

AMNOG: Erfolge der Orphan Drug Regelung fortführen

Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Therapie Seltene Erkrankungen (ATSE)

Der Hintergrund

Aufgrund der geringen Zahl an Arzneimitteln für seltene Erkrankungen (sog. Orphan Drugs) – 5 bei bis zu 8.000 bekannten seltenen Erkrankungen – schuf die Europäische Union (EU) mit der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden im Jahr 2000 ein institutionelles Anreizsystem zur Förderung der Forschung und Entwicklung (F&E) von Orphan Drugs. Für die Ausweisung als Orphan Drug und die damit verbundene Förderung wurde ein mehrstufiger, evidenzbasierter Vergabeprozess mit folgenden Kriterien eingeführt:

- Seltenheit: In der EU dürfen nicht mehr als 5 von 10.000 Personen betroffen sein
- Schwere: Die Erkrankung muss lebensbedrohlich sein oder zu chronischer Invalidität führen
- Zusatznutzen: Es handelt sich um das erste Medikament zur Behandlung der seltenen Erkrankung, oder es muss ein erheblicher Nutzen („significant benefit“) gegenüber einer bestehenden Therapie vorliegen

Patienten mit seltenen Erkrankungen sind i.d.R. mit einer Reihe weiterer Herausforderungen konfrontiert:

- erste Symptome treten häufig bereits im Säuglingsalter auf, aufgrund der genetischen Bedingtheit (ca. 80 %);
- fehlendes Wissen bei Ärzten und Patienten führt zu langen Diagnosezeiten;
- adäquate Versorgung bedarf Spezialkenntnissen und interdisziplinärer Expertise;
- deutliche Einschränkungen in der Lebensqualität und sozialen Teilhabe der Patienten durch Schwerbehinderungen als Folge ihrer Erkrankung.

Wie jedes andere zugelassene Arzneimittel weisen Orphan Drugs ein positives Risiko-Nutzen-Verhältnis auf, das von der Zulassungsbehörde geprüft und bestätigt wurde – gleiche Anforderungen hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit¹, auch bei den beschleunigten Zulassungsverfahren der Europäischen Arzneimittelbehörde² (EMA).

Weil es sich bei Orphan Drugs um ein therapeutisches Solitär handelt, oder bestehende Therapien nachweislich unterlegen sind, ist deren Zusatznutzen bereits mit der Designation durch die EMA untersucht und dreimal belegt:

1. bei der Ausweisung als Orphan Drug,
2. bei der Zulassung des Präparats und
3. 5 Jahre danach, wenn das Präparat sich bereits in der Anwendung befindet.

Die folgerichtige Anerkennung des Zusatznutzens durch den deutschen Gesetzgeber im Rahmen der frühen Nutzenbewertung (§ 35a Abs. 1 S. 10 SGB V) bedeutet für Orphan Drugs jedoch nicht, wie vielfach in der öffentlichen Debatte behauptet, eine Ausnahme von der AMNOG-Systematik:

1. Wie dargelegt, ist der Zusatznutzen bereits durch die Ausweisung als Orphan Drug auf europäischer Ebene festgestellt worden.
2. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) auf Grundlage eines eingereichten Dossiers bewertet – die Einordnung als „nicht quantifizierbar“ ist hierbei nicht gleichzusetzen mit einem nicht vorhandenen Zusatznutzen³.
3. Ein Erstattungspreis wird, wie bei allen anderen Präparaten auch, im Anschluss mit dem GKV-Spitzenverband (GKV-SV) verhandelt.

Die Positionen der ATSE

1. Orphan Drugs bedürfen weiterer Förderung – der Anstieg zugelassener Orphan-Medikamente ist ein Erfolg für die Patienten und kein Problem für das Arzneimittelbudget

Damit die mit der EU-Verordnung gesetzten Anreize auch ihren Zweck erfüllen, wurde der Möglichkeit einer missbräuchlichen Nutzung des Orphan Drug-Status von vornherein regulativ ein Riegel vorgeschoben:

- Ist ein Arzneimittel für die Behandlung der Untergruppe einer häufigen bzw. nicht seltenen Erkrankung vorgesehen, kann es nicht als Orphan Drug eingestuft werden.
- Jede Indikationserweiterung bzw. jedes neue Anwendungsgebiet eines Orphan Drugs bedingt parallel zur Zulassung einen neuen, eigenständigen Designationsprozess.

