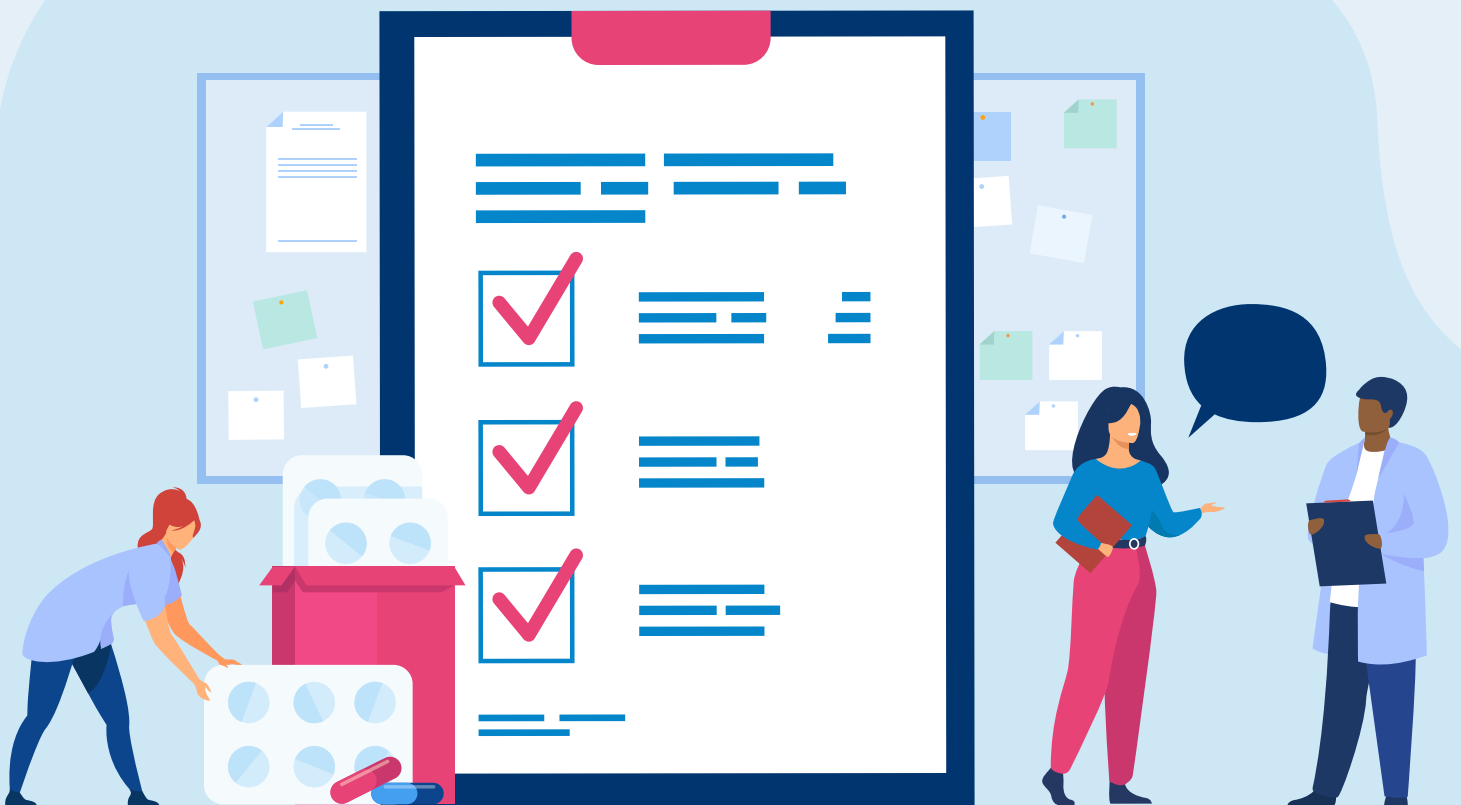


# Orphan Drugs –

Chancen und Handlungsfelder zur Stärkung regulatorischer Rahmenbedingungen in Deutschland und Europa



# Inhalt

## VORWORT

Gemeinsam für eine Verbesserung der Arzneimittelversorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen — 3

## IPSEN PHARMA

Innovation for Patient Care — 4

## SELTENE UND ULTRA-SELTENE ERKRANKUNGEN

Daten und Fakten — 5

## ORPHAN DRUGS

Ein herausforderndes Innovationsmodell mit Bedarf an politischer Rückendeckung — 6

## POLITISCHE HANDLUNGSEMPFEHLUNGEN

I. Erfolge der europäischen Orphan Drug Verordnung fortführen: Erhalt eines wirksamen und planbaren Anreizsystems — 8

II. Das EU-HTA-Verfahren sollte die Weichen dafür stellen, den Zugang zu innovativen Orphan Drugs europaweit zu verbessern — 10

III. Zeit für ein modernisiertes AMNOG-Verfahren, das die Evidenzbesonderheiten von Orphan Drugs verstärkt berücksichtigt — 12

IV. Innovationspotentiale der Digitalisierung für Menschen mit seltenen Erkrankungen nutzen – Zugang zu Gesundheitsdaten für pharmazeutische F&E gewährleisten — 14

IMPRESSUM — 16

# Gemeinsam für eine Verbesserung der Arzneimittelversorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen

Als global agierendes, spezialisiertes biopharmazeutisches Unternehmen sehen wir bei Ipsen es als unsere Aufgabe an, zu einer deutlichen Verbesserung der Gesundheit und Lebensqualität von Patient\*innen weltweit beizutragen. Daher widmen wir uns der Erforschung, Entwicklung und dem Vertrieb von Therapien zur Behandlung von seltenen und ultra-seltenen Erkrankungen, sogenannten Orphan und Ultra Orphan Diseases. Dies sind schwerwiegende Krankheiten, die qua Definition jeweils nur wenige Patient\*innen betreffen, mit denen insgesamt aber eine maßgebliche Personenzahl täglich leben muss. So sind aktuell etwa 30 Millionen Menschen in Europa und rund 400 Millionen Menschen weltweit von den rund 8.000 bekannten seltenen Erkrankungen betroffen. Allein in Deutschland leben rund vier Millionen Menschen und damit 5 Prozent der Gesamtbevölkerung mit einer seltenen Erkrankung.<sup>1</sup>

Aufgrund der oftmals komplexen Krankheitsbilder hat der Deutsche Ethikrat 2018 zurecht festgestellt, dass Menschen mit seltenen Erkrankungen eine hohe gesamtgesellschaftliche und besondere Relevanz zukommt.<sup>2</sup> Doch trotz des enormen Bedarfs an effektiven Behandlungsmöglichkeiten, stellt die Erforschung und Entwicklung wirksamer Arzneimitteltherapien für seltene und ultra-seltene Erkrankungen, sogenannter Orphan Drugs, unser auf breite Volkskrankheiten ausgerichtetes Gesundheitswesen vor große Herausforderungen.

