem Spitzenverband der Krankenkassen einen Erstattungsbetrag, der ab dem 13. Monat nach Markteinführung gilt, aushandeln. Diese Verhandlungen finden wie bei allen anderen Arzneimitteln auch auf Basis des vom Hersteller eingereichten Dossiers und der Nutzenbewertung durch den G-BA statt.

Eine Herausnahme oder Privilegierung von Orphan Drugs bei den Erstattungsbetragsverhandlungen gibt es nicht. Daher trägt das AMNOG keineswegs zur Erleichterung des Marktzugangs von Orphan Drugs in Deutschland bei.

### **Ist die Orphan-Regelung im AMNOG ein Entgegenkommen für die Industrie?**

Nein, die Orphan-Regelung basiert auf dem juristischen Gebot, dass der gleiche Sachverhalt nicht von zwei verschiedenen Behörden unterschiedlich bewertet werden darf. Der G-BA ist also rechtlich an die Zulassungsentscheidungen der Europäischen Kommission gebunden, indem er, selbst wenn es durch das AMNOG möglich wäre, in der Regel nicht anders über vergleichbare Sachverhalte (hier die Bewertung des Zusatznutzens) entscheiden darf, als die Europäische Kommission es bereits getan hat. Auch aus dieser Perspektive ist das Einziehen der Bruttoumsatzgrenze von 50 Millionen Euro zu hinterfragen.

### **Welche Vergleichstherapie gilt für Orphan Drugs?**

Da für ein Orphan-Medikament der Zusatznutzen bereits mit der Zulassung nachgewiesen wurde, ist die für die Zulassungsstudien eingesetzte Vergleichstherapie heranzuziehen. Meist gab es vor der Zulassung eines spezifischen Orphan-Medikaments nur symptomatische Behandlungsmöglichkeiten, in manchen Fällen sogar überhaupt keine Therapie.

Diese sinnvolle Regelung wird durch die 50-Millionen-Euro-Grenze (p.a.) ausgehebelt, denn in diesem Fall wird vom G-BA eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, anhand derer der Zusatznutzen nachgewiesen werden muss. Dadurch kann in diesem nachgelagerten Nutzenbewertungsverfahren für Orphan Drugs eine zusätzliche Hürde entstehen, wenn die Zulassungsstudien nicht den Bedingungen der im Nachhinein vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen. In diesen Fällen ist ein methodisches Problem beim Nachweis des Zusatznutzens vorprogrammiert.

Obwohl der Gesetzgeber den Spezifika von Orphan Drugs Rechnung getragen hat, indem der Zusatznutzen im Vergleich zu anderen Arzneimitteln anerkannt werden muss, scheinen die Maßstäbe des AMNOG für Orphan Drugs nur begrenzt anwendbar zu sein.

Anpassungen der AMNOG-Bewertungskriterien sind im Rahmen der Neubewertung von Orphan Drugs nach Überschreiten der 50-Mio-Jahresumsatzgrenze erforderlich. Dabei muss insbesondere das kleine Patientenkollektiv und dessen Auswirkung auf statistische Auswertungen ~~ebenso~~ berücksichtigt werden. Die Prävalenzkriterien gelten unabhängig vom Jahresumsatz weiterhin (die Erkrankung bleibt selten), und außerdem ändert das Überschreiten der 50 Millionen Euro nichts an der verfügbaren Evidenz.

### Wie hoch ist der Umsatz mit Orphan Drugs in Deutschland?

Die Umsätze der in Deutschland verordneten Orphan Drugs mit aktivem Orphan Drug-Status beliefen sich 2016 auf 3,7 Prozent der Arzneimittelausgaben der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für den ambulanten Bereich. Rund 70 Prozent der Orphan Drugs haben jährliche Umsätze unter 10 Millionen Euro – davon liegt knapp die Hälfte unter 1 Million Euro Jahresumsatz. Dagegen gab es insgesamt im Jahr 2016 lediglich sechs Orphan Drugs mit aktivem Orphan Drug-Status, deren GKV-Jahresumsatz über 50 Millionen Euro lag.

### C) Orphan Drugs in Deutschland: 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 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. vfa und vfa bio begrüßen diese Aktivitäten nachdrücklich und bringen als Bündnispartner von NAMSE 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, zielge-



richteter und möglichst wohnortnah die medizinischen Leistungen erhalten, die für ihr spezifisches Krankheitsbild die bestmögliche Versorgung darstellen. Dafür werden nun Strukturen geschaffen, 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 – verbunden mit der Auflage einer engen Abstimmung zwischen weiterverordnendem Arzt und Primärbehandler – die in diesem Fall eine solche Verordnung als außerbudgetäre Behandlung einstuft. 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. Bei der Umsetzung der neuen gesetzlichen Regelungen zur Arzneimittelversorgung (z.B. Regionalisierung der Wirtschaftlichkeitsprüfung) sollte darauf hingearbeitet werden, dass sich die Versorgung der Patienten mit seltenen Erkrankungen weiter verbessert.

