

## Position der Arbeitsgemeinschaft Therapie Seltene Erkrankungen (ATSE) zur EU Pharmaceutical Legislation

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

Bisher ist diese Versorgung in Deutschland überaus gut, auch im Vergleich zu anderen EU-Staaten.<sup>1</sup> Der bisherige Fortschritt liegt in der Einführung der europäischen Orphan-Drug-Verordnung im Jahr 2000 (EG 141/2000) sowie der Orphan-Drug-Regelung im deutschen Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) 2011 begründet. Bis heute wurden rund 230 Medikamente in der EU zugelassen.<sup>2</sup> Dies ist eine europäische Erfolgsgeschichte, die fortgeführt werden muss, da es für ca. 95% der seltenen Erkrankungen nach wie vor keine Therapie gibt. Das Ziel aller Beteiligten sollte darin bestehen, einen attraktiven Rechtsrahmen zu schaffen, der sicherstellt, dass auch diese Patientinnen und Patienten mit häufig lebensrettenden Therapien versorgt werden können.

Der Kommissionsentwurf zur EU Pharmaceutical Legislation vom 26. April 2023 verfolgt das Ziel, durch die Überarbeitung des EU-Arzneimittelrechts den schnellen und gleichen Zugang sowie die Verfügbarkeit von Arzneimitteln in allen Mitgliedstaaten zu verbessern, effizientere Regulierungsprozesse zu etablieren und ein attraktives, innovationsfreundliches Umfeld zu schaffen. Diese Ziele unterstützt die ATSE ausdrücklich.

Nach einer ersten Analyse der Kommissionsvorschläge und deren Implikationen für die Erforschung und Entwicklung von Orphan Drugs, sollen im Folgenden einige Reformvorschläge herausgestellt werden, die aus Sicht der ATSE nicht nur den Zielen der Reform entgegenlaufen, sondern sogar die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit einer seltenen Erkrankung zu erschweren drohen:

### Marktexklusivität für Orphan Drugs

*Kommissionsvorschlag: Die Marktexklusivität für Orphan Drugs soll grundsätzlich im Vergleich zur bisherigen Regelung von zehn auf neun Jahre verkürzt werden [Verordnung Art. 71, Abs. 2 (a)].*

Die ATSE ist der Ansicht, dass sich der derzeitige Rahmen für die Gewährung von Anreizen im Zusammenhang mit der Marktexklusivität für seltene Erkrankungen (Orphan Market Exclusivity (OME)) bewährt hat und ein vorhersehbares System schafft, das Forschungsinvestitionen auch bei komplexen und seltenen Erkrankungen fördert. Gleichzeitig unterstützt sie die Idee, das derzeitige System zu modernisieren und in bestimmten Bereichen Anreize zu stärken, ohne sie an anderer Stelle zu schwächen.

Die Investitionen in Forschung und Entwicklung (F&E) im Arzneimittelbereich allgemein und im Bereich der Orphan Drugs im Besonderen sind teuer, langwierig und risikoreich. Die pharmazeutische Industrie ist durch besonders lange Forschungszyklen geprägt (durchschnittlich 12-13 Jahre).<sup>3</sup> Bei Orphan Drugs treten zusätzliche Hürden aufgrund der kleinen Patientenzahl auf, wie z.B. weniger vorhandene Grundlagenforschung, das Identifizieren von geeigneten Patientinnen und Patienten für Studien sowie methodische Herausforderungen beim Studiendesign. Deshalb sind verlässliche Rahmenbedingungen und ausreichende Anreize essentiell, um positive Investitionsentscheidungen treffen zu können. Die von der Kommission vorgeschlagenen Änderungen in Bezug auf OME verringern die Investitionsanreize durch Verkürzung der Zeit der Marktexklusivität und erhöhen die ohnehin bestehenden Investitionsrisiken durch die geplanten unterschiedlichen

---

<sup>1</sup> Newton, M., Scott, K., Troein, P. (2022). EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2021 Survey. Abgerufen am 07.07.2023, via [https://www.efpia.eu/media/676539/efpia-patient-wait-indicator\\_update-july-2022\\_final.pdf](https://www.efpia.eu/media/676539/efpia-patient-wait-indicator_update-july-2022_final.pdf).

<sup>2</sup> Europäische Arzneimittelagentur (o.J.). Orphan medicines in the EU. Abgerufen am 11.07.2023, via <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview#rare-diseases-at-a-glance-section>.

<sup>3</sup>efpia – European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (2021). The Pharmaceutical Industry in Figures. Key Data 2021. Abgerufen am 12.07.2023 via <https://efpia.eu/media/602709/the-pharmaceutical-industry-in-figures-2021.pdf>.

