

Position der Arbeitsgemeinschaft Therapie Seltene Erkrankungen (ATSE) zum Strategiepapier der Bundesregierung zur „Verbesserung der Rahmenbedingungen für den Pharmabereich in Deutschland“

Die Arbeitsgemeinschaft Therapie Seltene Erkrankungen (ATSE) setzt sich für gute Rahmenbedingungen zur Erforschung und Entwicklung (F&E) von Arzneimitteln zur Behandlung von seltenen Erkrankungen, sogenannte Orphan Drugs, ein. Ziel der ATSE ist es, über die Besonderheiten von Orphan Drugs aufzuklären und die Versorgungssituation von Patientinnen und Patienten sowie deren Angehörigen in Deutschland stetig zu verbessern.

Die pharmazeutische Industrie ist ein bedeutender und führender Sektor der deutschen Wirtschaft, dessen Stärke langfristig die Gesundheitsversorgung und den Wirtschaftsstandort maßgeblich beeinflusst. Vor diesem Hintergrund ist es besorgniserregend, dass der pharmazeutische Forschungs- und Entwicklungsstandort Deutschland global, insbesondere aber auch im Vergleich zu anderen europäischen Standorten, durch politische Entscheidungen bzw. den Mangel an innovationspolitischen Initiativen zusehends an Wettbewerbsfähigkeit verliert. Vor diesem Hintergrund begrüßt die ATSE das Engagement der Bundesregierung mit dem Strategiepapier zur „Verbesserung der Rahmenbedingungen für den Pharmabereich in Deutschland“ die Wettbewerbsfähigkeit der Branche zu stärken.

Im Folgenden wird zu ausgewählten Vorhaben aus dem Strategiepapier Stellung bezogen, die direkten Einfluss auf das Innovationsmodell für Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen haben. Damit möchte die ATSE einen aktiven Beitrag für eine erfolgreiche Umsetzung der Pharmastrategie und das Erreichen der damit verfolgten Ziele der Bundesregierung leisten.

Mangelhafte Änderungen am AMNOG als Gefahr für Orphan Drugs *(Strategiepapier, Vorhabensbereich 7)*

Zwar bestanden in den vergangenen Jahren hinsichtlich des Marktzugangs, der Erstattung, der Nutzenbewertung sowie der Preisbildung von neuen Arzneimitteln einigermaßen stabile Rahmenbedingungen in Deutschland. Allerdings zeigte sich bereits in den letzten Jahren, dass der Nutzenbewertungsprozess des Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetzes (AMNOG) dem medizinischen Fortschritt zunehmend nicht mehr gewachsen ist. Die vielfältigen Bemühungen der forschenden Pharmaindustrie haben in den letzten Jahren erfreulicherweise zu mehr Zulassungen von Orphan Drugs geführt. Durch die Zunahme an Orphan Drugs, Gen- und Zelltherapien und dem Trend zur Präzisionsmedizin, stoßen die klassischen Pfade der Evidenzgenerierung jedoch häufiger an Grenzen. Für solche Therapien braucht es ein offeneres und flexibleres AMNOG. Das Inkrafttreten des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes (GKV-FinStG) Ende 2022 hat das AMNOG jedoch in die genau gegenteilige Richtung verändert. Statt dem notwendigen mehr, gibt es jetzt weniger Flexibilität. Die darin beschlossenen Maßnahmen führen unter anderem dazu, dass die Evidenzbesonderheiten von Orphan Drugs gegenüber „regulären“ Arzneimitteln im AMNOG noch weniger Berücksichtigung finden.