Zwar erkennen Politik, Behörden und Kostenträger in Deutschland und Europa die Notwendigkeit einer Förderung der Erforschung und Entwicklung neuer Wirkstoffe für Patient\*innen mit seltenen Erkrankungen an. Speziell in den vergangenen Jahren gab es auf europäischer und nationaler Ebene mehrere Initiativen, um die Arzneimittelversorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen zu verbessern. Für forschende pharmazeutische Unternehmen ist es dennoch weiterhin herausfordernd, ein tragfähiges Innovationsmodell für

Orphan Drugs zu entwickeln. In der Folge stehen trotz der Bemühungen Ipsens und anderer Arzneimittelhersteller derzeit für 95 Prozent der seltenen Erkrankungen keine zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen zur Verfügung.<sup>3</sup>

In Anbetracht des enormen ungedeckten medizinischen Bedarfs an wirksamen Arzneimitteln zur Behandlung von seltenen und ultra-seltenen Erkrankungen und der bestehenden Herausforderungen bei der Erforschung und Entwicklung von Orphan Drugs müssen politische Entscheidungsträger\*innen, Kostenträger\*innen, Patient\*innenorganisationen und pharmazeutische Unternehmen verstärkt zusammenarbeiten, um auf Verbesserungen für Betroffene hinzuwirken. Ipsen möchte sich mit den folgenden Empfehlungen aktiv in die Diskussion von Lösungsansätzen einbringen.

Wir wünschen Ihnen eine anregende Lektüre und freuen uns, weiter mit Ihnen im Dialog zu bleiben, um gemeinsam für eine Verbesserung der Arzneimittelversorgung von Patient\*innen mit seltenen und ultra-seltenen Krankheiten einzutreten.

Mit freundlichen Grüßen  
Ihr Ipsen-Team

# Ipsen – Focus. Together. For Patients and Society.

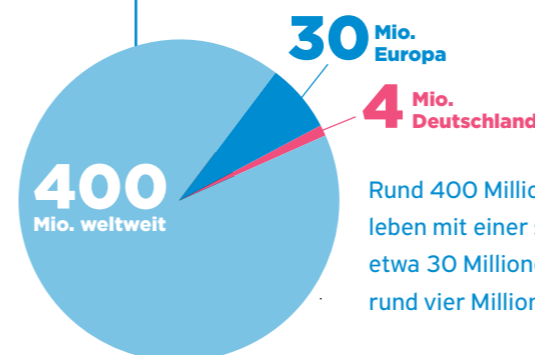
Die Ipsen Pharma GmbH ist die deutsche Tochtergesellschaft der Ipsen Gruppe, ein global agierendes, spezialisiertes Biopharmaunternehmen mit Hauptsitz in Frankreich. Um die Gesundheit und Lebensqualität von Patient\*innen zu verbessern, entwickelt und vertreibt Ipsen mit weltweit über 5.000 Mitarbeiter\*innen, rund 200 davon in Deutschland, transformative therapeutische Lösungen in Bereichen, für die ein nicht gedeckter medizinischer Bedarf besteht. Mit dem Anspruch „Focus. Together. For Patients and Society.“ fokussiert sich das Unternehmen auf Investitionen in innovative Arzneimittel in den Therapiebereichen Onkologie, Neurowissenschaften und seltene Erkrankungen. Der Sitz der Ipsen Pharma GmbH ist in München.

Mehr unter [www.ipsen.com/germany](http://www.ipsen.com/germany).

## Seltene und ultra-seltene Erkrankungen: Daten und Fakten

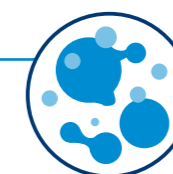


In der Europäischen Union gilt eine Erkrankung als selten, wenn nicht **mehr als 500** von einer Millionen Menschen betroffen sind. Eine Erkrankung gilt als ultra-selten, wenn **weniger als 20** von einer Millionen Menschen betroffen sind.<sup>4</sup>



Rund 400 Millionen Menschen weltweit leben mit einer seltenen Erkrankung, etwa 30 Millionen Menschen in Europa und rund vier Millionen in Deutschland.<sup>1</sup>

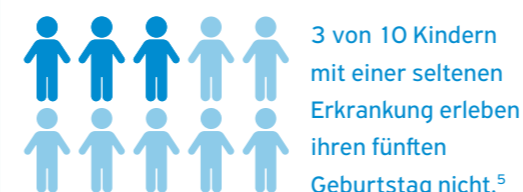
Insgesamt sind rund **8.000** seltene und ultra-seltene Erkrankungen bekannt.<sup>5</sup>



Ca. **80%** der seltenen Erkrankungen sind genetisch bedingt, erste Symptome treten häufig bereits im Säuglingsalter auf.<sup>6</sup>



**50%** aller Betroffenen sind Kinder.



Bei **95%** der seltenen und ultra-seltenen Erkrankungen stehen aktuell keine zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen für die Patient\*innen zur Verfügung.



Fehlendes Wissen bei Ärzt\*innen und Patient\*innen führt oft zu Fehldiagnosen – durchschnittlich warten Betroffene **4,8** Jahre auf die korrekte Diagnose.<sup>7</sup>

# Orphan Drugs: Ein herausforderndes Innovationsmodell mit Bedarf an politischer Rückendeckung

Pharmazeutische Innovationen bilden eine wichtige Grundlage für medizinischen Fortschritt. Sie ermöglichen es, bislang nicht oder nur unzureichend therapierbare Erkrankungen zu behandeln und zu einer Verbesserung der Versorgungsqualität beizutragen. Insbesondere für Menschen mit seltenen und ultra-seltenen Erkrankungen stellen wirksame Arzneimittel oft die letzte Hoffnung dar. Denn in der Regel gehen seltene Erkrankungen mit tiefgreifenden gesundheitlichen Einschränkungen sowie Einbußen in der Lebensqualität und der sozialen Teilhabe für Betroffene einher. Treten bei vielen Orphan Diseases erste Symptome bereits kurz nach der Geburt oder in der frühen Kindheit auf, verlaufen sie in der Folge zumeist chronisch fortschreitend, degenerativ und bedingen eine eingeschränkte Lebenserwartung oder Invalidität.<sup>8</sup>

Doch obwohl Patient\*innen mit seltenen Erkrankungen denselben Anspruch auf eine adäquate und am medizinischen Fortschritt ausgerichtete Gesundheitsversorgung haben wie Patient\*innen mit weitverbreiteten Erkrankungen, stellt die Erforschung und Entwicklung von Orphan Drugs das pharmazeutische Innovationsmodell vor große Herausforderungen.