Die seit Inkrafttreten der EU-Verordnung gestiegene Zahl an Orphan Drugs ist daher keineswegs Zeichen einer „Orphanisierung“, unter welcher Kritiker die unrechtmäßige Nutzung des geschaffenen Anreizsystems verstehen. Diese Entwicklung ist im Gegenteil als Erfolg der Orphan Drug-Verordnung und der damit etablierten Strukturen zu werten – ganz im Sinne des breiten politischen und gesellschaftlichen Konsens, der ihnen zugrunde liegt.

ATSE-Position

Angesichts des weiterhin äußerst hohen Bedarfs an neuen Therapien für seltene Erkrankungen („medical need“) – aktuell sind gerade einmal 116 Orphan Drugs für die Behandlung der Betroffenen auf dem deutschen Markt verfügbar, und das bei bis zu 8.000 bekannten seltenen Erkrankungen – plädiert die ATSE für eine Diskussion, wie sich die positive Entwicklung des letzten Jahrzehnts weiter dynamisieren lässt. Patienten mit seltenen Erkrankungen, die noch ohne adäquate Therapiemöglichkeiten sind, sollten ebenso in Zukunft eine Chance erhalten, dass auch für sie Orphan Drugs entwickelt werden können.

2. Doppelstrukturen ohne Mehrwert vermeiden – den durch die EMA bereits belegten Zusatznutzen von Orphan Drugs in Frage zu stellen, schafft unnötige Mehrfach-Regulierung

Orphan Drugs einer vollständigen Nutzenbewertung zu unterziehen, bedeutet nicht die Schließung einer vermeintlichen Prüflücke, sondern Mehraufwand ohne Mehrwert:

- Mehraufwand für die pharmazeutischen Unternehmen, die ein vollständiges neues Dossier einreichen müssen, weil sich die Anforderungen der Datenaufbereitung zwischen EMA und G-BA meist unterscheiden. Diese Kosten aufgrund von Mehrfachregulierung sind zu vermeiden.
- Keinen Mehrwert für das Gesundheitssystem, da die Frage des Zusatznutzens auf Grundlage von wissenschaftlichen Methoden bereits durch die EMA geklärt wurde. Eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens durch den G-BA, wie sie derzeit bei Orphan Drugs erfolgt, als Grundlage für den zu verhandelnden Erstattungspreis, ist nachvollziehbar.

Darüber hinaus sprechen zwei weitere Punkte gegen eine vollständige Nutzenbewertung für Orphan Drugs:

- Der Verweis auf ein angeblich geringeres Sicherheitsniveau ist nicht nachvollziehbar, findet dabei doch eine unsachgemäße Vermengung der Regulierungs-Ebenen statt: Die Prüfung der Sicherheit und Wirksamkeit fällt in den Aufgabenbereich der Zulassungsbehörden⁴, während der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens zum Zweck einer wirtschaftlichen Preisgestaltung bewertet.
- Die Bewertung des Zusatznutzens bei Orphan Drugs durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ist problematisch, da dessen Bewertungsinstrumente bzw. seine Evidenzanforderungen für weit verbreitete Erkrankungen ausgelegt sind und nicht die Besonderheiten klinischer Studien im Bereich seltener Erkrankungen⁵ berücksichtigen⁶. Dieser Problematik ist sich offensichtlich auch der G-BA bewusst, denn das IQWiG wurde seit seiner vielfach kritisierten ersten Nutzenbewertung eines Orphan Drugs (Pirfenidon, 15.03.2012), damit nicht mehr beauftragt.

ATSE-Position

Die ATSE setzt sich für den Erhalt der bewährten AMNOG-Regelungen für Orphan Drugs ein. Eine vollständige Nutzenbewertung bzw. Bewertungskompetenzen für das IQWiG bzgl. klinischer Studien ist in diesem Zusammenhang klar abzulehnen.