Dies reduziert bereits jetzt die wirtschaftliche Planbarkeit für Unternehmen, die in die langwierige und hochrisikobehaftete Erforschung und Entwicklung von Orphan Drugs investieren. Mittelfristig kann

dies auch dazu führen, dass der Zugang zu neuen, aber auch zu schon im Versorgungsalltag angekommenen Orphan Drugs, behindert wird. Zudem sind die Maßnahmen des GKV-FinStG unverhältnismäßig. Die GKV-Arzneimittelausgaben sind 2022 und 2023 real gesunken. Die Gesetzesbegründung einer „dynamischen Kostenentwicklung“ war daher unzutreffend. Wenn die pharmazeutische Industrie als eine Schlüsselindustrie Deutschlands gesehen wird, ist es entscheidend, stabile und planbare Rahmenbedingungen auch bei der Erstattung zu schaffen, die nicht zu Lasten des Anspruchs auf eine adäquate und am medizinischen Fortschritt ausgerichtete Gesundheitsversorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen gehen. Zwar geht die Bundesregierung mit dem vorgelegten Strategiepapier einen wichtigen ersten Schritt, dennoch sind die darin vorgebrachten Ansätze bei weitem nicht ausreichend, um den sehr besonderen Anforderungen bei Orphan Drugs gerecht zu werden.

Evaluation der AMNOG-Reformen durch das GKV-FinStG

Beim AMNOG-Verfahren handelt es sich um einen mindestens einjährigen Prozess. Von der Dossier-Einreichung bis zum vereinbarten Erstattungsbetrag bzw. (ggf. notwendigen) Schiedsstellenentscheidung vergehen formal 12-15 Monate. In der Praxis verlängert sich dieser Zeitrahmen regelmäßig. Mit Blick auf die vergangenen Monate zeigt sich, dass seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG fast kein Arzneimittel den vollständigen Prozess durchlaufen hat. Nur wenige Orphan Drugs haben einen Nutzenbewertungsbeschluss unter der neuen Rechtslage erhalten.

Wie im Evaluationsbericht des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) bereits dargestellt, greift der Evaluationszeitraum zu kurz für eine abschließende Bewertung, insbesondere im Hinblick auf die Absenkung der Umsatzschwelle für Orphan Drugs von 50 auf 30 Millionen Euro ([Bundestag 2024](#)). Die ATSE fordert daher, dass das BMG die Folgen des GKV-FinStG auf den AMNOG-Prozess auch in Zukunft weiter aufmerksam beobachtet. Die angekündigte Fortführung „in Form einer externen Evaluation“ in 2024 kann dabei nur ein erster Schritt sein und sollte unbedingt unter Beteiligung der betroffenen Stakeholder, insbesondere auch von Patientenvertretungen und der pharmazeutischen Industrie, umgesetzt werden. Zudem betrifft die Gesetzesänderung insbesondere Entscheidungen der Arzneimittelhersteller, zukünftig in die F&E von Orphan Drugs zu investieren. Auswirkungen des GKV-FinStG auf diese Entscheidungen können zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abschließend und nur im Dialog mit Arzneimittelherstellern bewertet werden.

Bereits heute gibt es Indizien dafür, dass das GKV-FinStG im Zusammenspiel mit der unflexiblen AMNOG-Methodik für viele Orphan Drugs zu Problemen führt, die einen verspäteten oder ausbleibenden Zugang bedeuten könnten. Ein drastisches Beispiel dafür sind zwei CAR-T-Zelltherapien, die zwar vielversprechende Heilungschancen für einige Krebspatientinnen und -patienten bieten, die aufgrund der vom G-BA an die Evidenzgenerierung angelegten methodischen Ansprüche jedoch den Zusatznutzen abgesprochen bekommen haben.¹ Ebenso ist eine Therapie für die seltene Erkrankung der Generalisierten Pustulösen Psoriasis, mit ähnlichen Herausforderungen konfrontiert. Zwar ist die Therapie für eine seltene Erkrankung indiziert, hält aber keinen Orphan Drug Status. Daher wurde die Therapie im AMNOG-Verfahren wie ein „reguläres“ Arzneimittel für verbreitete Indikationen behandelt. In der Folge kam der G-BA zum Ergebnis – kein Zusatznutzen. Das Präparat wurde vom Hersteller vom Markt genommen ([Ärzteblatt 2023](#)). Diese Fälle verdeutlichen die ernsthafte

¹ Tatsächlich sind beide Therapien ein Beispiel dafür, dass das AMNOG derzeit ethische Grenzen der Datengenerierung nicht akzeptieren möchte und nicht bereit ist die Bewertungsmethodik diesen Beschränkungen anzupassen. Unzureichend sind hier nicht die Studiendaten, sondern die Bewertungsmethodik.