Grundsätzlich ist die Forschung und Entwicklung (F&E) bei neuen Arzneimitteltherapien, von der präklinischen Forschung über die klinische Erprobung bis hin zur Zulassung, ein langwieriger, kostspieliger und risikoreicher Prozess. Für pharmazeutische Hersteller ist dieser mit hohen Investitionen verbunden: Die Entwicklung eines neuen, zugelassenen Wirkstoffs kostet durchschnittlich über eine Milliarde Euro.<sup>9</sup> Um die hohen Entwicklungskosten zu decken und gleichzeitig in weitere Forschungsprojekte investieren zu können, müssen Investitionen in F&E wirtschaftlich sein. Gerade bei Orphan Drugs ist dies eine große Hürde, da der Markt für diese Arzneimittel aufgrund der geringen Patient\*innenzahl sehr klein und der Entwicklungsprozess aufwändiger und risikobehafteter ist, als bei herkömmlichen Arzneimitteln. Während die Entwicklungszeit für Arzneimittel bei

breiten Indikationen durchschnittlich 13 Jahre beträgt, liegt die für Orphan Drugs bei rund 15 Jahren und für Ultra-Orphan Drugs bei bis zu 17 Jahren.<sup>10</sup> Dabei schaffen es rund 94 Prozent aller in Entwicklung befindlichen Orphan Drugs nicht bis zur Marktreife – bei herkömmlichen Arzneimitteln beträgt die sogenannte Failure-Rate 86 Prozent.<sup>11</sup>

In den vergangenen Jahren gab es auf europäischer und nationaler Ebene diverse Initiativen, für eine Verbesserung der Versorgung von Patient\*innen mit seltenen Erkrankungen. Die Europäische Union hat zum Januar 2000 mit der Verordnung Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Erkrankungen ein institutionelles Anreizsystem geschaffen, um die F&E neuer Wirkstoffe zur Therapie seltener und ultra-seltener Erkrankungen zu fördern. Grundlage ist die Ausweisung als Orphan Drug durch einen evidenzbasierten Vergabeprozess bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA). Mit Erhalt des Orphan-Status fallen für Hersteller u. a. reduzierte Gebühren für die wissenschaftliche Beratung und das zentralisierte Zulassungsverfahren an. Zudem erhalten Zulassungsinhaber durch die Europäische Kommission für zugelassene Orphan Drugs eine Marktexklusivität von zehn Jahren.<sup>4</sup> So soll verhindert werden, dass der ohnehin schon kleine Markt durch weitere Wettbewerber noch stärker segmentiert wird. Ähnliche Orphan-Arzneimittel in der selben Indikation erhalten während der Marktexklusivitätsdauer dann eine Zulassung, wenn sie verträglicher, wirksamer oder anderweitig therapeutisch überlegen sind.

Eine Marktzulassung auf europäischer Ebene führt allerdings nicht automatisch dazu, dass das Arzneimittel den Patient\*innen in allen Mitgliedstaaten zur Verfügung steht. Auf nationaler Ebene greifen in den Gesundheitssystemen eigene Nutzenbewertungsprozesse sowie unterschiedliche Regelungen zur Erstattung und Preisfestsetzung, die den Zugang zu neuen Medikamenten bedingen. Der deutsche Gesetzgeber hat entsprechend 2017 für Orphan Drugs im nationalen

**Damit pharmazeutische Hersteller im Vorfeld der Marktzulassung eines neuen Arzneimittels zur Therapie einer seltenen Erkrankung einen sogenannten Orphan-Status von der Europäischen Arzneimittelagentur erhalten, müssen drei Voraussetzungen erfüllt sein:<sup>4</sup>**

- 

**10** **0,05%**  
Es dürfen nicht mehr als fünf von 10.000 Menschen in der EU von der Erkrankung betroffen sein.  
**99,95%**
- 

**2**  
Die Zielindikation ist potentiell lebensbedrohlich oder führt zu chronischer Invalidität.
- 

**3**  
Das Medikament muss einen erwarteten Nutzen haben, entweder wenn es keine zufriedenstellenden Behandlungsoptionen gibt (therapeutischer Solist) oder ein signifikanter Zusatznutzen gegenüber bestehenden Behandlungsoptionen besteht.

## Die Erforschung und Entwicklung von Orphan Drugs ist aufwändiger und risikoreicher als die anderer Arzneimittel:

 <p><b>Aufwändige Definition und Validierung</b> neuer klinischer Endpunkte bei oftmals heterogenem Krankheitszustand der kleinen Patient*innenpopulation</p>	 <p><b>Häufige Auflage zur Aufsetzung</b> eines Registers zur Nachbeobachtung von bis zu 20 Jahren</p>	 <p><b>Bedarf an Entwicklung neuer Studiendesigns,</b> kein Rückgriff auf „Blaupausen“</p>
 <p><b>Überproportionaler Koordinationsaufwand</b> durch globale Studien mit wenig Patient*innen pro Studienzentrum</p>	 <p><b>Limitierte Anzahl</b> an möglichen Studienzentren bei Mangel an Expert*innen in der jeweiligen Erkrankung</p>	 <p><b>Signifikanter Wirksamkeitsnachweis</b> bei kleinen Studienpopulationen schwieriger</p>
 <p><b>Langwierige Rekrutierung</b> von Patient*innen</p>	 <p>Patienten nicht <b>regelmäßig diagnostiziert</b>, wenn es keine Behandlungsmöglichkeit gibt</p>	

Preisfindungsprozess eine Regelung eingeführt, die deren bereits mit der Zulassung belegten, therapeutischen Zusatznutzen anerkennt.

Trotz damit einhergehender Erfolge bei der Verfügbarkeit und dem Zugang zu neuen Behandlungsoptionen für Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland und Europa besteht jedoch weiterhin Handlungsbedarf. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass sowohl die Europäische Kommission als auch die deutsche Bundesregierung zuletzt Reforminitiativen angestoßen oder bereits umgesetzt haben, die die funktionierenden F&E-Anreize für Orphan Drugs konterkarieren. Ziel gemeinsamer Anstrengungen sollte es sein, dass auch für die verbleibenden rund 95 Prozent der seltenen und ultra-seltenen Erkrankungen, für die es aktuell noch keine wirksame, zugelassene Therapie gibt, zeitnah eine Therapieoption zur Verfügung steht.

