

# Absenkung der „Orphan-Drug-Umsatzgrenze“ ungerechtfertigt

## Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Therapie Seltene Erkrankungen

Wie schon bei ihrer Einführung wird die Orphan-Drug-Regelung des AMNOG seit einigen Wochen erneut mit Argumenten kritisiert, die einer sachlichen Nachprüfung nicht standhalten: „Hersteller nutzen die Orphan-Drug-Regelung dazu aus, das AMNOG zu umgehen. Dazu verkleinern sie artifiziell Indikationen („Orphanisierung“), um sich so der frühen Nutzenbewertung des AMNOG zu entziehen. Diese Umgehungsstrategie hat zur Folge, dass inzwischen 30 Prozent aller Zulassungen Orphan Drugs sind.“ Dieser Argumentation fehlt jedoch die sachliche Basis:

- 1. AMNOG-Umgehung sachlich unmöglich:** Eine Umgehung des AMNOG durch die vermehrte Entwicklung von Orphan Drugs ist deshalb nicht möglich, weil eine vergleichbare frühe Nutzenbewertung durch die EMA Voraussetzung für die Erteilung des Orphan-Drug-Status ist. Zudem muss jede neue Indikation erneut eine EMA-Nutzenbewertung durchlaufen.
- 2. AMNOG-Umgehung zeitlich unmöglich:** Zum Entscheidungszeitpunkt der Entwicklungsprojekte, die heute als Orphan Drug zugelassen werden, war noch nicht abzusehen, dass es das AMNOG geben könnte.
- 3. AMNOG-Umgehung rechtlich unmöglich:** Der Hersteller kann den Orphan-Drug-Status nicht selbst bestimmen und damit auch nicht manipulieren. Ein spezialisiertes Komitee bei der europäischen Zulassungsbehörde entscheidet über den Orphan-Drug-Status eines Präparates.
- 4. AMNOG-Umgehung empirisch nicht belegt:** Der These der AMNOG-Umgehung fehlt die empirische Evidenz. Voraussetzung für ein Ausnutzen wäre ein künstliches „Slicing“ von Indikationen. Bis heute haben Kritiker weder eine nachprüfbare Liste von Orphan Drugs noch auch nur ein einziges überzeugendes Beispiel für ihre These vorgelegt. Zudem wurden 2011 und 2012 zusammen neun Arzneimittel für seltene Erkrankungen zugelassen, ohne eine Orphan-Drug-Ausweisung beantragt oder erhalten zu haben.
- 5. Orphan-Drug-Quote wird überhöht dargestellt:** Bis Mitte Februar gab es 51 AMNOG-Verfahren. Von diesen betrafen bislang 6 (12%) Orphan Drugs.
- 6. Orphanisierungs-These ist betriebswirtschaftlich nicht überzeugend:** Das künstliche Verkleinern einer Indikation allein zur vermeintlichen Umgehung der frühen Nutzenbewertung des AMNOG bedeutet für den Hersteller die Verkleinerung seines Absatzmarktes – und zwar nicht nur in Deutschland, sondern europa- bzw. weltweit. Viele Orphan Drugs haben nur eine Indikation und in vielen Fällen gibt es keine Möglichkeit der Indikationserweiterung. Bei denjenigen Orphan Drugs, bei denen eine Indikationserweiterung möglich wird, ist eine umfangreiche und risikoreiche Forschung und Entwicklung erforderlich. Anschließend erfolgt eine europäische Bewertung der Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit mit anschließender EU-Zulassung. Zusätzlich erfolgt eine erneute Nutzenbewertung infolge der Orphan-Drug-Ausweisung. Zudem muss der Preis in Deutschland sowie weiteren Ländern erneut verhandelt werden.

Trotzdem wird aus der nicht belegbaren These einer angeblichen Umgehung des AMNOG durch eine „Orphanisierung von Indikationen“ politisch der Vorschlag abgeleitet, die Orphan-Drug-Regelung im AMNOG dahingehend zu reformieren, die 50 Mio. € Grenze, ab der auch Orphan Drugs ein vollständiges Dossier einreichen müssen, auf z.B. 30 Mio. € abzusenken. Dieser oder ähnlichen Vorschlägen fehlt jedoch eine überzeugende Rationale:

- 1. Kein Handlungsbedarf:** Die These der Umgehung des AMNOG durch eine intendierte „Orphanisierung“ der Zulassungen ist nicht belegbar und betriebswirtschaftlich nicht überzeugend. Daher besteht kein Handlungsbedarf.
- 2. Absenkung der Umsatzschwelle schwächt Anreize zur Entwicklung von Orphan Drugs:** Da es zu mehr Doppelbewertungen kommt, erhöht sich für den pharmazeutischen Unternehmer das wirtschaftliche Risiko, anreizkompatible Preise erzielen zu können.
- 3. Absenkung der Umsatzschwelle sendet falsches politisches Signal:** Das Signal einer Absenkung der Umsatzschwelle wäre, dass die Regierung nicht möchte, dass Orphan-Drug-Hersteller in Therapien für Patienten mit seltenen Erkrankungen investieren. Das Ziel der Orphan-Drug-Regelung, Anreize zu schaffen, damit Firmen in die kostenträchtige und risikoreiche Forschung investieren, sowie das Ziel der Bundesregierung, im Rahmen des NAMSE die Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen zu verbessern, würden so konterkariert.