Problematik eines starren Nutzenbewertungssystems in Deutschland, das den Zugang zu innovativen Therapien für seltenen Erkrankungen mit als auch ohne Orphan Drug Status behindert und die Versorgung betroffener Patientinnen und Patienten gefährdet (für weitere Informationen, siehe Anhang).

Speziell für Orphan Drugs bedarf es einer Rückkehr zur Umsatzgrenze von 50 Mio. €. Grundsätzlich ist eine Flexibilisierung der AMNOG-Methodik notwendig, um besonderen Therapiesituationen gerecht zu werden. Es sollte aus Sicht der ATSE nicht gewartet werden, bis die negativen Folgen unübersehbar eingetreten und empirisch leicht nachweisbar sind. Die hier aufgezeigten Beispiele zeigen ausreichend, welche Folgen das innovationsfeindliche GKV-FinStG und das reformbedürftige AMNOG hat. Mit dem Konzept AMNOG 2025 des vfa liegt eine Blaupause für eine innovationsfreundliche Reform des AMNOG vor ([vfa 2023](#)).

Sachgerechte Berechnung mit Nettoumsatzschwelle

Darüber hinaus sollte fortan die Umsatzschwelle für Orphan Drugs nicht mehr am Apothekenverkaufspreis gemessen werden. Dieser enthält mit Mehrwertsteuer und Handelszuschlägen Preiselemente, welche nicht im Regelungskreis zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen liegen. Auch in der Berechnung der Umsatzschwelle im stationären Bereich wird fälschlicherweise die Umsatzsteuer angesetzt, obwohl Arzneimittel, die vom Arzt im Rahmen der Behandlung abgegeben werden, steuerfrei sind. Um Änderungen in diesen Preiselementen neutral zu gestalten sowie gesetzliche und freiwillige Rabatte des pharmazeutischen Unternehmens an die gesetzlichen Krankenkassen zu berücksichtigen, sollte in Zukunft der Nettoumsatz des pharmazeutischen Unternehmers innerhalb der GKV maßgeblich sein für die Umsatzschwelle.

Absenkung des Herstellerabschlags

Die Absenkung des Herstellerrabatts von 16% auf 7% in 2014 zeigte nicht nur eine erhebliche Entlastung für pharmazeutische Unternehmen. Auch volkswirtschaftlich war diese Maßnahme positiv, denn die Erhöhung des Herstellerrabatts um 1€ verursacht 2-3€ volkswirtschaftliche Einkommensverluste und Minderinvestitionen². Um langfristig Investitionsanreize für Orphan Drugs zu steigern und die Patientenversorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen weiter zu verbessern, schlägt die ATSE vor, Orphan Drugs von der Abführung des Herstellerabschlags grundsätzlich auszunehmen.

Notwendigkeit regulatorischer Anreize auch auf europäischer Ebene

(Strategiepapier, Vorhabenbereich 5)

Die ATSE begrüßt die Initiative der Bundesregierung attraktive Rahmenbedingungen für F&E in der EU zu schaffen und einen guten Zugang für Patientinnen und Patienten zu neuen Arzneimitteln zu gewährleisten. Dabei sollte allerdings beachtet werden, dass mit dem aktuellen Kommissionsentwurf zur EU Pharmaceutical Legislation vom 26. April 2023 eine adäquate Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen nicht sichergestellt werden kann. Trotz vieler guter Ansätze sorgt ein Teil der Regelungen nicht für positive Impulse bei der F&E von Orphan Drugs, sondern droht vielmehr das

