

Die Erforschung & Entwicklung von Orphan Drugs: Ein Geschäftsmodell und seine Besonderheiten

Eine Publikation der Arbeitsgemeinschaft
Therapie Seltene Erkrankungen (ATSE)



Vorwort

Mit diesem Dokument möchte die Arbeitsgemeinschaft Therapie Seltene Erkrankungen (ATSE) die Besonderheiten der Forschung und Entwicklung (F&E) von Medikamenten für seltene Erkrankungen (sogenannte Orphan Drugs) sowie deren Preisbildung erläutern. Zudem werden Möglichkeiten aufgezeigt, die bereits erzielten Erfolge bei der zeitnahen Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen mit effektiven Therapien zu sichern und weiter zu verbessern.

Bei der ATSE handelt es sich um eine informelle Arbeitsgemeinschaft von derzeit fünf pharmazeutischen Unternehmen, die auf dem deutschen Markt aktiv sind. Ihren Unternehmensfokus legten sie entweder bereits mit ihrer Gründung oder frühzeitig im Verlauf ihrer Firmengeschichte bewusst auf den vernachlässigten Bereich der seltenen Erkrankungen. Die fünf Unternehmen sind: Alexion, BioMarin, Celgene, Shire und Vertex. Die meisten Unternehmen der ATSE starteten Ende der 1980er, Anfang der 1990er Jahre vor dem Hintergrund einer Gründungswelle im biotechnologischen Bereich. Im Gegensatz zu vielen weniger erfolgreichen Firmen konnten sie sich seitdem als bedeutende Unternehmen in der Erforschung, Entwicklung und Vermarktung von Orphan Drugs für die Behandlung von Menschen mit seltenen und zumeist lebensbedrohlichen Erkrankungen etablieren.

Die ATSE klärt über die besonderen Bedingungen, unter denen Orphan Drugs entwickelt werden, auf und wirbt so auch um politisches Verständnis dafür. Darüber hinaus setzt sie sich für politische Rahmenbedingungen ein, die den Zugang für Patienten zu und eine kalkulierbare Erstattung von effektiven und lebensverändernden Arzneimitteln für seltene Erkrankungen langfristig garantieren.

Koordination

Fabian Bernnat
RPP Healthcare

Das Dokument entstand mit wissenschaftlicher Unterstützung durch Prof. Dr. Michael Schlander (Institut für Innovation & Evaluation im Gesundheitswesen (InnoVal^{HC}), Universität Heidelberg, Mannheimer Institut für Public Health (MIPH), Hochschule für Wirtschaft Ludwigshafen am Rhein).

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	2
1. Einleitung – Seltene Erkrankungen und Orphan Drugs	4
a. Was ist eine seltene Erkrankung?	4
b. Wie begegnet die Politik den Herausforderungen in der Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen?.....	5
c. Was ist ein Orphan Drug?	6
d. Orphan Drugs unter dem Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG).....	8
e. Mängel in der Umsetzung des AMNOG bei Orphan Drugs	9
2. Vergleichbares Grundprinzip, aber doch in vielerlei Hinsicht speziell – Das Geschäftsmodell spezialisierter Orphan Drug-Hersteller	13
a. Das allgemeine Geschäftsmodell forschender Pharmaunternehmen.....	13
b. Besonderheiten durch die Spezialisierung auf die Erforschung & Entwicklung von Therapien für seltenen Erkrankungen.....	14
c. Gesetzliche Regelungen zu Orphan Drugs	15
d. Seltene Erkrankungen – Geschäftsfeld und Verpflichtung gleichermaßen.....	16
3. Hohe Preise nicht gleichzusetzen mit überteuerten Präparaten – Preisbildung bei Orphan Drugs.....	18
a. Die Angebotsseite	18
b. Die Nachfrageseite.....	23
c. Fazit zur Preisbildung.....	27
4. Perspektiven der künftigen Entwicklung von Orphan Drugs – Empfehlungen an die Politik	29
5. Literatur und Quellen.....	31

1. Einleitung – Seltene Erkrankungen und Orphan Drugs

a. Was ist eine seltene Erkrankung?

Weltweit existieren unterschiedliche Definitionen für seltene Erkrankungen. Sie alle haben gemein, dass ihre Hauptcharakteristika die geringe Prävalenz sowie der hohe Schweregrad sind. Unterschiede finden sich bezüglich deren genauer Festlegung. Die meisten dieser Definitionen entstanden im Rahmen von Regelungen zu Orphan Drugs: Den Anfang machte dabei 1983 die USA mit dem „Orphan Drug Act“.¹ In Deutschland gilt die Definition aus der „Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden“², die im Jahr 2000 in Kraft trat. Gemäß dieser Verordnung handelt es sich um eine seltene Erkrankung, wenn in der Europäischen Union nicht mehr als 5 von 10.000 Personen betroffen sind. Für Deutschland bedeutet dies, dass eine Erkrankung nur dann als selten gilt, wenn weniger als 40.000 Menschen betroffen sind. In Deutschland haben aber fast alle seltenen Erkrankungen sogar eine deutlich niedrigere Prävalenz. Die Hälfte weist lediglich eine Prävalenz von bis zu 2,47 Fällen bei 100.000 Einwohnern auf. In Deutschland entspricht dies ungefähr 2.000 Betroffenen pro seltener Erkrankung.³ Zudem ist ein Orphan Drug nicht immer für alle Patienten einer Erkrankung indiziert.⁴ Bei einer noch geringeren Prävalenz, nämlich nicht mehr als einem Betroffenen unter 50.000 Personen, wird sogar von einer äußerst seltenen Erkrankung gesprochen.⁵ Darüber hinaus besagt die Verordnung 141/2000 als zweites Kriterium, dass eine seltene Erkrankung lebensbedrohend sein oder eine chronische Invaliddität nach sich ziehen muss.