# Annex I – EU-Vorgaben zur Orphan-Drug-Ausweisung

## 1.) Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden<sup>1</sup>

### Artikel 3

#### Kriterien für die Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden

(1) Ein Arzneimittel wird als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen, wenn der Investor nachweisen kann, dass

(a) das Arzneimittel für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines Leidens bestimmt ist, das lebensbedrohend ist oder eine chronische Invalidität nach sich zieht und von dem zum Zeitpunkt der Antragstellung in der Gemeinschaft nicht mehr als fünf von zehntausend Personen betroffen sind, oder

das Arzneimittel für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines lebensbedrohenden Leidens, eines zu schwerer Invalidität führenden oder eines schweren und chronischen Leidens in der Gemeinschaft bestimmt ist und dass das Inverkehrbringen des Arzneimittels in der Gemeinschaft ohne Anreize vermutlich nicht genügend Gewinn bringen würde, um die notwendigen Investitionen zu rechtfertigen, und

b) in der Gemeinschaft noch keine zufriedenstellende Methode für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen wurde oder dass das betreffende Arzneimittel — sofern eine solche Methode besteht — für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichem Nutzen sein wird.

### Artikel 5

#### Verfahren der Ausweisung und der Streichung aus dem Register

(12) Ein als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesenes Arzneimittel wird aus dem Gemeinschaftsregister für Arzneimittel für seltene Leiden gestrichen

a) auf Antrag des Investors,

b) wenn vor Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen festgestellt wird, dass die Kriterien des Artikels 3 in Bezug auf dieses Arzneimittel nicht mehr erfüllt sind,

c) am Ende des in Artikel 8 vorgesehenen Zeitraums des Marktexklusivitätsrechts (*Anm.: grundsätzlich 10 Jahre*).

---

<sup>1</sup> Vgl. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

**2.a) EMA/COMP/15893/2009 – Empfehlung über die für eine Orphan Drug Ausweisung erforderlichen Elemente zur Stützung der medizinischen Plausibilität und der Annahme eines erheblichen Nutzens, S. 4<sup>2</sup> (Übersetzung)**

"Die Mitteilung der Kommission über Arzneimittel für seltene Leiden (2003/C 178/2)<sup>3</sup> erkennt in Abschnitt B.1. überdies an, dass der COMP [Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden] auf Grundlage der verfügbaren Daten das im Antrag [auf Orphan Drug Ausweisung] angeführte Leiden ändern kann (z.B. wenn der Ausschuss der Auffassung ist, dass das ausweisungsfähige Leiden weiter zu fassen ist als das im Antrag genannte). Um ein geeignetes Leiden für die Ausweisung [des Orphan Drug Status] zu definieren, muss der COMP die Begründung für die Entwicklung des Arzneimittels für die vorgeschlagene Orphan-Indikation berücksichtigen. Dies ist zwingend erforderlich, um die Unterteilung [„slicing“] häufiger Leiden in ungünstige Untergruppen zu verhindern (z.B. unterschiedliche Stufen eines Leidens wie "metastasierender Krebs"; Untergruppen häufiger Erkrankungen, wobei das Produkt auf die Behandlung des gesamten Krankheitsbildes abzielen würde; die Definition eines Leidens basierend auf der therapeutischen Verwendung des Produkts wie die "Behandlung von Patienten, die nicht auf X ansprechen"). Es ist wichtig, dass sich die Sponsoren bei den Vorbereitungen zum Antrag auf [Orphan-Drug-] Ausweisung dessen bewusst sind, dass dies ein wichtiger Aspekt ist, der vom Ausschuss bewertet wird."

**2.b) EMA/COMP/15893/2009 – Recommendation on elements required to support the medical plausibility and the assumption of significant benefit for an orphan designation, p. 4<sup>4</sup> (Originaltext)**

„The Commission Communication (2003/C 178/2)<sup>5</sup> section B.1, furthermore, recognises that the COMP [Committee for Orphan Medicinal Products] may take into account available data to modify the condition under application (for example, because the Committee considers that the designatable condition is broader than the one under application). To define a suitable condition for designation, the COMP must look at the rationale for development of the medicinal product in the proposed orphan indication. This is imperative to prevent the slicing of common conditions into invalid subsets (e.g. different stages of a condition such as “metastatic cancer”; subgroups of frequent diseases where the product would have interest in the rest of the disease; conditions defined based on the therapeutic use of the product such as “treatment in patients not responding to X”). It is important that sponsors, when preparing designation applications, are aware that this is an important issue that will be reviewed by the Committee.”