² Dr. Schneider M. (2022). Gesamtwirtschaftliche und gesundheitswirtschaftliche Auswirkungen der Rabatte auf pharmazeutische Produkte – Gutachten für die Pharmainitiative Bayern. Aufgerufen am 25.01.2024 via https://www.pharmainitiative-bayern.de/wp-content/uploads/sites/5/2022/03/basys_gutachten_rabatte_23feb2022.pdf

Potential zu beschränken (siehe [Position der ATSE zur EU Pharmaceutical Legislation](#)). Die ATSE unterstützt die Haltung der Bundesregierung, die einer Verkürzung des Unterlagenschutzes kritisch gegenübersteht.

Aus Sicht der ATSE sollte die Bundesregierung die Ablehnung der Verkürzung des Unterlagenschutzes auch auf die von der EU-Kommission vorgeschlagene Verkürzung der Marktexklusivität für Orphan Drugs ausdehnen. Die Folgen der geplanten Verkürzung der Marktexklusivität wirken im Bereich der Orphan Drugs analog der Verkürzung des Unterlagenschutzes für den Gesamtmarkt. Sie schwächt den Schutz geistigen Eigentums im Bereich der Arzneimittel für seltene Erkrankungen und vermindert so die Anreize in die Forschung und Entwicklung von Orphan Drug zu investieren. Die europäische Orphan Drug Gesetzgebung war für die Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen ein großer Erfolg. Dennoch bleibt noch viel zu tun. Nach wie vor fehlen für rund 90 Prozent der seltenen Erkrankungen Therapien. Es gibt daher keinen Grund, hier die Anreize zu reduzieren.

Fazit

Das vorliegende Strategiepapier der Bundesregierung zur „Verbesserung der Rahmenbedingungen für den Pharmabereich in Deutschland“ weist bereits viele gute Ansätze auf. Allerdings wurde das Thema „Orphan Drugs“ aus Sicht der ATSE in der Strategie noch nicht ausreichend verankert. Hier bedarf es spezifischer Maßnahmen, die den Besonderheiten dieser Therapien - gerade in Erstattungsfragen und Fragen des Schutzes des geistigen Eigentums - gerecht werden. Des Weiteren sind die kleinen Patientenzahlen und die methodischen Herausforderungen zu berücksichtigen. Es braucht diese spezifischen Maßnahmen, damit die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen weiter verbessert werden kann und Innovationen bei diesen auch ankommen.

Ziel dieses Positionspapiers ist es, die Diskussion, um die adäquate Berücksichtigung von Orphan Drugs in der Pharmastrategie der Bundesregierung mit konkreten Vorschlägen zu beleben. Die ATSE bietet sich als Gesprächspartnerin an, um den komplexen Herausforderungen der Stärkung des Pharmastandorts Deutschland zu begegnen und die Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen auch in Zukunft sicherzustellen.

Kontakt

ATSE-Sekretariat
RPP Deutschland GmbH
Dorotheenstraße 37, 10117 Berlin
seltene-erkrankungen@atse.de
+49 (0) 30 84 71 20 420

Anhang

Die nachfolgenden zwei Beispiele zeigen, dass das GKV-FinStG im Zusammenspiel mit der unflexiblen AMNOG-Methodik Hersteller von Orphan Drugs zum Marktrückgang zwingen könnten:

