

Orphan Drugs

Unter Orphan Drugs versteht man Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen, von denen es schätzungsweise 8.000 gibt. In Deutschland leiden ca. 4 Millionen Menschen an einer seltenen Erkrankung, in der EU sind es circa 30 Millionen. Aktuell sind in der EU 134 Orphan Drugs (Stand April 2022) zugelassen. Hinzu kommen 66 weitere Medikamente, bei denen der Orphan Drug-Status nach der Zulassung zurückgegeben wurde oder nach 10 Jahren abgelaufen ist.

Zusammenfassung

Die EG-Verordnung über Arzneimittel für seltene Erkrankungen (Nr. 141/2000) trat im Januar 2000 in Kraft und hat große Wirkung gezeigt: Es wurden bereits 200 Orphan Drugs zugelassen. Vor 2000 dürfte hingegen jährlich kaum mehr als ein Medikament gegen eine seltene Erkrankung herausgekommen sein. Eine Einschränkung der mit dieser Verordnung 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.

In Deutschland gilt für Orphan Drugs – wie für andere Medikamente auch, dass der Hersteller dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit der Markteinführung ein Dossier einreichen muss, das Angaben zum Präparat und zum Ausmaß seines Zusatznutzens enthält. Nach der Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA muss der Hersteller mit dem Spitzenverband der Krankenkassen den Erstattungsbetrag für das Medikament verhandeln.

Im Juni 2009 wurden die EU-Mitgliedstaaten aufgefordert, nationale Pläne für seltene Erkrankungen aufzusetzen. Im August 2013 wurde für Deutschland ein Nationaler Aktionsplan vom Nationalen Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) veröffentlicht. Dieses

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 begleitet fortwährend die Umsetzung des Nationalen Aktionsplans mit dem Ziel einer besseren Patient:innenversorgung für Menschen mit Seltenen Erkrankungen.

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.

1. Hintergründe, Definitionen, Daten und Fakten zu Orphan Drugs

1.1 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 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 ca. 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 40 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. Hinzu kommt: Einem Medikament, das für Patient:innen mit einem seltenen Subtyp einer häufigen Erkrankung entwickelt wurde, 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 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 Patient:innen 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 (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 Ähnlichkeit (Similarity: „Concept of 'similar medicinal product' in the context of the orphan legislation: adaptation to technical progress“) zur Kommentierung veröffentlicht. Zudem stellt die Europäische Kommission derzeit die EU-Gesetzgebung zu Arzneimitteln für Kinder und seltene Erkrankungen auf den Prüfstand. Die Kommission hat dazu im November 2020 ein Inception Impact Assessment (IIA, frühe Folgenabschätzung) zur Überarbeitung der EU-Gesetzgebung zu Arzneimitteln für Kinder und seltene Krankheiten veröffentlicht, das mögliche Optionen skizziert, um zum einen den Fokus der F&E-Aktivitäten mehr in Bereiche zu lenken, in denen es bisher noch keine Therapien gibt und um zum anderen den ungleichen Zugang in den EU-Mitgliedstaaten zu verbessern. Ein Gesetzgebungsvorschlag der Europäischen Kommission wird für Q4/2022 erwartet.

Die EG-Verordnung über Arzneimittel für seltene Erkrankungen hat bislang große Wirkung gezeigt: Es wurden bereits 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%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 der EMA im ersten Jahr nach der Zulassung, inkl. jährliche Gebühr: 100%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)

1.2 Orphan Drugs: Status Quo

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

Aktuell sind 134 Orphan Drugs (Stand April 2022) in der EU zugelassen; hinzu kommen 66 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 Patient:innen 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 April 2022 haben rund 2.400 weitere Entwicklungsprojekte den Orphan Drug-Status erhalten. Diese Projekte werden in den nächsten Jahren zu weiteren Zulassungen führen, auch wenn aufgrund des generell hohen Ausfallrisikos bei der

Arzneimittelentwicklung nur eine geringe Zahl die Zulassung schaffen 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 (141/2000/EG) 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 Patient:innen 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 (significant benefit) für die betroffenen Patient:innen – 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 Patient:innen 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), das heißt also, wenn sie einen zusätzlichen Nutzen für die betroffenen Patient:innen 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:innen oft weltweit gesucht werden müssen. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen können Studien zudem nur mit deutlich weniger Patient:innen durchgeführt werden. In diesem Kontext wird häufig angenommen, dass dies – aufgrund der geringeren Patient:innenzahl – schneller und kostengünstiger möglich sein müsste als bei Studien mit mehr Patient:innen. 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 Patient:innen 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 Patient:innen 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 Patient:innenzahl und die Anforderungen an Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit gleichermaßen berücksichtigen.