# I. Erfolge der europäischen Orphan Drug Verordnung fortführen: Erhalt eines wirksamen und planbaren Anreizsystems

Die Europäische Kommission hat im April 2023 Legislativvorschläge zur Überarbeitung des EU-Rechtsrahmens für Arzneimittel vorgestellt.<sup>12,13</sup> Mit den Reformvorhaben soll eine patient\*innenorientierte Versorgung in den Mitgliedsstaaten gewährleistet und gleichzeitig die europäische Pharmaindustrie gestärkt werden. Ipsen begrüßt das politische Ziel, mit der Initiative auch die Entwicklung von innovativen Arzneimitteln für Menschen mit seltenen Erkrankungen gezielter zu incentivieren und den EU-weiten Zugang zu verbessern. Das Reformvorhaben könnte eine einmalige Gelegenheit darstellen, die mit der Verordnung über Arzneimittel für seltene Erkrankungen eingeschlagene europäische Erfolgsgeschichte weiterzuführen. So haben die im Jahr 2000 eingeführten Regelungen dazu geführt, dass seit dem etwa 220 Orphan Drugs eine Marktzulassung in der EU erhalten haben.

Tatsächlich aber führen die von der Europäischen Kommission vorgeschlagenen Maßnahmen in die falsche Richtung: Die Kommission plant, die garantierte Marktexklusivität für zugelassene Orphan Drugs um ein Jahr zu verkürzen. Eine Verlängerung der Marktexklusivität soll möglich sein, wenn das Arzneimittel einen „hohen ungedeckten medizinischen Bedarf“ (High Unmet Medical Need, HUMN) adressiert, das Arzneimittel innerhalb von zwei bzw. drei Jahren in allen 27 Mitgliedsstaaten kontinuierlich vermarktet wird oder, wenn während der Dauer der Marktexklusivität eine weitere Arzneimittelzulassung zur Behandlung einer anderen seltenen Erkrankung erwirkt werden kann. Gleichzeitig soll die Orphan-Marktexklusivität zukünftig nicht mehr jeweils pro behandelbarer Indikation gewährt werden, sondern wirkstoffbezogen.

Die geplanten Maßnahmen bringen nicht nur Planungsunsicherheiten für Unternehmen mit sich, sondern laufen auch dem erklärten politischen Willen einer stärkeren Förderung von Orphan Drugs und eines verbesserten Zugangs zu diesen Arzneimitteln entgegen:

Eine Verkürzung der garantierten Marktexklusivität und deren Gewährung in Bezug auf den Wirkstoff stellen ein Hemmnis für Investitionen in F&E-Projekte dar. Denn der Markt für Orphan Drugs ist durch einen starken Innovationswettbewerb gekennzeichnet. Für dessen Funktionieren sind Patent- und Marktexklusivitätsrechte zentral, die den Herstellern Anreize bieten in risikoreiche Entwicklungsprojekte zu investieren. Ebenso gilt: Wenn die Entwicklung von Arzneimitteln für seltene und ultra-seltene Erkrankungen gefördert werden soll, muss die Entwicklung nach Indikationen gefördert werden. Für Patient\*innen ist ausschlaggebend, dass wirksame Arzneimittel zur Verfügung stehen, unabhängig davon, ob diese Präparate bei mehreren der fast 8.000 seltenen Erkrankungen zum Einsatz kommen.

Auch die Verknüpfung der Marktexklusivitätsdauer an ein neu definiertes Kriterium zur Deckung eines „hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs“ wirkt wenig patient\*innenzentriert. Es birgt die Gefahr, dass die Entwicklung von wichtigen Therapien für seltene Erkrankungen außerhalb der engen HUMN-Definition erschwert wird. Einerseits gefährdet der Vorschlag Schrittinnovationen, die nicht nur den größten Anteil der Arzneimittelneuentwicklungen ausmachen, sondern zumeist auch die Voraussetzung für zukünftige Durchbruchinnovationen bilden. Andererseits bestehen große Zweifel, ob die vorgeschlagene Definition dem breiten Spektrum individueller medizinischer Bedarfe gerecht wird. Stattdessen ist ein umfassender Ansatz nötig, der krankheitsspezifische und patient\*innenindividuelle ungedeckte medizinische Bedarfe gebührend berücksichtigt.

Die vorgeschlagene Verlängerung der Marktexklusivitätsdauer bei Markteinführung in allen 27 EU-Mitgliedsstaaten ist in der Umsetzung für Arzneimittelhersteller weder realistisch, noch kann sie den europaweiten Zugang wirksam verbessern. Wie eine Studie der European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) gezeigt hat, basiert der unterschiedliche Zugang zu Innovationen in der EU auf multifaktoriellen Ursachen innerhalb der Mitgliedsstaaten – unterschiedliche Preisfestsetzungs- und Erstattungsverfahren sowie bestehende Beschränkungen der nationalen Gesundheitssysteme. Unternehmen würden im Falle einer Umsetzung der Regelung effektiv mit der Kürzung von Schutzrechten bestraft, obwohl die Ursachen größtenteils außerhalb ihrer Kontrolle liegen.

Ipsen ist sehr daran interessiert, dass in Zusammenarbeit mit der pharmazeutischen Industrie sinnvolle Schritte eingeleitet werden, um das derzeitige Anreizsystem zu stärken und den europaweiten Zugang zu Orphan Drugs zu verbessern. Bereits 2022 wurden von der EFPIA eine Reihe von Lösungsvorschlägen formuliert,<sup>15</sup> auf die es aufzubauen gilt. Dazu zählen u. a. die Verbesserung der Datenlage zu länderspezifischen Unterschieden beim Marktzugang von Arzneimitteln in den Mitgliedsstaaten und die systematische Erfassung der Ursachen von Zugangshürden. Zudem verpflichten sich die EFPIA-Mitglieder bereits zur Einreichung von Anträgen auf Preisfestsetzung und Kostenerstattung in allen EU-Ländern spätestens zwei Jahre nach Marktzulassung, sofern die lokalen Bedingungen dies erlauben.<sup>16</sup>

## Vor diesem Hintergrund schlagen wir folgende politische Handlungsempfehlungen vor:

**Deutsche Entscheidungsträger\*innen sollten sich auf EU-Ebene für eine Stärkung des europäischen Schutzrahmens für geistiges Eigentum bei Orphan Drugs einsetzen. Eine Absenkung der garantierten Marktexklusivitätsdauer für Orphan Drugs ist abzulehnen.**

**Die Sicherstellung einfacher und planbarer Innovationsanreize für Forschung und Entwicklung ist eine notwendige Bedingung dafür, den therapeutischen Bedarf bei seltenen Erkrankungen zu decken. Die Definition eines „hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs“ sollte einen inklusiven Ansatz verfolgen, der dem breiten Spektrum individueller Bedarfe von Patient\*innen gerecht wird.**