Abbildung 1: Prävalenz von seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen im Vergleich zu einer weit verbreiteten Erkrankung (Diabetes)

Nach dieser Definition gelten bis zu 8.000 der derzeit rund 30.000 bekannten Erkrankungen als selten. Zusammengefasst sind davon in Deutschland nach Schätzungen bis zu 4 Millionen Menschen betroffen, was rund 5 % der Gesamtbevölkerung entspricht.⁶ In der gesamten Europäischen Union belaufen sich die Schätzungen auf 27 bis 36 Millionen Betroffene.⁷ Pro seltener Erkrankung ist die Zahl der Patienten im Vergleich zu Volkskrankheiten wie Diabetes mit mehreren Millionen Patienten jedoch verschwindend gering.

Hinzu kommt, dass es bislang für die meisten seltenen Erkrankungen keine effektiven Behandlungsmöglichkeiten beziehungsweise Kausaltherapien – diese setzen an der Ursache der Erkrankung an – gibt (dieser Punkt wird im nächsten Kapitel nochmals ausführlicher erläutert). Aktuell existieren zugelassene Medikamente gegen rund 130 seltene Erkrankungen.⁸ Neben diesen Hauptcharakteristika haben die meisten seltenen Erkrankungen ein oder mehrere weitere typische Merkmale:

- Viele (etwa 80 %) sind erblich bedingt und betreffen daher häufig schon Säuglinge.⁹
- Fehlendes Wissen bei Ärzten und Patienten führt anfänglich oft zu Fehldiagnosen, weshalb die richtigen Diagnosen häufig erst Jahre später gestellt werden. Der Behandlungsbeginn mit wirksamen Therapien (falls vorhanden) erfolgt daher oft (zu) spät – durchschnittliche Dauer von sieben Jahren bis zur korrekten Diagnose.¹⁰
- Aufgrund ihrer Komplexität bedarf es Spezialkenntnissen und interdisziplinärer Expertise, weshalb oft nur wenige Ärzte beziehungsweise Kliniken über die notwendigen Strukturen und Ressourcen verfügen, um richtig gestellte Diagnosen sowie wirksame Behandlungen durchzuführen.
- Wegen dem Schweregrad ihrer Leiden sind Patienten mit seltenen Erkrankungen häufig schwerbehindert und in ihrer Lebensqualität sowie sozialen Teilhabe deutlich eingeschränkt. Unklare oder gar falsche Diagnosen, fehlende Therapien und begrenzte Unterstützung durch das Gesundheitssystem können zu großem Leid und psychischer Belastung für die Patienten und ihre Familien führen.

Aufgrund ihrer Charakteristika – lebensbedrohend oder eine chronische Invalidität nach sich ziehend, chronisch fortschreitend sowie von Schmerzen, Behinderung, schweren Organschädigungen und hoher Mortalität gekennzeichnet – sind die Auswirkungen von seltenen Erkrankungen auf das Leben der Betroffenen und ihr Umfeld immer tiefgreifend. Doch auch für die Gesellschaft sind, bedingt durch die hohe Gesamtzahl an seltenen Erkrankungen und die Schwere der seltenen Erkrankungen, Effekte spürbar. Seltene Erkrankungen stellen besondere Herausforderungen an alle Akteure im Gesundheitswesen und es bedarf deren gemeinsamer Anstrengung, um diese zu bewältigen.

b. Wie begegnet die Politik den Herausforderungen in der Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen?

Die Politik hat auf die im Kapitel zuvor beschriebenen Herausforderungen reagiert. Speziell in den vergangenen Jahren gab es auf europäischer und nationaler Ebene mehrere Initiativen, um die Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland zu verbessern.

Eine nach wie vor zentrale Herausforderung bei der Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen sind die oft unzureichenden Behandlungsmöglichkeiten. Kausale, an der Ursache der Erkrankung ansetzende Therapien fehlen in den meisten Fällen, weshalb hier nur eine Behandlung der Symptome möglich ist. Lange Zeit lag dies

1. Seltene Erkrankungen und Orphan Drugs

daran, dass die Entwicklung von Orphan Drugs unter regulären Marktbedingungen aufgrund der kleinen Marktvolumina bezogen auf die Zahl der Patienten für Hersteller nicht wirtschaftlich war, da die F&E-Kosten in der Regel nicht gedeckt werden konnten. Das Investitionskalkül der Unternehmen fiel somit negativ aus. Investitionen in die Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln gegen seltene Erkrankungen blieben aus.

Gesetzgeber weltweit erkannten, dass diese ökonomischen Gesetzmäßigkeiten geschuldete Versorgungslücke nur durch die Schaffung von Anreizen für Investitionen der Industrie in die F&E von Orphan Drugs geschlossen werden kann. Deshalb wurden seit Beginn der 1980er Jahre in vielen Ländern entsprechende gesetzliche Regelungen erlassen: Den Anfang machten die USA mit dem bereits zuvor erwähnten „Orphan Drug Act“ 1983. Japan folgte 1993, Australien und Singapur 1997 und schließlich die EU mit ihrer 1999 erlassenen Orphan Drug-Verordnung. Diese bildet die Grundlage für eine seitdem positive Entwicklung im Bereich Orphan Drugs und damit eine deutliche Verbesserung in der Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen. Die positive Entwicklung spiegelt sich in der kontinuierlich steigenden Zahl an Anträgen für den Orphan Drug-Status bei der Europäischen Arzneimittelbehörde („European Medicines Agency“ – EMA)¹¹ sowie der gestiegenen Zahl an wirksamen Therapien für seltene Erkrankungen, die nun als Orphan Drugs auf den Markt kommen und Patienten zur Verfügung stehen¹², wider (die Ausgestaltung dieser Regelungen wird in Kapitel 2c ausführlich erläutert). Gemessen an der großen Zahl an Arzneimitteln, die den Orphan Drug-Status erhalten haben, verharrt die Zahl der Genehmigungen für das Inverkehrbringen jedoch auf einem niedrigen Niveau.