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 Erkrankung: Stets müssen Wirksamkeit, Verträglichkeit und technische Qualität

des Medikaments belegt werden. Und 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.

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:** Bei der Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen (exceptional circumstances) 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.
- Die **bedingte Zulassung (conditional approval)** wird zunächst befristet unter Auflagen erteilt, ist unabhängig von der Häufigkeit einer Erkrankung und wird erteilt, wenn das Arzneimittel einen hohen Beitrag zur Patient:innen-gesundheit leisten kann. Die Zulassungsbehörde prüft im Anschluss jährlich, ob die Auflagen erfüllt sind oder werden. Insgesamt wurden bisher 76 Arzneimittel „bedingt“ zugelassen, darunter 38 Orphan Drugs (Stand April 2022). Bisher wurde für 10 Orphan Drugs nach Erfüllung der Auflagen eine normale Zulassung ausgesprochen – für eins 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 2015-2021 traf dies auf 22 % der Orphan Drug-Zulassungen zu.

Zulassungen von Orphan Drugs im Zeitraum 2015-2021

- 68 % aller Orphans haben den Standard-Zulassungsprozess durchlaufen
- 32 % sind über einen speziellen Zulassungsweg bearbeitet worden: 25 % wurden bedingt (unter Auflagen), 7 % wurden unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen

1.6 Erschwerte Evidenzgenerierung bei der Erforschung und Entwicklung von Orphan Drugs

Der erhebliche Nutzen (significant benefit) von Orphan Drugs wird mit ihrer Zulassungsempfehlung durch das CHMP der EMA und der Zulassung durch die Europäische Kommission attestiert. Dennoch durchlaufen Orphan Drugs wie alle anderen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in Deutschland die Zusatznutzenbewertung im Rahmen des AMNOG-Prozesses (AMNOG = Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz). Von Januar 2011 bis Januar 2022 hat der G-BA 59 % der Orphan Drugs einen „nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ bescheinigt – im Vergleich zu nur 4 % 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 Dossievorlage für die Zusatznutzenbewertung 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, da häufig andere Therapieoptionen fehlen, und/oder der geringen Patient:innenzahlen oftmals nur schwer oder gar nicht durchführbar.

Sobald für ein Orphan Drug der Jahresbruttoumsatz 50 Millionen Euro übersteigt, gilt sein Zusatznutzen nicht mehr als belegt, und es wird rechtlich wie die anderen Arzneimittel behandelt und initiiert eine vollumfängliche Neubewertung des Zusatznutzens 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 i.d.R. nichts an der verfügbaren Evidenz ändert. Im Rahmen dieser Neubewertung sind Anpassungen der AMNOG-Bewertungskriterien erforderlich. Dabei müssen insbesondere die kleine Patient:innenzahl und deren Auswirkung auf statistische Auswertungen sowie die Notwendigkeit international akzeptierter Studiendesigns berücksichtigt werden berücksichtigt werden.

Außerdem kann in diesem nachgelagerten Zusatznutzenbewertungsverfahren 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.

1.7 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 Patient:innen mit seltenen Tumorerkrankungen ist dabei insbesondere auf das fortschreitende molekulare Wissen der Tumorbio-logie und die verbesserte Diagnostik zurückzuführen, die zu einem besseren Verständnis über die Tumorentstehung sowie über molekulare Tumorkarakteristika 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 (s. „Gibt es „künstliche“ seltene Erkrankungen durch „Orphanisierung“ („Slicing“)“).

1.8 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 den Orphan Drugs genannt, insbesondere dann, wenn es einem Unternehmen gelingt, innerhalb einer häufiger vorkommenden Erkrankung für eine kleinere Patient:innengruppe 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 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).

Die Personalisierte Medizin ist 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 Europäischen Kommission den Orphan Drug-Status erhalten, wenn bereits (wie z.B. 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 Patient:innenuntergruppen 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 Patient:innen nicht vorenthalten werden. Somit kann und wird es also auch weiter-hin personalisierte Orphan Drugs geben. Von den insgesamt 98 derzeit in Deutschland zugelassenen personalisierten Arzneimitteln sind 23 Orphan Drugs mit aktivem Orphan Drug-Status (Stand April 2022).

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 Patient:innen mit positivem Biomarker für diese Veränderung wirksam ist, andererseits aber auch, dass dies bei Biomarker-negativen Patient:innen nicht der Fall ist. Dies gilt analog auch für Medikamente, die unabhängig vom betroffenen Organsystem nur in Tumoren mit bestimmten Mutationen wirken – den tumornagnostischen Arzneimitteln. Hier muss für den Orphan Drug-Status gezeigt werden, dass das Arzneimittel bei Patient:innen mit einer häufigen Erkrankung, z.B. Brust- oder Darmkrebs, ohne Vorliegen der Mutation nicht wirkt.