---

<sup>2</sup> Vgl. EMA/COMP/15893/2009 Recommendation on elements required to support the medical plausibility and the assumption of significant benefit for an orphan designation

<sup>3</sup> Vgl. Mitteilung der Kommission über Arzneimittel für seltene Leiden (2003/C 178/02)

<sup>4</sup> Vgl. EMA/COMP/15893/2009 Recommendation on elements required to support the medical plausibility and the assumption of significant benefit for an orphan designation

<sup>5</sup> Vgl. Communication from the Commission on Regulation (EC) Ni 141/2000 of the European Parliament and of the Council on orphan medicinal products

# Annex II – Orphan-Drugs in der frühen Nutzenbewertung<sup>6</sup>

Orphan Drugs in der Frühen Nutzenbewertung								Angaben zu Patientenzahlen und Umsatzerwartungen aus den G-BA-Beschlüssen
Wirkstoff	Handelsname	Hersteller	Indikationsgebiet	Bewertung IQWiG / G-BA	Beschluss G-BA	Ergebnis Beschluss G-BA	Prävalenz / Vorkommen in der EU	
Pirfenidon	Esbriet®	InterMune Deutschland GmbH	idiopathische pulmonale Fibrose	IQWiG: kein Zusatznutzen (ZN) belegt	15.03.2012	Zusatznutzen (ZN) durch die Zulassung belegt; Ausmaß: nicht quantifizierbar	3 : 10.000 ca. 152.000	ca. 6.000 Patienten 38.473,82 € pro Patient 230.842.920 € gesamt
Tafamidis Meglumine	Vyndaqel®	Pfizer Pharma GmbH	Amyloidose	IQWiG: ZN durch die Zulassung belegt	07.06.2012	ZN durch die Zulassung belegt; Ausmaß: gering	0,1 : 10.000 ca. 4.600	ca. 40 bis 104 Patienten 198.250,36 € pro Patient max. 20.618.037,44 € gesamt
Pasireotid	Signifor®	Novartis Pharma GmbH	Hypophysen-dysfunktion	G-BA: ZN durch die Zulassung belegt	06.12.2012	ZN durch die Zulassung belegt; Ausmaß: gering	0,4 : 10.000 ca. 20.000	ca. 160-360 Patienten 53.552,56 € pro Patient max. 19.278.921,60 € gesamt
Ivacaftor	Kalydeco®	Vertex Pharmaceuticals GmbH	zystische Fibrose	G-BA: ZN durch die Zulassung belegt	07.02.2013	ZN durch die Zulassung belegt; Ausmaß: Patientengr. Kinder (6-11 J.) gering; Patientengr. Jugendliche (ab 12 J.) und Erwachsene beträchtlich	0,7 : 10.000 ca. 35.000	ca. 170 Patienten 289.059,79 € pro Patient 49.140.164,30 € gesamt
Ruxolitinib	Jakavi®	Novartis Pharma GmbH	a) chronische idiopathische Myelofibrose b) Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose	G-BA: Zusatznutzen durch die Zulassung belegt	07.03.2013	ZN durch die Zulassung belegt; Ausmaß: gering	a) 0,3 : 10.000 ca. 15.000 b) weniger als 0,3 : 10.000 weniger als 15.000	bis zu ca. 1.600 Patienten 53.831,78 € pro Patient 86.130.848 € gesamt
Decitabin	Dacogen®	Janssen-Cilag GmbH	myeloische Leukämie	G-BA: ZN durch die Zulassung belegt	Anfang Mai 2013	noch nicht veröffentlicht	weniger als 2 : 10.000 ca. 101.000	
Brentuximab Vedotin	Adcetris®	Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	a) Hodgkin-Lymphome b) anaplastische groß-zellige Lymphome	G-BA: ZN durch die Zulassung belegt	Mitte Mai 2013	noch nicht veröffentlicht	a) 1 : 10.000 ca. 51.000 b) 0,2 : 10.000 ca. 10.000	

BPI-MARIS; Stand: 07.03.2013

Aus den Angaben in den Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)<sup>7</sup> zu den bisher fünf abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren lassen sich die erwarteten Jahresumsätze ablesen (vgl. rechte Spalte oben). Während der erwartete Jahresumsatz von zweien unter 25 Mio Euro und weiteren zweien über 50 Mio Euro liegt, bewegt sich die Umsatzerwartung des G-BA für den Wirkstoff Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose zwischen 25 Mio und 50 Mio Euro.

<sup>6</sup> Die Prävalenz-Angaben der BPI-Tabelle beziehen sich auf die Erkrankung an sich, welche selten (max. 5:10.000) sein muss, damit der Orphan-Drug-Status vergeben wird. Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgestellten Patientenzahlen hingegen liegen häufig darunter, weil diese Orphan Drugs nur für bestimmte Patientengruppen mit diesen seltenen Erkrankungen zugelassen wurden.

<sup>7</sup> Die G-BA-Beschlüsse der Nutzenbewertungsverfahren zu den jeweiligen Wirkstoffen lassen sich auf den Seiten des Gemeinsamen Bundesausschusses abrufen (<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung>).