Darüber hinaus war und ist eine ganzheitliche Verbesserung der Versorgung der von seltenen Erkrankungen betroffenen Menschen notwendig. Einen wichtigen Schritt in diesem Zusammenhang stellt die „Empfehlung des Rates für eine Maßnahme im Bereich seltener Krankheiten“¹³ vom Juni 2009 dar. In dieser wurden die EU-Mitgliedsstaaten dazu aufgerufen, nationale Pläne und Strategien zum Umgang mit seltenen Erkrankungen bis Ende 2013 auszuarbeiten und zu verabschieden. Infolgedessen konstituierte sich in Deutschland im März 2010 das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE), für das auf politischer Ebene das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) sowie das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) verantwortlich zeichneten. Daneben gehören dem NAMSE alle für diesen Bereich relevanten Organisationen und Institutionen an. Gleichzeitig fungiert es als Koordinations- und Kommunikationsplattform für die konkrete Formulierung des Nationalen Aktionsplans für Menschen mit Seltenen Erkrankungen.¹⁴

Der Nationale Aktionsplan wurde am 28. August 2013 vorgestellt und umfasst insgesamt 52 Maßnahmen in sieben Handlungsfeldern (Versorgung, Zentren, Netzwerke; Forschung; Diagnose; Register; Informationsmanagement; Patientenorientierung; Implementierung und Weiterentwicklung), welche hinsichtlich der dringlichsten Probleme und Defizite in der Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen Abhilfe schaffen sollen.

Seltene Erkrankungen stellen durch ihr geringes Auftreten sowie ihre Schwere besondere Herausforderungen an Patienten und die Akteure im Gesundheitswesen. Um diese zu bewältigen bedarf es der Unterstützung durch die Politik, die deshalb in Europa beginnend mit der Orphan Drug-Verordnung von 1999 auch entsprechende Maßnahmen ergriff. Daraus folgten unter anderem die „Empfehlung des Rates für eine Maßnahme im Bereich seltener Krankheiten“ und in Deutschland der Nationale Aktionsplan. Diese bildeten die Grundlage für eine positive Entwicklung im Hinblick auf viele Aspekte der Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen (unter anderem steigende Zahl an Orphan Drugs), die trotz bereits erzielter Erfolge unbedingt Fortsetzung finden muss.

c. Was ist ein Orphan Drug?

Die rechtliche Grundlage für die Regelungen zu Orphan Drugs innerhalb der EU bildet die bereits erwähnte Verordnung (EG) Nr. 141/2000. Diese sieht vor, dass Arzneimittel eine Ausweisung als Orphan Drug erhalten und förderwürdig sind, wenn die in der Verordnung in Artikel 3 aufgelisteten Kriterien wissenschaftlich belegt werden können. Danach erhalten Arzneimittel den Orphan-Drug-Status, wenn sie zur Diagnose, Verhütung oder Behandlung einer Krankheit eingesetzt werden,

1. von der höchstens 5 von 10.000 EU-Bürgern betroffen sind,
2. die lebensbedrohend ist oder eine chronische Invalidität nach sich zieht
3. und für die es bisher noch keine zufriedenstellende Methode für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung des betreffenden Leidens in der EU gibt (sofern eine solche Methode besteht, muss ein erheblicher Nutzen für die Betroffenen nachgewiesen werden).

Als zufriedenstellende Methode gilt nach der „Mitteilung der Kommission über Arzneimittel für seltene Leiden (2003/C 178/02)“¹⁵ ein für die Behandlung des betreffenden seltenen Leidens zugelassenes Arzneimittel. Existiert eine solche Methode nicht, bietet ein Orphan Drug den Betroffenen per se einen therapeutischen Zusatznutzen – Sicherheit und Wirksamkeit sind mit der Zulassung belegt. Existiert bereits eine zugelassene Therapie, muss der Hersteller für die Ausweisung als Orphan Drug im Vergleich zu dieser durch die Vorlage von Nachweisen / Daten bei der EMA belegen, dass sein Präparat einen „erheblichen Nutzen“ („significant benefit“) aufweist. Dieser erhebliche Nutzen ist in Artikel 3 der „Verordnung (EG) Nr. 847/2000“ definiert als „klinisch relevanter Vorteil oder bedeutender Beitrag zur Behandlung von Patienten.“¹⁶

Unabhängig davon können auch solche Medikamente den Orphan Drug-Status verliehen bekommen, bei denen der Verkauf des Arzneimittels in der Gemeinschaft dem pharmazeutischen Unternehmen ohne weitere besondere Anreize vermutlich nicht ausreichend Gewinn bringen würde, um die notwendigen Investitionen in Forschung und Entwicklung zu tätigen. Dieses alternative Kriterium kam bisher allerdings nicht zur Anwendung. Zugelassene Orphan Drugs erhielten diesen Status also nur, wenn sie zur Behandlung von Erkrankungen eingesetzt werden, die genuin selten sind. Darüber hinaus handelt es sich um ein therapeutisches Solitär, oder die Überlegenheit gegenüber einer bestehenden Therapie wurde mit der Ausweisung als Orphan Drug nachgewiesen.