Bei der sektorübergreifenden Versorgung sollte die unbürokratische Überwindung etwaiger Schnittstellenprobleme (stationär, ambulant) weiter verbessert werden, da diese derzeit für die Patienten mitunter Therapieunterbrechungen mit negativen Konsequenzen für deren Gesundheitszustand zur Folge haben können. Positiv ist hier anzumerken, dass im Zuge der Implementierung von § 39 SGB V zum Entlassmanagement der G-BA die Krankenhäuser verpflichtet, die durchgängige Versorgung der Patienten mit Arzneimitteln sicherzustellen. Der entsprechende Absatz der Arzneimittel-Richtlinie regelt, dass der Patient bei Entlassung nach stationärer Behandlung vom Krankenhaus ein Rezept für die kleinste Packungsgröße erhalten kann, um die Zeit bis zur ambulanten Weiterversorgung zu überbrücken. Dies ist besonders vor dem Hintergrund der geringen Dichte der Zentren für seltene Erkrankungen zu begrüßen. Inzwischen wurden die Einzelheiten zum Entlassmanagement durch das erweiterte Bundesschiedsamt festgelegt. Die entsprechende Änderungsvereinbarung des Rahmenvertrags trat am 01.10.2017 in Kraft. Es bleibt abzuwarten, wie sich die rahmenvertraglichen Konkretisierungen zum Entlassmanagement in der Praxis auswirken werden.

Eine mögliche Option einer angepassten Vergütung für den ambulanten Bereich ist die Ambulante Spezialfachärztliche Versorgung (ASV)



nach § 116b SGB V. Diese sieht vor, dass für die Vergütung diagnosebezogene Gebührenordnungspositionen in Euro verhandelt werden und ein erhöhter Aufwand – wie er beispielsweise bei Patienten mit seltenen Erkrankungen anfällt – insbesondere dadurch vergütet werden soll, dass die Gebührenordnungspositionen für die Diagnostik und Behandlung getrennt kalkuliert werden und zeitnah mit Beginn der Umsetzung der ASV zur Verfügung stehen sollen. Zum jetzigen Zeitpunkt enthält der § 116b SGB V allerdings nur sehr wenige seltene Erkrankungen bzw. Erkrankungsgruppen in seinem Katalog und bildet damit lediglich einen Bruchteil der seltenen Erkrankungen ab. Der ASV-Katalog sollte deshalb kontinuierlich, zügig und zeitnah erweitert werden, um die Rahmenbedingungen für eine optimale Patientenversorgung und eine angemessene Vergütung der Leistungserbringer zu schaffen.

Mit dem Aktionsplan wird außerdem angestrebt, Informationen zu seltenen Erkrankungen für Betroffene und medizinisches Fachpersonal leichter zugänglich zu machen und Strategien umzusetzen, die eine schnellere Diagnosestellung ermöglichen. Durch die Etablierung eines Zentralen Informationsportals Seltene Erkrankungen (ZIPSE, [www.portal-se.de/](http://www.portal-se.de/)) sollen Wissen und ein schneller Zugang zu korrekten Informationen qualitätsgesichert verfügbar werden. Ergänzt wird das Portal durch einen Versorgungsatlas Seltene Erkrankungen (se-atlas, <https://www.se-atlas.de/>), der Fachleute wie auch die breite Öffentlichkeit darüber informieren soll, wo Behandlungsmöglichkeiten und Ansprechpartner für eine bestimmte seltene Erkrankung zu finden sind. Darüber hinaus sind Maßnahmen geplant, die zur Intensivierung von Forschungsaktivitäten im Bereich seltener Erkrankungen beitragen.

Es ist nun wichtig, dass das NAMSE möglichst unter Beteiligung der bisherigen Akteure fortbesteht, um die zeitnahe Umsetzung des Nationalen Aktionsplans zu überprüfen, zu begleiten und zu verfolgen. Dies wäre im Einklang mit dem vfa bio-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 Seltene Erkrankungen und zu den Bündnispartnern sowie ein Download-Link für den Nationalen Aktionsplan: [www.namse.de](http://www.namse.de).

## D) Ausblick

Seite 16/16

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 6.000 bis 8.000 seltenen Erkrankungen und bisher rund 140 zugelassenen Orphan Drugs bleibt allerdings weiterhin noch sehr viel zu tun. Es ist deshalb entscheidend, dass die Anstrengungen auf europäischer Ebene nicht durch nationale Maßnahmen z.B. zur Kostendämpfung konterkariert werden. Stattdessen sollten gerade mit Blick auf die aktuellen nationalen Bestrebungen, die Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland zu verbessern, 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 zeitnahe 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. vfa und vfa bio machen 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.

Stand: Dezember 2017