3. Eine späte Nutzenbewertung von Orphan Drugs gefährdet die Arzneimittelversorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen

Der Forderung nach einer erneuten bzw. späten Nutzenbewertung für Orphan Drugs fehlt aus Sicht der ATSE zum einen die Grundlage, zum anderen gefährdet sie die Arzneimittelversorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen:

- Eine späte Nutzenbewertung mittels Mehrfachprüfung durch die EMA existiert bereits auf europäischer Ebene – alle Orphan Drug-Kriterien einschließlich des Zusatznutzens werden 5 Jahre nach Markteintritt erneut geprüft.
- Nach Markteinführung verschärfen sich die Machbarkeitsgrenzen bei der Evidenzgenerierung nach AMNOG-Vorgabe.⁷ Register zur Sammlung von Anwendungsdaten sind möglich – werden bereits im Rahmen beschleunigter EMA-Zulassungsverfahren aufgesetzt – entsprechen jedoch nicht den Evidenzansprüchen des AMNOG-Verfahrens, die im Falle einer späten Nutzenbewertung zum Tragen kämen.
- Die drohende Aberkennung des Zusatznutzens von Orphan Drugs aufgrund dieser Divergenz könnte zu Marktrückzügen in einem Versorgungsbereich führen, der durch Patienten mit schweren und lebensbedrohlichen Erkrankungen sowie einem hohen Bedarf an neuen Therapien geprägt ist.
- Um nachträgliche Preisanpassung vorzunehmen, ist die späte Nutzenbewertung nicht nötig, da die Verhandlungspartner schon heute Erstattungspreise in vorgegebenen Abständen neu verhandeln können.

ATSE-Position

Die ATSE spricht sich deutlich gegen die Einführung einer späten Nutzenbewertung für Orphan Drugs aus.

4. Entwicklung von Orphan Drugs benötigt eine innovationsfördernde Vergütung – keine Gefährdung durch kurzfristige Sparmaßnahmen

Der anerkannte Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt gemäß SGB V bis zu einer jährlichen Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro.⁸ Grundsätzlich fehlt ein kausaler Zusammenhang zwischen dem wirtschaftlichen Erfolg eines Medikaments und seinem Patientennutzen, weshalb diese Regelung als politischer Kompromiss einzuordnen ist. Wirtschaftlich erfolgreiche Orphan Drugs sind unabdingbar, um die Erforschung und Entwicklung neuer Therapien zu finanzieren und damit auch Grundvoraussetzung für die Funktionalität des geschaffenen Anreizsystems, denn ohne Innovationen gibt es für Patienten mit seltenen Erkrankungen keinen Therapiefortschritt. Bei der erneuten Nutzenbewertung ergibt sich darüber hinaus nach Überschreiten der Umsatzschwelle aus der Doppelfunktion des GKV-SV – zugleich stimmberechtigte Bank im G-BA und Verhandlungspartner der Hersteller bei den Erstattungspreisen – eine asymmetrische Verhandlungsposition.⁹

Bei Orphan Drugs bedürfen Maßnahmen zur Kostendämpfung einer gesonderten Bewertung:

- Vor dem Hintergrund, dass zur Steigerung der Zahl an Medikamenten für seltene Erkrankungen mit der EU-Verordnung erst ein Nischenmarkt geschaffen werden musste, handelt es sich insgesamt um ein ökonomisch anfälliges Konstrukt.
- In diesem Bereich sind viele kleine und mittlere forschende biopharmazeutische Unternehmen tätig, die sich hauptsächlich über Wagniskapital finanzieren, weshalb Effekte von Maßnahmen zur Dämpfung der Arzneimittelkosten deutlich gravierender ausfallen.
- Das kurzfristige Einsparpotential ist angesichts eines Anteils von nur 0,6 der GKV-Ausgaben und 4 % an den gesamten Arzneimittelausgaben (2015) überschaubar. Spürbar werden solche Einsparungen dann mittelfristig, wenn die Ausgaben für F&E-Projekte im Bereich der seltenen Erkrankungen zurückgefahren werden. Dies sollte angesichts des hohen Bedarfs an neuen Therapien nach Ansicht der ATSE nicht Ziel der Gesundheitspolitik sein.