Gemäß Artikel 5 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 prüft der Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden („Committee for Orphan Medicinal Products“ – COMP) der EMA – der mit der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 geschaffen wurde – die Anträge auf einen Orphan Drug-Status, wobei die Europäische Kommission im Anschluss final über das Votum des COMP entscheidet. Mit der positiven Entscheidung der EU-Kommission zur Vergabe der Orphan Drug-Auszeichnung gehen Anreize für die F&E von Orphan Drugs einher, wie insbesondere eine zehnjährige Marktexklusivität oder das Erlassen von Zulassungsgebühren (Das Anreizsystem wird ausführlich im Kapitel 2c erläutert).

Ein Orphan Drug-Status kann bereits in der klinischen Testphase verliehen werden, der entsprechende Antrag muss in jedem Fall vor Stellung des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen bei der EMA eingehen. Mit der arzneimittelrechtlichen Zulassung sowie erneut 5 Jahre nach Markteinführung wird geprüft, ob das Präparat die Kriterien zur Vergabe des Orphan Drug-Status noch erfüllt. Wie oft fälschlicherweise geäußert wird, führt dieser nicht zu beschleunigten Zulassungsverfahren oder geringeren Anforderungen an Wirksamkeit und Sicherheit. Orphan Drugs müssen vor dem Inverkehrbringen gemäß Richtlinie 2001/83/EG die gleichen Zulassungskriterien erfüllen wie nicht-Orphan Drugs.¹⁷ Entsprechend heißt es auch in der Verordnung 141/2000: „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.“ Wird ein Orphan Drug beschleunigt zugelassen, hat das nichts mit seinem Status als Orphan Drug zu tun. Vielmehr liegt es dann daran, dass das betreffende Arzneimittel die Kriterien für die beschleunigte Zulassung erfüllt, welche für alle Arzneimittel gleich gelten. Zusammengefasst bedeutet dies, dass Orphan Drugs bei Markteintritt wie jedes andere zugelassene Arzneimittel auch, ein durch die EMA belegtes positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen.

Nach 10 Jahren erlischt der Orphan Drug-Status automatisch; dies hat selbstverständlich keine Auswirkungen auf die Anwendung des Präparats bei der entsprechenden seltenen Erkrankung und dessen therapeutischen Nutzen. Zur Förderung von Kinderarzneimitteln besteht gemäß Verordnung (EG) 1901/2006 „über Kinderarzneimittel“ die Möglichkeit, die Marktexklusivitätsfrist eines Orphan Drugs von 10 auf 12 Jahre zu verlängern, wenn für das Präparat klinische Studien in Übereinstimmung mit einem genehmigten pädiatrischen Prüfkonzept (PIP) durchgeführt wurden.¹⁸

Aktuell sind 85 Orphan Drugs auf dem deutschen Markt verfügbar (Stand April 2016). Hinzu kommen 31 Medikamente gegen seltene Krankheiten, die den Orphan Drug-Status nicht mehr besitzen, weil er ordnungsgemäß nach zehn Jahren abgelaufen ist oder von der Firma zurückgegeben wurde. Insgesamt stehen in Deutschland also 116 Therapien gegen seltene Erkrankungen zur Verfügung.¹⁹ Es befinden sich derzeit etwa 1.450 Arzneimittel für seltene Erkrankungen in der Entwicklung²⁰, die eine Ausweisung als Orphan Drug erhalten haben (Stand April 2016). Aufgrund der hohen Ausfallquote wird es allerdings nur ein Bruchteil davon – jüngste Studien ergaben eine Erfolgsquote von Wirkstoffen in der klinischen Prüfungsphase von ca. 10 %²¹ – zur Marktreife schaffen. Tatsächlich werden also lediglich um die 145 neue Orphan Drugs erreicht. Hinzu kommt, dass sich diese Substanzen in verschiedenen Phasen der klinischen Erprobung (Phase I–III) befinden und daher im Erfolgsfall zeitversetzt auf den Markt gelangen werden. Die Zahl der Orphan Drugs, die jährlich auf den Markt kommen, konnte jedoch seit Einführung der Orphan Drug-Verordnung deutlich gesteigert werden und hat mit 15 neuen Orphan Drugs 2014 einen Höchststand erreicht. Nach Expertenschätzungen wird dieser positive Trend weiterhin anhalten, was aufgrund des nach wie vor extremen Gefälles zwischen verfügbaren Therapien und seltenen Erkrankungen auch notwendig ist.²² Trotzdem werden sich die Ausgaben für Orphan Drugs, aufgrund auslaufender Patente und Marktexklusivitäten, voraussichtlich um das Jahr 2020 auf einem konstant niedrigen Niveau einpendeln (vgl. Kapitel 3b).

d. Orphan Drugs unter dem Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG)

Auch auf nationaler Ebene wurden analog zur Orphan Drug-Verordnung der EU Regelungen geschaffen, die den Besonderheiten von Orphan Drugs Rechnung tragen beziehungsweise deren Förderwürdigkeit anerkennen:

- Der Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt durch die Zulassung als Orphan Drug belegt, weshalb dieser im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nicht mehr nachgewiesen werden muss (vgl. §35a Sozialgesetzbuch (SGB) V). Damit wird anerkannt, dass für die meisten Orphan Drugs noch keine Therapie existiert oder aber ein „erheblicher Nutzen“ („significant benefit“) gegenüber bestehenden Behandlungsmethoden bereits belegt wurde (vgl. EU-Vorgaben zur Vergabe des Orphan Drug-Status). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt deshalb lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die verschiedenen Patientengruppen. Dieses Ausmaß ist das zentrale Kriterium für die Erstattungsbetragsverhandlungen, die auch bei Orphan Drugs der Nutzenbewertung folgen.