CAR-T-Zelltherapien, die heute i.d.R. Orphan Drugs sind oder bei seltenen Erkrankungen zum Einsatz kommen, stellen eine Durchbruchinnovation dar, die die Hoffnung geben in manchen Indikationen die Krebserkrankung eines Teils der Patienten, die sonst i.d.R. nach wenigen Monaten verstorben wären, zu heilen. Dennoch wurden der Zusatznutzen der CAR-T-Zelltherapien BREYANZI® (Lisocabtagen maraleucel) und YESCARTA® (Axicabtagen-Ciloleucel) in einigen Indikationen³ als nicht belegt eingeschätzt. Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studien seien nach Auffassung des G-BA für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichten. Die vorgelegten indirekten Vergleiche seien aufgrund einer fehlenden Vergleichbarkeit der jeweiligen Patientenpopulationen, sowie durch relevante Unterschiede zwischen den Studiendesigns der Studien zu den CAR-T-Zelltherapien mit erheblichen Unsicherheiten behaftet und nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Dem gegenüber äußerte sich Prof. Glaß von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG-HSZT) und Chefarzt der Klinik für Hämatologie und Stammzellentransplantation am Helios Klinikum Berlin-Buch in der AMNOG-Anhörung zu einem der hier beispielhaft genannten Produkte wie folgt: *„Komparative Studien mit CAR-T-Zell-Therapien [...] und den klassischen Immun-Chemotherapien wird es auch in Zukunft nicht geben, weil solche Studien von keiner Ethikkommission akzeptiert werden würden. Sie können kurative Therapien mit einem Potenzial von 30 bis 40 Prozent Langzeitüberleben nicht in Beziehung zu Therapien setzen, bei denen bisher eben kein Langzeitüberleben darstellbar war, weder in Real-World-Analysen noch in Studien [...]. Man muss sich bei dieser Fragestellung mit dem an Evidenz begnügen, was jetzt zur Verfügung steht.“* Da die Produktionskosten von CAR-T-Zelltherapien erheblich sind, besteht hier die Gefahr, dass aufgrund der negativen G-BA Bewertung Erstattungsbeiträge zustande kommen, die einen Verbleib am Markt unmöglich machen.

Ein weiteres Beispiel für die möglichen Folgen des GKV-FinStG auf Orphan Drugs ist Spevimab (Spevigo®). Dies ist die erste zielgerichtete zugelassene Therapie zur Behandlung von akuten Verschlechterungen der Generalisierten Pustulösen Psoriasis (GPP) - einer systemischen, potenziell lebensbedrohlichen, seltenen Hauterkrankung. International wurde Spevigo® mehrfach als besondere Innovation ausgezeichnet, ist u.a. in den USA, China und Europa zugelassen und stellt für die betroffenen Patientinnen und Patienten einen bedeutenden Therapiedurchbruch dar. In seinem Beschluss zur Nutzenbewertung am 20.7.2023 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für Spevigo® keinen Zusatznutzen anerkannt. Hintergrund ist, dass Spevigo® zwar für eine schwere seltene Erkrankung zum Einsatz kommt, aber nicht über den Orphan Drug Status verfügt. Das Beispiel stellt dar, was auch Herstellern passieren kann, deren Orphan Drug die 30 Mio. € Grenze überschreitet. Als Konsequenz dieser Entscheidung hat der Hersteller sich entschieden, Spevigo® vom deutschen Markt zu nehmen. Die Entscheidung des G-BA gegen Spevigo® ist aus Sicht des Herstellers ein weiterer Beleg dafür, dass sich der starre Nutzenbewertungsprozess in Deutschland nicht am Patientenbedarf orientiert. Das System verhindert den Zugang zu innovativen, hochwirksamen Therapien und

³ Hier einschlägige Indikationen von BREYANZI®: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B, nach ≥ 2 Vortherapien; BREYANZI wird für seltene Erkrankungen eingesetzt, es hat jedoch nicht den Orphan Drug Status. Und von YESCARTA®: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom, nach mind. 2 Vortherapien; YESCARTA hat die 30 Mio. € Umsatzgrenze überschritten.

gefährdet die Versorgung der Patienten hierzulande. Das Nutzenbewertungssystem müsse, so das Unternehmen weiter, dringend geändert werden. Vor allem für neuartige Therapien und im Bereich seltener Erkrankungen bräuchten im Nutzenbewertungsprozess mehr Spielraum und Flexibilität, damit es nicht zur kategorischen Ablehnung verfügbarer Evidenz kommt. Dieser Bewertung kann sich die ATSE nur anschließen.