1.9 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 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 Patient:innen ist einzig und allein ausschlaggebend, dass es Präparate gibt, die ihnen helfen. Ob diese Präparate auch Zulassungen für andere Indikationen haben, ist für diese Patient:innen völlig irrelevant.

2. Orphan Drugs in Deutschland

Orphan Drugs durchlaufen wie alle anderen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen das AMNOG-Verfahren (AMNOG = Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz); dazu gehören die Bewertung 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 Drug-Status bei der Zulassung durch die Europäische Kommission bereits belegt.

Im AMNOG wurde aber 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 deshalb für Orphan Drugs in zwei Punkten von dem bei anderen Arzneimitteln: 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 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, gilt sein Zusatznutzen nicht mehr als belegt, und es wird 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 Erstattungsbeitragsverhandlungen. 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 Prävalenz-kriterien ist (die Erkrankung bleibt selten), und außerdem nichts an der verfügbaren Evidenz ändert.

Seit Einführung des AMNOG im Jahr 2011 ist der Anteil der Arzneimittelausgaben an den Gesamtausgaben der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) mit rund 16 % nahezu konstant geblieben. Die Einzelpreise für Orphan Drugs sind wegen der geringen Patient:innenzahlen zwar meist höher als die für Arzneimittel gegen Volkskrankheiten. Dies wird jedoch relativiert, da von einer seltenen Erkrankung jeweils nur wenig 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 Patient:innen mit seltenen Erkrankungen einen Anspruch auf adäquate Therapie.

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 2010 gemeinsam mit dem Bundesforschungsministerium und der Allianz Chronischer Seltener

Erkrankungen (ACHSE) das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltene n 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 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 Seltene n Erkrankungen der Öffentlichkeit vorgestellt. Der Aktionsplan enthält 52 Maßnahmenvorschläge in den Handlungsfeldern Versorgung/ Zentren/ Netzwerke, Forschung, Diagnose, Register, Informationsmanagement, Patient:innenorientierung sowie Umsetzung und Weiterentwicklung.

Ein Schwerpunkt des Aktionsplans ist die Bildung national anerkannter Fachzentren. Hierdurch sollen die Patient:innen 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 Patient:innen 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.

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 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.

4. Ausblick

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 200 zugelassenen Orphan Drugs bleibt allerdings weiterhin noch sehr viel zu tun. Eine Einschränkung der mit dieser Verordnung einhergehenden 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.

Es ist zudem entscheidend, dass die Anstrengungen auf europäischer Ebene nicht durch nationale Maßnahmen z.B. zur Kostendämpfung konterkariert werden. Das im August 2019 in Kraft getretene Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) beinhaltet jedoch für die weitere Entwicklung von Orphan Drugs potenziell nachteilige Regelungen: 1) Ausweitung der Bemessungsgrundlage bei der Erreichung der 50-

Millionen-Grenze durch Einbeziehung der Umsätze aus dem stationären Bereich; 2) Befugnis des G-BA, anwendungsbegleitende Studien einzufordern sowie Begrenzung der Verordnung von Orphan Drugs auf die an der Studie teilnehmenden Fachärzt:innen/Krankenhäuser. Da sich IQWiG und G-BA bislang nicht bereit zeigten, die erschwerten Bedingungen der Evidenzgenerierung bei seltenen Erkrankungen bei der Bewertung angemessen zu berücksichtigen und außerdem nicht-randomisierte Studien regelmäßig für die Bewertung zurückgewiesen haben, wird sich die AMNOG-Bewertungspraxis also ändern müssen. Ansonsten besteht das Risiko, dass künftig vermehrt in der Versorgung etablierte Orphan Drugs durch das Raster der Zusatznutzenbewertung fallen und am Ende für die Patient:innenversorgung ggf. nicht mehr zur Verfügung stehen. Im Hinblick auf das übergeordnete Ziel, die Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen zu verbessern, sollte aus Sicht des vfa auf Verschärfungen der aktuellen Regelungen für Orphan Drugs und auf Einschränkungen des Patient:innenzugangs verzichtet 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 Umsetzung des im August 2013 veröffentlichten Nationalen Aktionsplans für Menschen mit Seltene Erkrankungen zu überprüfen, zu begleiten und zu verfolgen.

Ein nächster entscheidender Schritt ist nun, national anerkannte medizinische Fachzentren zu bilden, so dass Patient:innen 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 Patient:innen mit seltenen Erkrankungen, denen derzeit nur unzureichend geholfen werden kann.

Ziel der Ampelkoalition – so hat sie es in ihrem Koalitionsvertrag festgehalten – 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. Nun wird es auf die richtigen Weichenstellungen ankommen!

Stand 05.2022