

## **ATSE-Stellungnahme zur IQWiG-Analyse zu Orphan Drugs: Fehlender Zusatznutzen und ungedeckter medizinischer Bedarf – oder ein IQWiG-Zirkelschluss?**

(Februar 2025)

Die Arbeitsgemeinschaft Therapie Seltene Erkrankungen (ATSE) nimmt Stellung zur Publikation des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom Dezember 2024<sup>1</sup>. Die Studie analysiert die Ergebnisse der AMNOG-Nutzenbewertungen für Orphan Drugs und deren Beitrag zur Deckung medizinischer Bedarfe. Die ATSE begrüßt die Auseinandersetzung mit diesem wichtigen Thema, sieht jedoch die Notwendigkeit, zentrale Punkte kritisch zu hinterfragen und zu ergänzen.

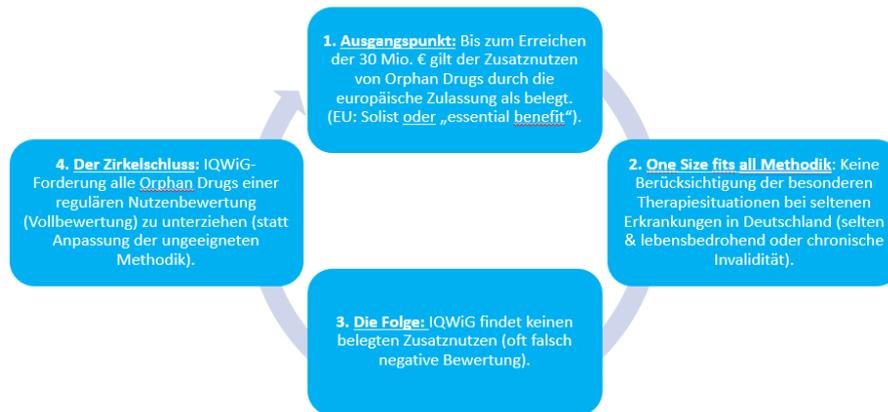
### **Zusatznutzenbewertung von Orphan Drugs**

Das IQWiG weist darauf hin, dass bei den meisten Orphan Drugs, die unterhalb der Umsatzgrenze von 30 Mio. € liegen und der Zusatznutzen daher gesetzlich als belegt gilt, im Rahmen der AMNOG-Bewertungen auf Basis der Indikationen ein „nicht quantifizierbarer“ Zusatznutzen festgestellt wurde. Diese Kategorie definiert jedoch, dass ein **Zusatznutzen besteht**, aber in seiner Ausprägung (zwischen „gering“ bis maximal „erheblich“) nicht exakt bewertet werden kann. Bei regulären Nutzenbewertungen von Orphan Drugs, nach Überschreiten der Umsatzgrenze, sei in etwa der Hälfte der Indikationen der Zusatznutzen als „nicht belegt“ eingestuft worden. Auf Basis dieser Analyse fordern die IQWiG-Autoren eine Reform der Nachweisanforderungen für die Zulassung von Orphan Drugs. Es sollten vergleichende Daten mit dem besten verfügbaren Standard der Versorgung generiert und für die Zulassung zwingend erforderlich werden, so dass die regulatorischen Evidenzanforderungen auch die Kriterien nationaler HTA (Health Technology Assessment)-Behörden wie dem IQWiG erfüllen.

Diese Forderung basiert auf einem logischen Zirkelschluss (siehe auch nachfolgende Grafik): Die **spezifischen Herausforderungen bei der Evidenzgenerierung** für seltene Erkrankungen werden im AMNOG-Bewertungsverfahren nicht berücksichtigt. Schwere Erkrankungen mit kleinen Patientengruppen erschweren die Durchführung von Studien, insbesondere randomisierte Kontrollstudien (RCT), Vergleichstherapien fehlen häufig, und langfristige Endpunkte wie Lebensqualität oder Überlebenszeit lassen sich oft nicht kurzfristig erfassen. Das Fehlen der vom IQWiG gewünschten Evidenz liegt nicht an fehlenden Anreizen für die Schaffung derselben, sondern an den erheblichen Herausforderungen ihrer Generierung. Negative Bewertungen belegen also nicht die Notwendigkeit der Vollbewertung oder einer Reform der Nachweisanforderungen auf Zulassungsebene, sondern einer Reform der Bewertungsmethodik im AMNOG inklusive Rückkehr zur Umsatzgrenze von 50 Mio. €. Das Konzept „Zukunft AMNOG“ des vfa (Verband der forschenden Arzneimittelhersteller) stellt hier einen vielversprechenden Vorschlag dar, den die ATSE für sinnvoll erachtet und unterstützt.

---

<sup>1</sup> Philip Kranz, Natalie McGauran, Can Ünal, Thomas Kaiser (2024). *Results of health technology assessments of orphan drugs in Germany – lack of added benefit, evidence gaps, and persisting unmet medical needs*. Abgerufen am 28.01.2025 unter: <https://doi.org/10.1017/S026646232400062X>.



Der IQWiG-Zirkelschluss (Eigene Darstellung)

Ein Beispiel hierfür ist **Lanadelumab**, ein Medikament zur Behandlung des hereditären Angioödems. Dieses erhielt bei der Erstbewertung einen „beträchtlichen Zusatznutzen“. In der späteren Vollbewertung wurde dieser nicht mehr bescheinigt<sup>2</sup>. Gleichzeitig wird das Präparat in Leitlinien als First-Line-Therapie empfohlen, da es Schwellungsanfälle präventiv verhindert und damit die Lebenssituation der Betroffenen erheblich verbessert. Dieses Beispiel verdeutlicht, dass die formale Bewertung mit der Methodik des IQWiG nicht den tatsächlichen klinischen Versorgungswert widerspiegelt.