Überschreiten jedoch die jährlichen „Umsätze“ der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für ein Präparat zu Apothekenverkaufspreisen die Grenze von 50 Millionen Euro, muss das Produkt ein neues Verfahren mit vollständiger Nutzenbewertung durchlaufen und dabei im eingereichten Dossier den (Zusatz-) Nutzen gemäß den AMNOG-Anforderungen erneut nachweisen; de jure und de facto ist dieser mit der Zulassung als Orphan Drug bereits belegt. Beim Schwellenwert von 50 Millionen Euro handelt es sich nicht um den reinen Herstellerumsatz, sondern vielmehr sind in diesem Betrag auch Apotheken- (3 % zuzüglich eines Fixbetrags von 8,35 Euro und einer Notdienstpauschale von 16 Cent) und Großhandelsmargen (3,15 % bei einem Höchstbetrag von 37,80 Euro und zuzüglich eines Festzuschlags von 70 Cent), Mehrwertsteuer (knapp 19 %) und die verpflichtende Herstellerabgabe nach § 130a SGB V (7 %, Stand April 2016) enthalten beziehungsweise noch nicht herausgerechnet.²³ Werden diese Anteile herausgerechnet, beläuft sich der Nettoumsatz in der Regel maximal auf 37 Millionen Euro. Im Rahmen dieser zweiten Nutzenbewertung wird auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vollumfänglich eingebunden, das im ersten Verfahren lediglich mit der Überprüfung der Patientenzahlen und Therapiekosten betraut ist.

- Orphan Drugs können durch das Bundesamt für Wirtschaft und Ausfuhrkontrolle (BAFA) vom verpflichtenden Herstellerrabatt auf Arzneimittel gegenüber den Krankenkassen befreit werden, wenn das Unternehmen nachweisen kann, dass es ansonsten seine Ausgaben für Entwicklung und Forschung nicht mehr finanzieren könnte (vgl. §130a Abs. 9 SGB V). Das BAFA führt hier keine öffentlich zugängliche Statistik, allerdings geht aus einer Mitteilung hervor, dass bis Februar 2016 zwölf Unternehmen Erleichterungen in Bezug auf den gesetzlichen Herstellerabschlag zugesprochen wurden. Einige wurden dabei von der Erbringung des vollständigen Herstellerabschlages freigestellt, andere mussten lediglich einen reduzierten Abschlag erbringen.²⁴ Allerdings handelt es sich nicht bei allen Firmen zwangsläufig um Orphan Drug-Hersteller, da ebenfalls kleine Unternehmen, die durch den Abschlag in eine existenzbedrohende Lage geraten, einen entsprechenden Antrag stellen können. Insgesamt kann festgehalten werden, dass von dieser Regelung nur in seltenen Fällen Gebrauch gemacht wird und sie schon per Definition nur solche Präparate ohne größere wirtschaftliche und versorgungspolitische Bedeutung betreffen kann.

e. Mängel in der Umsetzung des AMNOG bei Orphan Drugs

Wie bereits ausgeführt, ist der Zusatznutzen von Orphan Drugs durch das SGB V gesetzlich anerkannt. Nachweise zum Nutzen und zum Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen daher unter AMNOG nicht vorgelegt werden. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens wird vom G-BA dennoch der Nachweis verlangt, für welche Patienten und Patientengruppen und in welchem Umfang ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Der Nachweis des Ausmaßes eines Zusatznutzens für Patientengruppen ist jedoch nicht möglich ohne den Nachweis eines Zusatznutzens insgesamt. Hier ist kritisch anzumerken, dass die Firmen deshalb in der Regel gezwungen sind, ungeachtet des anerkannten Nutzens ein vollständiges Dossier einzureichen, was gerade bei den oftmals kleineren Orphan Drug-Herstellern zu erheblichen und eventuell vermeidbaren Kosten und Aufwand führt. Denn im Gegensatz zur Nutzenbewertung von nicht-Orphan Drugs wurde ein erheblicher Zusatznutzen ja bereits auf europäischer Ebene belegt.

Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)	Anzahl der Bewertungen	Anteil an den gesamten Bewertungen in Prozent
Nicht quantifizierbarer ZN	15	44 %
Geringer ZN	14	41 %
Beträchtlicher ZN	5	15 %
Erheblicher ZN	0	0 %

Abbildung 2: Übersicht der bisher erfolgten AMNOG-Bewertungen von Orphan Drugs (34 abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren (inkl. Orphan Drugs die aufgrund der Überschreitung der 50-Millionen Euro-Grenze (2) oder eines neuen Anwendungsgebiets (3) bereits zweimal bewertet wurden, Stand April 2016)