„Konditionalitäten“.<sup>4</sup> Diese „Konditionalitäten“ führen zu einer Anzahl unsicherer und unüberschaubarer Szenarien im Hinblick auf die Länge der Marktexklusivität bzw. des Unterlagenschutzes. Wirtschaftlich agierende Unternehmen mit längeren Planungshorizonten benötigen hingegen verlässliche und kalkulierbare Angaben. Eine wichtige Planungscharakteristik ist die grundsätzlich erwartbare Marktexklusivität für die Forschung und Entwicklung und den späteren Launch eines Arzneimittels – dies gilt insbesondere auch für Orphan Drugs. Eine Änderung der Basis-Jahre der Marktexklusivität verändert die Planung von Herstellern für die Zukunft. Pharmazeutische Hersteller besitzen in Bezug auf Organisationsstruktur und Kapazitätsmöglichkeiten heterogene Voraussetzungen für den Launch eines Produktes. Dabei spielt die planbare Marktexklusivität eine wichtige Rolle. Eine Reduzierung der solchen führt zu einer geringeren Incentivierung der Unternehmen. Gerade kleinere Unternehmen, die ihre F&E Investitionen mit Venture Capital fremdfinanzieren, sind davon besonders negativ betroffen. Laut eines von EFPPIA in Auftrag gegebenen Gutachtens, das die zu erwartenden Folgen des derzeitigen Entwurfs des Pharmapakets einschätzt, könnte man zukünftig mit 12 % weniger Innovationen im Bereich der Orphan Drugs rechnen.<sup>5</sup> Dies entspricht 45 weniger Orphan Drugs im Zeitraum 2020 bis 2035, die auf den Markt zugelassen werden (ausgehend von den zu erwartenden 375 Orphan Drug-Zulassungen in diesem Zeitraum seitens der EU-Kommission). Das könnte die F&E-Ausgaben in Europa um 4,5 Mrd. € reduzieren und die Position Europas bei der Erforschung und Entwicklung von sowie mittelbar den Zugang zu Orphan Drugs schwächen.

Aufgrund der dargestellten Herausforderungen und besonderen Rahmenbedingungen, insbesondere im Bereich der Orphan Drugs, setzt sich die ATSE dafür ein, die Marktexklusivität bei Orphan Drugs nicht zu verkürzen. Auch eine Konditionalität zur Erlangung der „alten“ Marktexklusivität von zehn Jahren hält die ATSE für nicht zielführend. Vielmehr bedarf es eher einer zusätzlichen Marktexklusivität zur Erreichung gesteckter Ziele, wie beispielsweise der Adressierung bisher ungedeckter Bedarfe.

## Einführung eines „hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs“ (HUMN)

*Kommissionsvorschlag: Sofern ein Präparat einen HUMN adressiert, beträgt die OME für dieses Präparat insgesamt zehn Jahre [Verordnung Art. 71 Abs. 2(b)].*

Die ATSE unterstützt einen patientenzentrierten Ansatz zur Bewertung und Zulassung von innovativen Arzneimitteln. Eine rechtsverbindliche Definition des „hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs“ („high unmet medical need“ (HUMN)) ist allerdings keine wirksame Lösung, um Anreize für Investitionen in bestimmten Bereichen zu schaffen. Zum einen wird bei einer engen Definition, bei der der ungedeckte Bedarf Bereichen entspricht, in denen es keine Behandlung gibt, davon ausgegangen, dass der Bedarf der Patientinnen und Patienten gedeckt ist, sobald eine (erste) Behandlung zugelassen ist. Diese Betrachtungsweise entspricht nicht der Realität. Um bessere Behandlungsergebnisse zu erzielen, sind oft schrittweise Innovationen unerlässlich. Auch diese können in der Summe zu medizinischen Durchbrüchen führen. Ein reiner Fokus auf Durchbruchsinnovationen ist wenig zielführend und sorgt vor dem Hintergrund, dass es für die meisten seltenen Erkrankungen noch keine Therapie gibt, nicht für die bestmögliche Versorgung der Patientinnen und Patienten.

Zum anderen sind die (medizinischen) Bedarfe von Betroffenen dynamisch. Daher müsste jede Definition ständig überarbeitet werden, um relevant zu bleiben, was einen unverhältnismäßigen Aufwand darstellen würde. Die aktuelle Definition des Kommissionsvorschlags reicht nicht aus, um für die Hersteller verlässliche Rahmenbedingungen zu schaffen. Eine Definition des HUMN sollte immer patientenzentriert entwickelt sein.