**Die Ursachen für Unterschiede im Zugang zu Orphan Drugs zwischen den Mitgliedsstaaten sind multifaktoriell. Die Bindung von Schutzrechten an unrealistische Zugangsanforderungen ist abzulehnen. Gemeinsam mit der pharmazeutischen Industrie sollten stattdessen wirksame Lösungen zur Verbesserung des EU-weiten Marktzugangs entwickelt werden.**

## II. Das EU-HTA-Verfahren sollte die Weichen dafür stellen, den Zugang zu innovativen Orphan Drugs europaweit zu verbessern

Mit der im Januar 2022 in Kraft getretenen EU-HTA-Verordnung plant die Europäische Kommission Divergenzen bei der klinischen Bewertung neuer Arzneimitteltherapien zwischen den Mitgliedsstaaten abzubauen und eine gemeinsame wissenschaftliche Grundlage für nationale Nutzenbewertungsverfahren zu schaffen.<sup>17</sup> Ziel ist es, den Zugang von Patient\*innen zu innovativen Therapien europaweit zu beschleunigen sowie den Verwaltungsaufwand für pharmazeutische Unternehmen und die nationalen Regulierungsbehörden zu verringern. Dazu schafft die Verordnung den rechtlichen Rahmen für eine gemeinsame europäische Bewertung der medizinischen Evidenz neuer Arzneimittel sowie der dazugehörigen wissenschaftlichen Beratung, dem so genannten EU-HTA-Verfahren (HTA = Health Technology Assessment).

Die gemeinsame europäische HTA-Bewertung soll nicht die Quantifizierung des Zusatznutzens oder die Preisfindung ersetzen – dies wird weiterhin den nationalen Mitgliedsstaaten vorbehalten sein. Vorgesehen ist, dass die Mitgliedsstaaten die Ergebnisse der gemeinsamen europäischen Bewertung bei der nachgelagerten, nationalen Entscheidung über klinische Nutzenbewertung und Bepreisung gebührend berücksichtigen. Die einmalige Einreichung klinischer Daten auf EU-Ebene hat zwar verbindlichen Charakter, allerdings soll es den Mitgliedsstaaten freistehen, ergänzende klinische Daten einzufordern. Die spezifischen Prozesse, Methoden sowie Daten- und Evidenzanforderungen des Verfahrens werden aktuell durch das Konsortium EUnetHTA21 erarbeitet. Ab dem Jahr 2025 sollen neu zugelassene onkologische Arzneimittel das Verfahren durchlaufen, Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) und Orphan Drugs folgen ab dem Jahr 2028.

Als europäisches Unternehmen sind wir bei Ipsen überzeugt, dass eine effiziente Harmonisierung der Evidenzbewertung auf EU-Ebene den Pharmastandort Europa

stärken und den Zugang zu Arzneimitteln gegen seltene und ultra-seltene Erkrankungen europaweit verbessern kann. Gleichzeitig darf eine Harmonisierung nicht zu Lasten des guten Zugangs zu Orphan Drugs in Deutschland gehen. Hierfür ist es notwendig, dass die politischen Ziele der Verordnung leitend sind bei der Ausgestaltung klarer, praktikabler sowie planbarer Prozesse und Methoden durch die Mitgliedsstaaten:

Bei der Implementierung des EU-HTA-Verfahrens ist es von grundsätzlicher Bedeutung, dass das Verfahren mit den nationalen Bewertungs- und Preisfindungsprozessen zeitlich koordiniert wird, um Planbarkeit für die pharmazeutischen Hersteller herzustellen und unnötige Reibungsverluste zu verhindern. Dabei müssen nationale Datennachforderungen für Hersteller vorhersehbar und innerhalb angemessener zeitlicher Vorgaben realisierbar sein.

Die aktuell vom Konsortium EUnetHTA21 zu erarbeitenden Daten- und Evidenzanforderungen bilden die Grundlage der gemeinsamen EU-HTA-Bewertung und sollten daher so weit wie möglich harmonisiert werden. Eine reine Ansammlung von fragmentierten nationalen Praktiken auf europäischer Ebene würde weder den Verwaltungsaufwand für pharmazeutische Unternehmen noch für HTA-Behörden signifikant verringern. Zu Gunsten der Qualität der gemeinsamen wissenschaftlichen Beratungen gilt es zudem, geeignete Verfahrens- und Beteiligungsmöglichkeiten in den einzelnen EU-HTA-Verfahrensschritten zu implementieren, für medizinische Fachgesellschaften, Patient\*innenorganisationen als auch pharmazeutische Hersteller.

Zudem ist es zwingend erforderlich, die in der zentralisierten Zulassung bereits anerkannten Besonderheiten bei der Evidenzgenerierung von Orphan Drugs auch im EU-HTA-Verfahren zu berücksichtigen und in einer entsprechend angepassten gemeinsame Methodik vor-

zusehen. Nur so kann sichergestellt werden, dass Orphan Drugs nicht durch das EU-HTA fallen und deren oft besondere Evidenzlage in den folgenden nationalen Bewertungs- und Preissetzungsverfahren auch Beachtung findet. Um eine höhere Homogenität bei den nationalen Bewertungsentscheidungen zu erreichen, sollten

die HTA-Behörden der Mitgliedsstaaten die klinischen Bewertungen und Analyseergebnisse des EU-HTA-Verfahrens auch zwingend anerkennen und die Ergebnisse der nationalen Verfahren diesen nicht widersprechen.

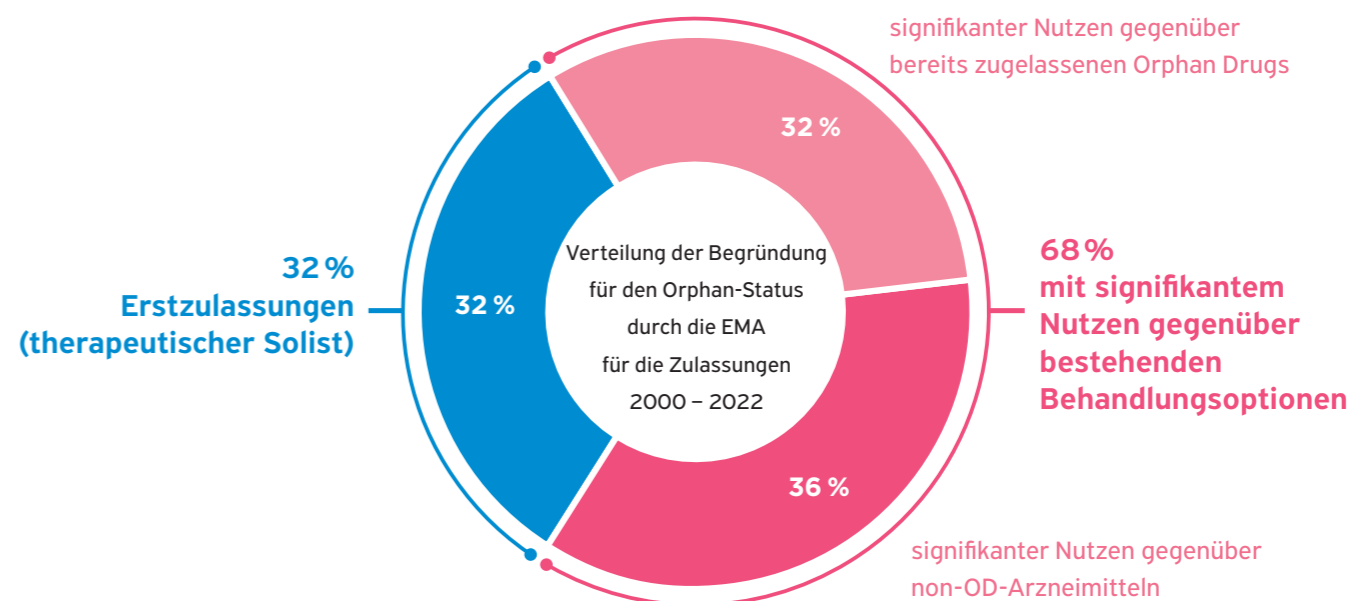
### Vor diesem Hintergrund schlagen wir folgende politische Handlungsempfehlungen vor:

**Deutsche Entscheidungsträger\*innen sollten sich auf EU-Ebene dafür einsetzen, dass die Methoden des EU-HTA-Verfahrens so ausgestaltet werden, dass Daten- und Evidenzanforderungen zwischen den Mitgliedsstaaten harmonisiert werden. Zwingend sind dabei die in der zentralisierten Zulassung anerkannten Besonderheiten von Orphan Drugs zu berücksichtigen.**

**Die Prozesse des EU-HTA-Verfahrens sollten präzise festgelegt und in die Zeitläufe der nationalen Verfahren integriert werden. Nationale Nachforderungen müssen für pharmazeutische Hersteller vorhersehbar und realisierbar sein. Beschlüsse nationaler Bewertungsverfahren sollten nicht im Widerspruch zu den Ergebnissen des EU-HTA-Verfahrens stehen.**

**Verfahrens- und Beteiligungsrechte für medizinische Fachgesellschaften, Patient\*innenorganisationen und pharmazeutische Hersteller sollten im Rahmen des EU-HTA-Verfahrens sichergestellt werden.**

### Mythos fiktiver Zusatznutzen: Ein bei der europäischen Zulassungsagentur EMA nachgewiesener signifikanter Nutzen ist Voraussetzung für den Orphan-Status



### III. Zeit für ein modernisiertes AMNOG-Verfahren, das die Evidenzbesonderheiten von Orphan Drugs verstärkt berücksichtigt

Wie alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen durchlaufen auch Orphan Drugs in Deutschland zur Preisregulierung das sogenannte AMNOG-Verfahren (AMNOG = Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz). Dabei wird anhand der vorliegenden wissenschaftlichen Evidenz neuer Medikamente deren Zusatznutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertet. Auf dieser Grundlage finden Erstattungsbeitragsverhandlungen zwischen dem pharmazeutischen Hersteller und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen statt. Allerdings stellt die Evidenzgenerierung und Bewertung von Orphan Drugs pharmazeutische Hersteller und HTA-Behörden vor besondere Herausforderungen.

So geht man in Deutschland und vielen anderen EU-Mitgliedsstaaten bei der Quantifizierung des Zusatznutzens von Arzneimitteln gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie von randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Clinical Trials, RCTs) als Bewertungsgrundlage aus. Klinischen Studien zu Orphan und insbesondere Ultra Orphan Drugs sind aufgrund der Charakteristika seltener Erkrankungen jedoch besonders enge Evidenzgrenzen gesetzt. Wenn es nur sehr wenige Betroffene gibt, können oftmals keine RCT-Studien mit großen Patient\*innenzahlen und mehreren Therapiearmen zum randomisierten Vergleich durchgeführt werden. Ebenso sprechen in einigen Fällen auch ethische Gesichtspunkte gegen eine Verblindung und Randomisierung.

Der deutsche Gesetzgeber hat diese Evidenzbesonderheiten von Orphan Drugs im AMNOG-Verfahren berücksichtigt, ohne dass diese von der grundlegenden Nutzenbewertungssystematik ausgenommen sind. Da neue Orphan Drugs bereits im Rahmen der zentralisierten Zulassung zeigen müssen, dass noch keine zufriedenstellende Alternative zur Behandlung der betreffenden

Erkrankung zugelassen wurde oder aber ein signifikanter klinischer Nutzen gegenüber Behandlungsalternativen besteht, gilt nach § 35a SGB V ihr Zusatznutzen im AMNOG-Verfahren mit Zulassung als belegt. Der G-BA bewertet rein das Ausmaß des Zusatznutzens. Damit setzt das AMNOG-Verfahren auf nationaler Ebene die EU-Verordnung zielgerichtet um und stellt erfolgreich einen reibungslosen und schnellen Zugang für Patient\*innen zu Orphan Drugs sicher: Europaweit stehen Orphan Drugs den Patient\*innen in Deutschland am umfassendsten (90 Prozent aller zugelassenen Orphan Drugs) sowie am schnellsten (innerhalb von 89 Tagen nach Zulassung) zur Verfügung.

Trotz dieser Erfolge nahmen zuletzt in der gesundheitspolitischen Debatte Forderungen zu, Orphan Drugs in der Nutzenbewertung wie „normale“ Arzneimittel zu behandeln. Das in Deutschland für die Nutzenbewertung zuständige Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sieht aktuell ausschließlich in RCTs geeignete Studientypen, um einen kausalen Nutznachweis für Orphan Drugs zu ermöglichen<sup>19</sup> und fordert wiederholt die Durchführung regulärer Nutzenbewertungsverfahren.<sup>20</sup> Gleichzeitig zeigte sich in jüngster Vergangenheit die Tendenz, das etablierte regulatorische Umfeld zu Gunsten kurzfristiger Kostendämpfungsmaßnahmen abzuschwächen. Bis Ende 2022 galt der mit der Zulassung automatisch belegte Zusatznutzen für Orphan Drugs bis zu einem Jahresumsatz von 50 Millionen Euro. Nach Überschreiten der Schwelle müssen betroffene Orphan Drugs ein vollständiges Nutzenbewertungsverfahren mit erneuter Erstattungsbeitragsverhandlung durchlaufen. Um weitere Einsparpotenziale zu heben, hat der Gesetzgeber mit dem GKV-Finanzstabilisierungsgesetz zum Januar 2023 diese Umsatzschwelle verschärft und auf 30 Millionen Euro abgesenkt.<sup>21</sup>

Wir bei Ipsen lehnen jegliche Abschwächung des etablierten regulatorischen Rahmens ab. Die Besonderheiten von Orphan Drugs sollten weiterhin im AMNOG berücksichtigt werden, da diese bereits im Rahmen der Zulassung einen signifikanten klinisch-relevanten Nutzen gegenüber anderen verfügbaren Therapien vorweisen müssen. Der Ausweisung als Orphan Drug liegt damit faktisch eine Zusatznutzenbewertung zugrunde. Eine vollumfängliche Nutzenbewertung hingegen birgt das Risiko, dass viele Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen ihren Zusatznutzen gemäß der strikten IQWiG-Methodik nicht belegen können. Das könnte dazu führen, dass in den Preisverhandlungen nur noch Erstattungsbeiträge gewährt werden, die einen Vertrieb in Deutschland für das pharmazeutische Unternehmen wirtschaftlich schwierig bis unmöglich machen.