Nach dem Beschluss des G-BA zum Ausmaß des Zusatznutzens eines Orphan Drugs muss der Hersteller wie bei allen anderen Arzneimitteln einen Erstattungspreis mit dem GKV-SV aushandeln, der ab dem 13. Monat nach Markteinführung gilt. Hier gibt es keinerlei Ausnahme oder Privilegierung. Vielmehr deuten die bisherigen Erfahrungen in eine andere Richtung: Das AMNOG sieht eine nutzenbasierte Preisfestlegung („Value-Based-Pricing“) vor, was Orphan Drugs einen dem nachgewiesenen Nutzen angemessenen Erstattungspreis garantieren sollte. Die Realität zeigt allerdings ein anderes Bild, wonach das Ausmaß des Zusatznutzens in den Erstattungspreisverhandlungen bei Orphan Drugs, aber auch bei nicht-Orphan Drugs nicht die zugeordnete Rolle zu spielen scheint. Diese Kritik formulierte bereits der unparteiische Vorsitzende des G-BA Prof. Josef Hecken bei einer Veranstaltung am 26. November 2014 in Berlin. Dort erklärte er, dass die erzielten Abschläge völlig losgelöst von dem im G-BA festgestellten Ausmaß des Zusatznutzens seien.²⁵

Auch die Anerkennung des Zusatznutzen von Orphan Drugs bis zu einer „GKV-Umsatzgrenze“ von 50 Millionen ist fragwürdig, ist der durch die Orphan Drug-Ausweisung bereits nachgewiesene Zusatznutzen doch unabhängig vom wirtschaftlichen Erfolg eines Präparates. Daher ist diese Grenzziehung, die gekoppelt ist an die Wirtschaftlichkeit eines Orphan Drugs, als politischer Kompromiss einzuordnen.

Als problematisch anzusehen ist dies vor allem, da im Rahmen einer vollständigen zweiten Nutzenbewertung die Bewertungsmethodik des IQWiG zum Einsatz kommt, die sich bei der Bewertung des Zusatznutzens von Orphan Drugs bisher nicht bewährt hat: Nach der umstrittenen Bewertung von Pirfenidon, das 2011²⁶ als erstes Orphan Drug die Nutzenbewertung durchlief, wurde das IQWiG nicht mehr mit der Bewertung des Zusatznutzens von Orphan Drugs betraut. Daraus lässt sich schließen, dass der G-BA die Auffassung über die ungeeignete Bewertungsmethodik des IQWiG für Orphan Drugs teilt. Beim damaligen Fall hatte es viel Kritik an der starren Bewertungsmethodik des IQWiG gegeben, die auf klinische Studien zu Arzneimitteln für weit verbreitete Erkrankungen ausgelegt ist und entsprechende Evidenzanforderungen beinhaltet. Diese lassen sich jedoch bei Orphan Drugs oftmals nicht vollumfänglich erfüllen.

Klinischen Studien zu Orphan Drugs sind aufgrund der Charakteristika seltener Erkrankungen nämlich besonders enge Evidenzgrenzen beziehungsweise Grenzen der Machbarkeit gesetzt: geringe Studienteilnehmerzahlen, (Patienten-)Druck auf schnelle Markteinführung aufgrund des hohen Bedarfs an effektiven Therapien („Evidence vs. Access Trade Off“), oftmals nur unzureichend validierte Endpunkte, da die Erkrankungen bisher nicht ausreichend erforscht ist – laut EMA existiert gesammeltes Wissen nur zu weniger als 1000 seltenen Erkrankungen²⁷ – sowie eine ethisch oft nicht vertretbare Verblindung und Randomisierung der Studiengruppen beziehungsweise frühzeitige Auflösung der Kontrollgruppen („Cross-Over“) nach hinreichendem Wirksamkeitsbeleg bei schwerer Krankheit ohne Behandlungsalternative. Das ist die Realität, unter der Orphan Drugs klinische Prüfungen durchlaufen. Im Hinblick auf die Berücksichtigung dieser Evidenzgrenzen bedarf es eines höheren Grades an Flexibilität in der Nutzenbewertung von Orphan Drugs, die das IQWiG allerdings bisher nicht zeigte. Deshalb würde die Gefahr bestehen, dass das IQWiG bei der starren Anwendung seiner Bewertungsmethodik und dem Anspruch nach „absoluter“ Evidenz wie im Fall Pirfenidon Orphan Drugs aus formal-methodischen Gründen einen Zusatznutzen absprechen würde. Dies stünde jedoch im Gegensatz zur Versorgungsrealität und dem Wert der neuen Arzneimittel für die Versorgung der Patienten.

Grenzen der Machbarkeit bei der Durchführung klinischer Studien zu Orphan Drugs

Muskeldystrophie Duchenne:

Die Entwicklung von Orphan Drugs zur Behandlung seltener Erkrankungen, für die keine Medikamente zugelassen sind, unterliegen einem besonderen Risiko. Dem Risiko, dass über den Verlauf der Erkrankung selbst meist nur ungenügende Informationen vorliegen. Diese sogenannte „Natural History“ wird üblicherweise in Studien untersucht. Deren Ergebnisse werden in der Planung der klinischen Studienprogramme berücksichtigt. Insbesondere bei der Auswahl der / des primären / anderen Endpunkte(s) ist es wichtig, eine Entscheidung über die Einschlusskriterien hinsichtlich der Sensitivität der / des gewählten Endpunkte(s) zu treffen. Das geht nur dann, wenn man weiß, ab welchem Verlaufsstadium bestimmte klinische Situationen irreversibel sind.

Diese Situation hat sich zum Beispiel bei den klinischen Programmen zur Entwicklung von Medikamenten zur Behandlung von Muskeldystrophie Duchenne als problematisch erwiesen. Der Verlauf der unbehandelten Erkrankung war erst nach Beginn von klinischen Studien hinreichend erforscht, so dass die Ergebnisse der Studien hinsichtlich der Wirksamkeit die statistische Signifikanz zum Teil nicht erreichten. Dies war einerseits dem Umstand geschuldet, dass die Betroffenen dringend eine medikamentöse Therapie erwarteten. Andererseits hatte eine zufällige Einschlusswahl bei ersten Studien statistische Signifikanz gezeigt. Die Einschlusswahl bei weiteren Studienprogrammen wurde dann erweitert, genau in den Verlaufsgebiet, wo der gewählte primäre Endpunkt nicht mehr sensitiv genug ist, um einen Unterschied zu Placebo darzustellen.