Auf dem deutschen Markt hat sich das AMNOG-Verfahren für den Zulassungsprozess von Orphan Drugs in den vergangenen gut zehn Jahren etabliert. Sollte das Konzept des HUMN auch Eingang in die Nutzenbewertung und Erstattungsbetragsverhandlung finden, befürchtet die ATSE, die Einführung weiterer regulatorischer Linien zu Ungunsten von pharmazeutischen Unternehmen. Dies könnte auch negative Auswirkungen auf den Zugang von Patientinnen und Patienten zu innovativen Therapien haben.

**Die ATSE unterstützt den Vorstoß, Bereiche, in denen ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf vorliegt, zukünftig verstärkt in den Fokus zu nehmen. Über die Einführung des Konzepts eines HUMN wird dies allerdings nicht gelingen. Dafür bedarf es positiver Anreize, die nicht unterschiedliche Bereiche der seltenen Erkrankungen gegeneinander ausspielen.**

<sup>4</sup> Beispiele für Konditionalitäten: Gewährung eines zusätzlichen Jahres Marktexklusivität, wenn eine bedeutende medizinische Versorgungs-lücke (High Unmet Medical Need (HUMN)) geschlossen wird oder wenn das Arzneimittel in allen Mitgliedstaaten auf den Markt gebracht wird.

<sup>5</sup> Neez, E., Hutchings, A. (2023). Revision of the Orphan Regulation: Estimated impact on incentives for innovation of changes proposed by the European Commission. Aufgerufen am 06.10.2023 via <https://efpia.eu/media/tigiq5g5/revision-of-the-orphan-regulation-estimated-impact-on-incentives-for-innovation-of-changes-proposed-by-the-european-commission.pdf>

## Launch in allen EU-Mitgliedsstaaten

*Kommissionsvorschlag: Der Launch von Arzneimitteln in allen EU-Mitgliedstaaten innerhalb von 2-3 Jahren führt zu einer Verlängerung der OME um ein Jahr (Verordnung Art. 72, Abs. 1).*

Die ATSE unterstützt den Versuch, den Zugang für alle Patientinnen und Patienten in der EU zu verbessern. Trotz der unterschiedlichen nationalen Gegebenheiten sollten alle Beteiligten den Anspruch haben, einen Beitrag für eine Verbesserung des Zugangs zu Arzneimitteln – im besonderen Orphan Drugs – zu leisten. Jedoch wird die Verknüpfung von Zugangsanforderungen mit Innovationsanreizen den Zugang der Patientinnen und Patienten zu Arzneimitteln nicht verbessern. Die Vorgabe, ein Arzneimittel innerhalb von zwei oder drei Jahren nach der EU-Zulassung in allen EU-Märkten einzuführen, lässt die Tatsache außer Acht, dass die Ursache für den verzögerten Zugang in der Regel nicht bei den Herstellern liegt.

Die Rahmenbedingungen eines Launches in den EU-Mitgliedstaaten sind von sehr heterogenen Gegebenheiten geprägt. Häufig dauern die Erstattungsverfahren zu lange oder es kann keine Einigung über einen für beide Seiten akzeptablen Erstattungsbetrag erzielt werden. Darüber hinaus warten die HTA-Institutionen in bestimmten EU-Staaten die Erstattungsentscheidung in anderen EU-Märkten ab, bevor eigene Verfahren begonnen werden. Bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen fehlt es in kleinen Mitgliedstaaten möglicherweise auch an der hochspezialisierten medizinischen Infrastruktur, die für die Anwendung bestimmter Therapien erforderlich ist. Außerdem kann es vorkommen, dass bei sehr seltenen Krankheiten keine Fälle existieren.

Doch nicht nur in kleinen EU-Ländern könnte die zeitnahe Markteinführung unrealistisch werden. Auch in Deutschland bestehen spätestens durch das 2022 verabschiedete GKV-Finanzstabilisierungsgesetz Rahmenbedingungen, die dazu führen werden, dass nicht mehr automatisch nahezu alle Präparate in Deutschland auf den Markt gebracht werden dürfen.<sup>6</sup> Eine Kopplung der Verfügbarkeit in allen 27 Mitgliedstaaten an die OME ist daher ungeeignet und verringert die Anreize, in Forschung und Entwicklung zu investieren. Der Zugang zu innovativen Therapien wird dadurch nicht für alle Mitgliedstaaten gleichgestellt.