Analog droht auch die Absenkung der Umsatzschwelle für eine reguläre Nutzenbewertung mittelfristig den Zugang zu neuen aber auch zu schon im Versorgungsalltag angekommenen Orphan und Ultra Orphan Drugs nachhaltig zu behindern. Dabei sind Arzneimittel für seltene Erkrankungen keine Kostentreiber für das Versichertenkollektiv: Im Jahr 2020 hatten Orphan Drugs einen Anteil von knapp über vier Prozent an den GKV-Gesamtausgaben für die Arzneimittelversorgung in Deutschland.<sup>22</sup>

In Anbetracht des weiterhin bestehenden enormen medizinischen Bedarfs an wirksamen Arzneimitteln für seltene und ultra-seltene Krankheiten gilt es vielmehr die AMNOG-Bewertungsmethodik entsprechend weiterzuentwickeln. Es bedarf eines höheren Grades an Akzeptanz bestverfügbarer Evidenz unter Anerkennung höherer Ergebnisunsicherheit bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs, um der Versorgungsrealität und dem tatsächlichen Nutzen dieser Arzneimittel für die Patient\*innen gerecht zu werden. Nicht-randomisierte klinische Studiendesigns, die Vergleiche mit externen und historischen Kontrollen beinhalten, sollten stärker anerkannt werden. Gleichzeitig braucht es Offenheit zur Berücksichtigung zusätzlicher Outcome-Kategorien im AMNOG, die Verbesserungen abseits von Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Unbedenklichkeit abbilden. Das bereits im Gesetz angelegte Bewertungskriterium der „therapeutischen Bedeutung“ (§ 35a Abs. 1 SGB V) bietet einen Anknüpfungspunkt, um bspw. über Kategorien wie „Patientenwert“ und „Versorgungssicherheit“ Situationen in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen, in denen, wie bei vielen seltenen Erkrankungen, bisher keine kausal wirksamen Therapieansätze zur Verfügung stehen.

#### Vor diesem Hintergrund schlagen wir folgende politische Handlungsempfehlungen vor:

**Die bewährten AMNOG-Regelungen für Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen müssen erhalten werden. Die pauschale Durchführung einer vollumfänglichen Zusatznutzenbewertung – zusätzlich zum Nutznachweis im Rahmen der europäischen Zulassung – ist aufgrund der besonderen Evidenzlage bei Orphan Drugs abzulehnen.**

**Der Gesetzgeber sollte die Absenkung der Umsatzschwelle für eine reguläre Zusatznutzenbewertung von Orphan Drugs rückgängig machen. Die Versorgung der Patient\*innen mit seltenen und ultra-seltenen Erkrankungen darf nicht zu Gunsten geringer Sparpotenziale gefährdet werden.**

**Um den Besonderheiten der Evidenzgenerierung bei Orphan und Ultra Orphan Drugs noch stärker Rechnung zu tragen, bedarf es einer adäquaten Nutzenbewertungsmethodik unter Anerkennung bestverfügbarer vergleichender Evidenz, sowie der Berücksichtigung zusätzlicher Outcome-Kategorien.**

## IV. Innovationspotentiale der Digitalisierung für Menschen mit seltenen Erkrankungen nutzen – Zugang zu Gesundheitsdaten für pharmazeutische F&E gewährleisten

Die Nutzung von hochwertigen Gesundheitsdaten in der Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteltherapien kann dazu beitragen, Innovationszyklen erheblich zu beschleunigen. Die gezielte Analyse von anonymisierten oder pseudonymisierten Primär- und Sekundärdaten kann dabei helfen, eine Erkrankung, ihre Ursache und Verlauf besser zu verstehen und medizinische Bedarfe in der Bevölkerung gezielter zu identifizieren. Darüber hinaus bietet die systematische Nutzung versorgungsnaher Daten großes Potential bei der Generierung zusätzlicher Evidenz zur Bewertung neuer Arzneimitteltherapien – insbesondere bei Arzneimitteln gegen seltene und ultra-seltene Erkrankungen kann die datengetriebene Bildung synthetischer Studienarme bei kleinen Populationen oder die Verknüpfung genomischer Daten mit Registerdaten zur Evidenzgenerierung beitragen.<sup>23</sup> Zur vollständigen Nutzung des Datenpotentials fehlt es allerdings hierzulande noch an einem datenschutzrechtlich geregelten Zugang zu anonymisierten und pseudonymisierten Gesundheitsdaten.

Mit dem angekündigten Gesundheitsdatennutzungsgesetz (GDNG) sollen Gesundheitsdaten erstmals flächendeckend für wissenschaftliche Forschung nutzbar werden. So soll beim Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte eine zentrale Datenzugangs- und Koordinierungsstelle eingerichtet werden, die als Mittler und Koordinator zwischen datenhaltenden Stellen und Datennutzenden agiert. Dazu zählt auch die Bereitstellung von Daten aus dem in Aufbau befindlichen Forschungsdatenzentrum Gesundheit (FDZ), in dem zukünftig Abrechnungsdaten aller gesetzlich Krankenversicherten sowie von den Versicherten über die

elektronische Patientenakte (ePA) selbst freigegebene Daten auf Antrag pseudonymisiert bereitgestellt werden. Als forschendes Pharmaunternehmen begrüßt es Ipsen sehr, dass mit dem GDNG nun auch privatwirtschaftlichen Unternehmen der datenschutzkonforme Datenzugang über das FDZ ermöglicht werden soll.

Grundlage für die Nutzung hochqualitativer Daten aus dem FDZ ist auch eine adäquate Dateninfrastruktur. Allerdings ist in Deutschland die Telematikinfrastruktur bisher nur unzureichend ausgebaut, sodass viele Daten nicht oder nur unzulänglich erhoben werden. Dabei bieten ePA und das e-Rezept großes Potential, hochwertige Daten aus dem Versorgungsalltag für die Forschung bereitzustellen. Der beginnende flächendeckende Rollout des e-Rezepts sowie die angestoßene Umsetzung des im Koalitionsvertrag angekündigten Opt-Out-Verfahrens für die ePA mit ihrer Möglichkeit zur Datenspende sind entsprechend zu begrüßen.