Wenn die Bewertungsmethodik nicht an die Besonderheiten von Orphan Drugs angepasst oder die Orphan-Drug-Regelung im Rahmen des AMNOG gar abgeschafft würde, könnte dies gravierende Folgen für die Verfügbarkeit von Orphan Drugs in Deutschland haben. Eine im Dezember 2024 veröffentlichte Studie des vfa zeigt, dass in diesem Szenario **mehr als 50%** der derzeit zugelassenen Orphan Drugs vom Markt genommen werden könnten. Grund hierfür wäre, dass viele dieser Medikamente im AMNOG-Verfahren formal keinen Zusatznutzen zugesprochen bekämen, was erhebliche Auswirkungen auf die Preise und in der Folge auf die Marktverfügbarkeit nach sich ziehen würde<sup>3</sup>.

### Ungedeckter medizinischer Bedarf und Alternativtherapien

Das IQWiG stellt fest, dass zum Zeitpunkt der regulären Nutzenbewertung bei 58 % der Orphan Drugs bereits Therapien verfügbar waren. Dies sei insbesondere bei onkologischen Therapien auffällig und deute darauf hin, dass Orphan Drugs den „ungedeckten medizinischen Bedarf“ nicht adressieren würden.

Diese Schlussfolgerung greift aus Sicht der ATSE zu kurz. Zum einen kann die zeitliche Verschiebung zwischen Erstbewertung und regulärer Nutzenbewertung zu einem **erheblichen Bias in der IQWiG-Analyse** führen, da zum Zeitpunkt der Erstbewertung oft keine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) existiert, während bis zur Zweitbewertung neue Orphan Drugs zugelassen wurden oder sich das zu bewertende Orphan Drug selbst zum Therapiestandard weiterentwickelt hat (z. B. Midostaurin). Zum anderen unterstellt sie, dass mit dem Vorhandensein einer Therapie der medizinische Bedarf vollständig gedeckt sei. Das verkennt die Realität vieler seltener Erkrankungen:

<sup>2</sup> IQWiG (2021). *Lanadelumab (hereditäres Angioödem) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Abgerufen am 28.01.2025 unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4716/2021-05-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Lanadelumab-D-681.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4716/2021-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Lanadelumab-D-681.pdf).

<sup>3</sup> vfa (2025). *Abschaffung der Orphan Drug-Regelung: Nur zu Lasten der Patientenversorgung*. Abgerufen am 28.01.2025 unter: <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/seltene-erkrankungen/abschaffung-orphan-drug-regelung-amnog.html>.

- **Beispiel Mukoviszidose:** Obwohl es mittlerweile Medikamente gibt, die den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen, sind diese nur für bestimmte genetische Mutationen geeignet. Viele Patientinnen und Patienten bleiben weiterhin ohne wirksame Therapie<sup>4</sup>.
- **Beispiel neuromuskuläre Erkrankungen:** Bei diesen Erkrankungen können viele Therapien lediglich das Fortschreiten verlangsamen, eine Heilung oder vollständige Symptombeseitigung bleibt jedoch oft unerreichbar<sup>5</sup>.
- **Beispiel Onkologie:** Bei onkologischen Erkrankungen bilden Tumoren immer wieder Resistenzen und es kommt zum Progress der Erkrankung. Dann bedarf es neuer Therapien, um Patienten weiterhin erfolgreich behandeln zu können. Deshalb ist bei onkologischen Erkrankungen sehr selten mit einer Therapie der medizinische Bedarf gedeckt.

Jede neue, wirksame Therapie hebt den Therapiestandard und verbessert die Versorgung, bedeutet jedoch nicht zwangsläufig, dass alle medizinischen Bedarfe abgedeckt sind. Zudem gibt es erhebliche individuelle Unterschiede im Therapieansprechen, die eine **Vielfalt an Behandlungsoptionen notwendig** machen. Darüber hinaus wäre es dramatisch für die Patientinnen und Patienten sich bei einer Erfolgswahrscheinlichkeit zur Marktzulassung von rund 6% lediglich auf einen Wirkstoffkandidaten im Rahmen eines langwierigen klinischen Studienprogramms zu fokussieren, so wie es das IQWiG postuliert<sup>6</sup>.

Orphan Drugs müssen, um von der europäischen Zulassungsbehörde den Orphan Drug Status zugesprochen zu bekommen, nachweisen, dass sie im Vergleich zur bestehenden Therapie einen Zusatznutzen („essential benefit“) haben. Damit adressiert nachweislich jedes Orphan Drug einen zuvor ungedeckten Bedarf. Forschende pharmazeutische Unternehmen tragen damit entscheidend zur Verbesserung der Versorgung bei. Dies zeigt, wie wichtig es ist, diese Innovationen angemessen zu würdigen und weiter zu fördern.

---

<sup>4</sup> Mukoviszidose e.V. (2025). *Therapie der Mukoviszidose*. Abgerufen am 28.01.2025 unter: <https://www.muko.info/mukoviszidose/therapie-der-mukoviszidose>.

<sup>5</sup> Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. *Neuromuskuläre Erkrankungen im Überblick*. Abgerufen am 28.01.2025 unter: <https://www.dgm.org/muskelerkrankungen>.

<sup>6</sup> Wong, Siah, Lo (2019). *Estimation of clinical trial success rates and related parameters*. Abgerufen am 04.02.2025 unter: <https://academic.oup.com/biostatistics/article/20/2/273/4817524>.