**Andere Stakeholder, wie beispielsweise EFPIA, haben bereits alternative, besser wirksame Ansätze entwickelt, z.B. das Konzept des „Equity Based Tiered Pricing“<sup>7</sup> oder eine Beantragung der Erstattung bis zu zwei Jahre nach Marktzulassung<sup>8</sup>, um den Zugang zu innovativen Arzneimitteln in allen EU-Staaten zu fördern.**

## „Global Orphan Marketing Authorization (GOMA)“

*Kommissionsvorschlag: Möglichkeit für eine max. ein- bis zweijährige Verlängerung des OME durch die Ausweitung eines Wirkstoffes auf bis zu zwei weitere Indikationen (Verordnung Art. 72, Abs. 2).*

Die ATSE stimmt mit dem Ziel der EU-Kommission überein, die Entwicklung von Therapien für Patientinnen und Patienten zu erleichtern, für die es bisher keine zugelassenen Behandlungen gibt. Die „Global Orphan Marketing Authorization (GOMA)“ – in der vorgeschlagenen Form, die den Forschungsanreiz einer Marktexklusivität auf maximal zwei zusätzliche Indikationen begrenzt – läuft im Ergebnis dem Ziel entgegen, künftig mehr seltene Erkrankungen behandeln zu können. Einzig der Grund, dass ein Wirkstoff bei anderen seltenen Erkrankungen hilft, soll danach ein Ausschlusskriterium für die Gewährung zusätzlicher Anreize zur Erforschung des Behandlungspotentials für eine weitere seltene Erkrankung darstellen. Dies stellt aus Sicht der ATSE ein untaugliches Kriterium dar, da zum einen die so wichtigen schrittweisen Innovationen bei der Entwicklung von Therapien, insbesondere bei seltenen Erkrankungen, als auch mögliche Durchbruchsinnovationen ausbremsen bzw. verhindert werden. Für die Patientinnen und Patienten spielt es dabei keine Rolle, ob eine Therapie ein neuer Wirkstoff ist oder ob dieser schon für eine andere Krankheit zugelassen ist. Bei Letzterem sind seltene Nebenwirkungen möglicherweise schon bekannt und Ärztinnen und Ärzte wissen bereits, worauf bei der Anwendung zu achten ist. In der Konsequenz wird für besonders vulnerable Patientengruppen das Potential möglicher Therapiemöglichkeiten – und zwar unabhängig der ohnehin schwierigen wissenschaftlichen Situation – ungenutzt bleiben.

<sup>6</sup> Siehe hierzu auch: ATSE-Position zum Entwurf eines GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes, abrufbar unter: <https://atse.de/positions-papiere-und-stellungnahmen>.

<sup>7</sup> efpi – European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (2022). A shared approach to supporting Equity Based Tiered Pricing. Aufgerufen am 18.07.2023 via <https://www.efpia.eu/media/637159/ebtp-efpia-discussion-document-final-060722.pdf>.