ATSE-Position

Aus Sicht der ATSE ist es notwendig, bei künftigen Sparmaßnahmen den Bereich der Arzneimittel für seltene Erkrankungen besonders zu berücksichtigen und ggf. spezielle Regelungen zu schaffen – wie dies beim AMNOG der Fall war. Nur eine adäquate Erstattung neuer Orphan Drugs stellt sicher, dass auch in Zukunft Anreize bestehen, die notwendigen F&E-Investitionen zu tätigen.

Annex

1. In der Verordnung (EG) 141/2000 heißt es entsprechend: „Patienten mit solchen Leiden haben denselben Anspruch auf Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Arzneimitteln wie andere Patienten. Arzneimittel für seltene Leiden sollten daher dem normalen Bewertungsverfahren unterliegen.“ Dass Orphan Drugs die gleichen Zulassungskriterien erfüllen müssen wie alle anderen Arzneimittel, ist in der Richtlinie 2001/83/EG geregelt.
2. Der EMA stehen verschiedenen Instrumente zur Verfügung, um bei Bedarf Patienten den benötigten frühzeitigen und sicheren Zugang zu innovativen Therapien zu ermöglichen: Die „Early access“-Programme: Beschleunigte Zulassung („accelerated assessment“), Bedingte Zulassung („conditional approval“), Anwendung bei Härtefällen („compassionate use“) Das „adaptive pathways“-Projekt ,Die Zulassung unter besonderen Umständen („approval under exceptional circumstances“) und PRIME-Projekt
3. Ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen bedeutet, wie in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (§ 5 Abs. 7 Nr. 4) festgelegt, dass ein Zusatznutzen vorliegt, aber dessen Ausmaß auf Grundlage der vorhandenen Evidenz nicht zu bestimmen ist.
4. Die EMA auf europäischer Ebene sowie das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) auf nationaler Ebene
5. Klinischen Studien zu seltenen Erkrankungen sind meistens Grenzen der Machbarkeit gesetzt: Geringe Studienteilnehmerzahlen, (Patienten-)Druck auf schnelle Markteinführung häufig lebensrettender Therapien („Evidence vs. Access Trade Off“), oftmals keine validierten Endpunkte und erschwerte Planung der Studien, da die Erkrankungen bzw. ihr Verlauf („natural history“) bisher nicht ausreichend erforscht sind. Hinzu kommt eine ethisch oft nicht vertretbare Verblindung und Randomisierung der Studienteilnehmer beziehungsweise die Auflösung der Kontrollgruppen („Cross-Over“) nach hinreichendem Wirksamkeitsbeleg. Auch setzt die Freiwilligkeit der Studienteilnahme den Designs der Studien enge Grenzen.
6. Die Berücksichtigung solcher Besonderheiten ist in § 5 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) gefordert und findet auch in der Prüfpraxis der EMA Anerkennung.
7. Das Aufsetzen einer Kontrollgruppe ohne wirksame Therapieoption ist meist ethisch nicht mehr vertretbar und aufgrund der freiwilligen Teilnahme auch nicht umsetzbar. Dabei müsste Patienten, die an einer lebensbedrohlichen Erkrankung leiden, ein in der Versorgung bereits bewährtes Medikament verweigert werden.
8. Die 50 Millionen Euro entsprechen nicht dem Umsatz des Herstellers, da die Apotheken- und Herstellermargen, die Mehrwertsteuer sowie der gesetzliche Herstellerrabatt noch herausgerechnet werden müssen. Der Anteil des Herstellers beläuft sich demnach i.d.R. auf maximal 37 Millionen Euro.
9. Vertrauliche Informationen aus den Erstattungspreisverhandlungen können durch den GKV-SV im Falle einer erneuten Nutzenbewertung nach Überschreiten der Umsatzgrenze in den Beratungen im G-BA zum Nachteil der Unternehmen verwendet werden.