Eine Untersuchung des natürlichen Krankheitsverlaufes von seltenen Erkrankungen ist also im Interesse der Betroffenen durchaus wichtig – unterstützt und finanziert auch durch das Gesundheitssystem. Dies ermöglicht dann eine schnelle Entwicklung von Medikamenten unter gesichertem Wissen zum Krankheitsverlauf und erlaubt eine zielgerichtete Auswahl von Endpunkten und die entsprechenden Einschlusskriterien.

Lysosomale Saure Lipase Defizienz (LAL-D):

Ein Charakteristikum der Erarbeitung von Therapien zur Behandlung seltener Erkrankungen ist die Notwendigkeit, zunächst ein tiefgreifendes Verständnis für diese Leiden zu entwickeln. Ein Beispiel dafür ist die Lysosomale Saure Lipase Defizienz (LAL-D), die erst seit Mitte der 1900-Jahre beschrieben wurde. Auch dabei sah man sich der Herausforderung ausgesetzt, dass - wie grundsätzlich bei seltenen Erkrankungen – keine einheitliche Erstbeschreibungen vorliegt und der Erkrankungsmechanismus nur an kleinen Patientenzahlen untersucht werden kann; dadurch ist die Erkrankungsursache schwierig zu klären.

Mit der Entwicklung von besseren Möglichkeiten der Erforschung genetischer Erkrankungsursachen in den 1980/1990er Jahren wurde die molekulare Ursache von LAL-D charakterisiert. Die Ursache der Erkrankung stellte sich als Mutationen im LIPA-Gen heraus, die zur Lysosomale Saure Lipase Defizienz führen. Gleichwohl zeigt sich, dass die Erkenntnis über die Krankheitsursache lediglich ein erster Schritt zu einer Therapie sein kann.

Der Enzymersatz für die klinische Therapie der Erkrankung wurde zunächst in Einzelzellen und im Tierversuch erprobt. Verschiedene Herstellungsverfahren des Enzyms rekombinante menschliche Saure Lysosomale Lipase (rhLAL) wurden wenig erfolgreich geprüft (Tabakpflanzen, Hefen, CHO-Zellen), bis die Expression im Hühnereiweiß eine rhLAL erlaubte, deren oberflächliche Zuckerstrukturen hohe intrazelluläre biologische Aktivität erlaubten. Die klinische Entwicklung verband „Natural History Studies“ mit der Dosisfindung und weiteren Studien, um eine Enzymersatztherapie bei LAL-D im Säuglingsalter wie auch im Kindes- und Erwachsenenalter erfolgreich zu entwickeln. Der erfolgreiche Abschluss zweier Zulassungsstudien unterstützte die Zulassung in Europa, USA und Japan. Patienten mit LAL-D können seit der Zulassung von Sebelipase alfa durch die Europäische Kommission für die EU im Herbst 2015 auf eine Enzymersatztherapie zurückgreifen, die die Erkrankungsursache erfolgreich adressiert.

Die lange Zeit vom Beginn der Erforschung bis zur Möglichkeit, Patienten eine erfolgreiche Therapie zur Verfügung zu stellen, illustriert zum einen den besonderen Einsatz und die Ausdauer von Wissenschaftlern und Unternehmen, die sich im Bereich seltener Erkrankungen engagieren. Weiterhin zeigt sich in der Tatsache, dass sich erst in den 2000er Jahren die Forschungsergebnisse in eine Therapie haben umwandeln lassen, wie wichtig die Rahmenbedingungen sind, die durch eine spezielle Gesetzgebung für „Orphan Drugs“ in den USA, Japan und der EU geschaffen wurden. Ohne diese Anreize wäre die Behandlung dieser schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Erkrankungen nicht möglich.

Wenig Zweifel an der Position des IQWiG lässt sein Rapid Report zur „Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen“ (2014). Zwar werden darin die oben genannten Spezifika bei der Durchführung von Studien zu Orphan Drugs gesehen, allerdings heißt es im Fazit: „Es lässt sich keine wissenschaftliche Begründung für eine unterschiedliche Herangehensweise bei der Bewertung von medizinischen Interventionen für seltene und nicht seltene Erkrankungen ableiten. Studien mit geringer Präzision [...] haben die gleichen Auswirkungen auf die Aussagesicherheit bei seltenen und nicht seltenen Erkrankungen.“²⁸ Dass die Auswirkung geringer Präzision auf die Aussagesicherheit sich mit der Prävalenz einer Erkrankung nicht verändert, ist nachvollziehbar, aber unwesentlich. Die bei Studien zu Orphan Drugs aufgrund der Evidenzgrenzen oftmals geringe Präzision ist dagegen wissenschaftlich begründbar und bedingt eine andere beziehungsweise eine flexiblere Herangehensweise. So könnte bei Orphan Drugs eine gewisse Unsicherheit in klinischen Studien akzeptiert werden, gemessen an Besonderheiten der seltenen Indikation wie: der Prävalenz und der Heterogenität der Patientengruppe, dem geringen Wissenstand bezüglich der Erkrankung und ihres natürlichen Verlaufes („Natural History“), der Verfügbarkeit validierter Endpunkte,