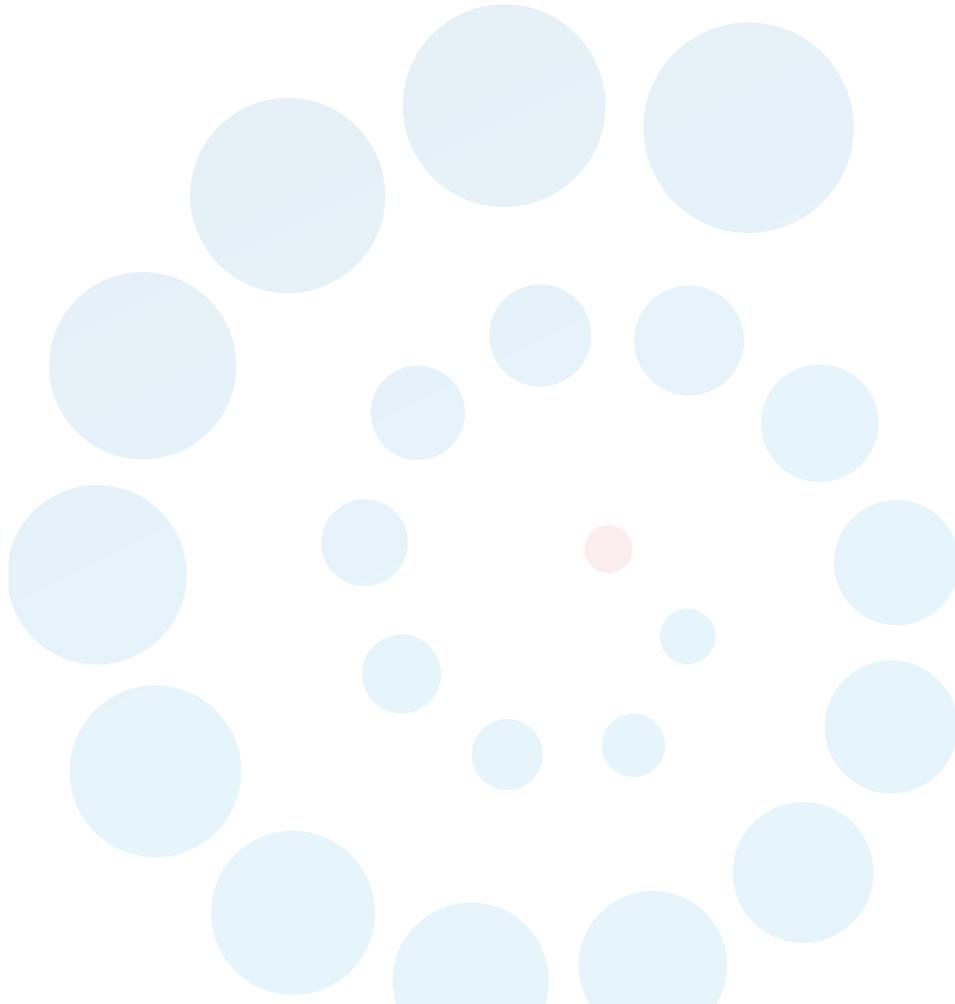
<sup>8</sup> efpi – European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (2022). ADDRESSING PATIENT ACCESS INEQUALITIES IN EUROPE The Industry commitment to file pricing and reimbursement applications across Europe and the European Access Portal. Aufgerufen am 12.07.2023 via <https://www.efpia.eu/media/677156/addressing-patient-access-inequalities-in-europe.pdf>.

Darüber hinaus liefe diese Regelung auch den „Schlussfolgerungen des Rates [der Europäischen Union] zur Verstärkung der Ausgewogenheit der Arzneimittelsysteme in der EU und ihren Mitgliedstaaten“ von 2016 zuwider.<sup>9</sup> Darin hatten die Mitgliedsstaaten klar gefordert, die Überarbeitung der gesetzlichen Rahmenbedingungen voranzutreiben, „ohne die Entwicklung von Arzneimitteln, die zur Behandlung seltener Erkrankungen erforderlich sind, zu hemmen“.

Für die Behandlungssituation in Deutschland hätte die Einführung des „GOMA“ Prinzips zur Folge, dass Patientinnen und Patienten in bestimmten Bereichen passende Therapien nicht in dem Maße zur Verfügung gestellt werden können, wie dies theoretisch möglich wäre, da die Indikationsausweiterungen und damit das volle Potential an Therapiemöglichkeiten nicht ausgeschöpft werden.

**Die ATSE unterstützt das Ziel, Behandlungsoptionen für so viele seltene Erkrankungen wie möglich zu entwickeln. Dabei ist das Prinzip der „GOMA“ nicht zielführend. Es sollte sichergestellt werden, dass Anreize ausgeweitet und nicht beschnitten sowie Indikationsausweiterungen weiter gefördert werden.**

Im Bereich der Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen gibt es noch viel tun, da nur ein Bruchteil der Betroffenen bisher adäquat mit meist lebenswichtigen Orphan Drugs versorgt werden kann. Dabei sollten die großen Fortschritte, die seit der Einführung der Orphan-Drug-Verordnung im Jahr 2000 erzielt wurden, konsequent weitergeführt werden. Der vorliegende Entwurf der Kommission zur Pharmaceutical Legislation weist bereits viele gute Ansätze auf. Allerdings sorgt ein Teil der Regelungen nicht für positive Impulse bei der Erforschung und Entwicklung von Orphan Drugs und somit eine bessere Versorgung von Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen, sondern droht vielmehr das Potential zu beschränken. Die ATSE bietet sich im weiteren Verlauf des legislativen Prozesses als Gesprächspartnerin an, um als Teil eines ganzheitlichen Ansatzes den komplexen Herausforderungen der Neugestaltung der pharmazeutischen Gesetzgebung zu begegnen und die Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen auch in Zukunft sicherzustellen.



<sup>9</sup> Der Rat der Europäischen Union (2016). Schlussfolgerungen des Rates zur Verstärkung der Ausgewogenheit der Arzneimittelsysteme in der EU und ihren Mitgliedstaaten. Aufgerufen am 14.07.2023 via <https://www.consilium.europa.eu/de/press/press-releases/2016/06/17/epco-conclusions-balance-pharmaceutical-system/>.