Ergänzend gilt es, weitere relevante Datenquellen, die auch in den Datenabfragen am FDZ Berücksichtigung finden sollen, qualitativ zu erschließen. Ein Beispiel sind die mehr als 350 medizinischen Register in Deutschland. Diese sind derzeit nur unzureichend harmonisiert. Dabei ist eine einheitliche systematische Datenerhebung und -speicherung entscheidend, damit aussagekräftige Datenanalysen durchgeführt werden können. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass für Orphan Drugs objektive Grenzen bei der Evidenzgenerierung bestehen und die Datensätze aus der ePA, in Kombination mit Registerdaten, wichtige Aussagen aus dem Versorgungsalltag erlauben.

Grundsätzlich sehen wir es bei Ipsen zudem als relevant an, dass die nationalen Digitalisierungspläne kohärent zu dem European Health Data Space (EHDS) erfolgen, der bis 2025 implementiert werden soll. Die EHDS-Initiative hat das Ziel, die nationalen Gesundheitssysteme in der EU stärker digital miteinander zu verknüpfen und durch den länderübergreifenden Austausch von national erhobenen Gesundheitsdaten ein effizientes Umfeld für datengetriebene Forschung und Innovationen zu schaffen. Von zentraler Bedeutung für eine grenzübergreifende Datennutzung ist die Gewährleistung von Interoperabilität. Es bedarf EU-weiter Standards zur Erhebung, Speicherung und Weitergabe von Gesundheitsdaten unter Wahrung der EU-Datenschutz-Regularien.

Ziel politischer Initiativen auf nationaler und europäischer Ebene sollte es sein, dass qualitative hochwertige und möglichst vollständige versorgungsnahe Gesundheitsdaten der universitären und privatwirtschaftlichen Forschung in Europa pseudonymisiert zur Verfügung stehen. Sie könnten einen zentralen Beitrag zur Entwicklung von Therapien für die vielen seltenen und ultra-seltenen Erkrankungen leisten, für die es derzeit noch keine Therapieoption gibt.

### Vor diesem Hintergrund schlagen wir folgende politische Handlungsempfehlungen vor:

**Um Innovationspotentiale von Gesundheitsdaten für die Erforschung und Entwicklung von Orphan Drugs verfügbar zu machen, gilt es die Telematikinfrastruktur auszubauen, ePA und e-Rezept flächendeckend zu etablieren sowie die Registerlandschaft in Deutschland zu harmonisieren.**

**Der Gesetzgeber sollte sicherstellen, dass auch die privatwirtschaftliche Forschung ein Antragsrecht auf Nutzung der Daten des FDZ erhält.**

**Für einen funktionalen länderübergreifenden Datenaustausch über den EHDS sollte sich Deutschland für die Etablierung EU-weiter Standards zur Erhebung, Speicherung und Weitergabe von Gesundheitsdaten einsetzen.**



1. Haendel M., et al. (2020): How many rare disease are there?. Nat Rev Drug Discov. 2020;19(2):77-79.
2. Deutscher Ethikrat (2018): Herausforderungen im Umgang mit seltenen Erkrankungen. Ad-Hoc-Empfehlung. Berlin.
3. Horgan D., et al. (2020): Time for Change? The Why, What and How of Promoting Innovation to Tackle Rare Diseases – Is It Time to Update the EU's Orphan Regulation? And if so, What Should be Changed? Biomedicine Hub. 2020;5.
4. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.
5. Global Genes (2023): RARE Disease Facts.
6. Bundesministerium für Gesundheit (2022): Seltene Erkrankungen.
7. Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Tübingen (2023): Behandlungs- und Forschungszentrum für Seltene Erkrankungen am Universitätsklinikum Tübingen.
8. Doess, Axel, et al. (2021): Einblicke in die Versorgungssituation von Patienten mit einer seltenen Erkrankung in Deutschland. In: MVF 14 (01), S. 51-55.
9. Verband Forschender Arzneimittelhersteller: So entsteht ein neues Medikament.
10. Tufts, H. (2018): CSDD Impact Report. Patent-to-launch Time for Orphan Drugs is 2.3 Years Longer vs. Other Drugs. May/June 2018;20(3).
11. Wong C.M., Siah K.W., Lo A.W. (2019): Estimation of clinical trial success rates and related parameters. Biostatistics; 20(2):273-286.
12. European Commission (2023): Proposal for a Regulation laying down Union procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human use and establishing rules governing the European Medicines Agency. COM(2023) 192 final.
13. Proposal for a Directive on the Union code relating to medicinal products for human use. COM(2023) 192 final.
14. EFPIA/CRA (2023): The root cause of unavailability and delay to innovative medicines: Reducing the time before patients have access to innovative medicines.
15. EFPIA (2022): New proposals from the research-based pharmaceutical industry should reduce inequalities in patient access to medicines across Europe.
16. EFPIA (2022): The Industry commitment to file pricing and reimbursement applications across Europe and the European Access Portal.
17. EU-Verordnung (2021): Verordnung (EU) 2021/2282 des europäischen Parlaments und des Rates - über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU.
18. EFPIA (2023): EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2022 Survey.
19. IQWiG (2022): Allgemeine Methoden – Version 6.1.
20. IQWiG (2022): Orphan Drugs: Privileg des „fiktiven“ Zusatznutzens nicht gerechtfertigt. Pressemitteilung.
21. BGBl. I S. 1990-2001: Gesetz zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz) vom 07. November 2022.
22. Verband Forschender Arzneimittelhersteller (2023): Orphan Drugs – Risiken für ein Modell.
23. Naumann-Winter F., et al. (2022): Licensing of Orphan Medicinal Products – Use of Real-World Data and Other External Data on Efficacy Aspects in Marketing Authorization Applications Concluded at the European Medicines Agency Between 2019 and 2021. Front. Pharmacol. 13:920336.

## IMPRESSUM

### Herausgeber

Ipsen Pharma GmbH

Einsteinstraße 174

81677 München

Deutschland

Telefon +49 (0) 89 262 043 289

Fax +49 (0) 89 548 58 712

contact.ipсен.germany@ipсен.com

www.ipсен.com/germany

### Stand

Juni 2023

### Erklärung

Die Ipsen Pharma GmbH ist registrierter Interessenvertreter gemäß LobbyRG (Registernummer R005693) und beachtet die Grundsätze integrier Interessenvertretung nach § 5 LobbyRG.