dem Fehlen von vergleichbaren Präparaten sowie insbesondere der Schwere der Erkrankung.²⁹ Ein praktisches Beispiel hierfür ist die Evaluation des Evidenz-Niveaus einer Studie im Vergleich zum kontextabhängigen bestmöglichen Evidenz-Niveau, wie es die an der Beurteilung von Gesundheitstechnologien („Health Technology Assessment“ – HTA) in der Schweiz beteiligten Stakeholder in einem gemeinsamen Papier für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln vorschlagen.³⁰ Ein entsprechender Ansatzpunkt findet sich auch in § 5 Abs. 3 der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV), wo es in Bezug auf den Nachweis des Zusatznutzens heißt: „Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind Nachweise der am besten verfügbaren Evidenzstufe einzureichen.“³¹ Es stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, ob man den Grad der möglichen Evidenz bewerten sollte oder auf absoluten Evidenzanforderungen beharrt, durch die letztlich oft unnötig Ressourcen gebunden und verbraucht werden, die dann an anderer Stelle fehlen. Diese Opportunitätskosten gilt es insbesondere mit Blick auf die F&E-Ausgaben zu bedenken.

Die Bewertungsmethodik muss unter dem Gesichtspunkt der zugrundeliegenden gesundheitspolitischen Absicht betrachtet werden: Wird im Zusammenhang mit Orphan Drugs beispielsweise der schnelle Zugang zu neuen Therapien vorrangig gesehen, sind Zielkonflikte wie der „Access vs. Evidence Trade Off“, also eine Abwägung zwischen der Verfügbarkeit des Medikaments für die Patienten und der Generierung weiterer Evidenz, zu berücksichtigen. Das IQWiG setzt offensichtlich ausschließlich darauf, „absolute“ Evidenz zu erbringen, was die politische und gesundheitspolitische Motivation zur Schaffung eines (ursprünglich fehlenden) Marktzugangs von Patienten mit seltenen Erkrankungen zu wirksamen Medikamenten ignoriert. Wie der hochrangige EMA-Mitarbeiter Hans-Georg Eichler (European Medicines Agency Senior Medical Officer) ausführt, birgt die Fokussierung auf höchste Evidenzstandards allerdings auch die große Gefahr, falsch-negative Bewertungen zu fällen, das heißt den Nutzen eines Arzneimittels zu übersehen. Speziell bei seltenen Erkrankungen kann dies schwerwiegende Folgen haben.³²

2. Vergleichbares Grundprinzip, aber doch in vielerlei Hinsicht speziell – Das Geschäftsmodell spezialisierter Orphan Drug-Hersteller

a. Das allgemeine Geschäftsmodell forschender Pharmaunternehmen

Das Geschäftsmodell der pharmazeutischen Industrie unterscheidet sich in vielen Punkten von dem der meisten anderen Branchen: Die F&E von Arzneimitteln ist sehr langwierig (durchschnittliche Entwicklungszeit von mehr als 13 Jahren)³³, risikoreich und teuer. Unter anderem aufgrund der unterschiedlichen Daten sowie der schwer zu tranchierenden Entwicklungsphasen ist das Spektrum der Schätzung zu den durchschnittlichen F&E-Kosten von Arzneimitteln breit und reicht in den neusten Studien von 1,2 Milliarden US-Dollar (Adams und Branter, 2010) über 1,5 Milliarden US-Dollar (Mestre-Ferrandiz et al., 2012) bis zu knapp 2,6 Milliarden US-Dollar (DiMasi, Grabowski und Hansen, 2016) pro neu zugelassenem Wirkstoff.³⁴ Unstrittig ist aber, dass die Kosten in den letzten Jahren weit stärker als die normale Inflation gestiegen sind.³⁵ Die hohen Kosten ergeben sich unter anderem aus der Langwierigkeit und dem hohen Risiko der F&E von Arzneimitteln. Es muss neben den direkt anfallenden Kosten („Out-of-pocket costs“) auch den Kosten Rechnung getragen werden, die durch den langen Zeitraum zwischen Investition und den ersten Einnahmen bei Vermarktung eines Medikaments und der in dieser Zeit möglichen alternativen Nutzung der Finanzmittel entstehen.³⁶ Hinzu kommt, dass die F&E-Kosten eines Präparats auch Studien beziehungsweise Forschungsaktivitäten zu Substanzen oder Wirkstoffen umfassen, die im Rahmen der Produktentwicklung durchgeführt wurden, aber letztendlich erfolglos blieben. Die hier in der F&E verwendeten finanziellen Mittel hätten auch in andere ähnliche Projekte investiert werden können, woraus sich sogenannte Opportunitätskosten errechnen.

Von Kritikern werden Opportunitätskosten oftmals als rein theoretisches Konstrukt und damit als „Bluff“ abgetan, da es sich hier um ein durchaus abstraktes Konzept handelt. In einem der gängigsten Grundlagenlehrbücher der Volkswirtschaftslehre von Samuelson und Nordhaus werden Opportunitätskosten wie folgt erläutert: „Beim Treffen von Entscheidungen fallen Opportunitätskosten an, weil die Auswahl einer Möglichkeit in einer Welt der Knappheit bedeutet, dass wir auf andere Möglichkeiten zu verzichten haben. Opportunitätskosten bezeichnen den Wert des entgangenen Gutes oder der entgangenen Dienstleistung.“ Weiter heißt es: „Auch wenn Opportunitätskosten sich nicht immer problemlos messen lassen, sind sie trotzdem ebenso real wie der Wert des Öls unter dem Wasser.“ Abschließend wird konstatiert: „Die volkswirtschaftlichen Kosten umfassen zusätzlich zu den tatsächlichen Geldausgaben auch jene Opportunitätskosten, die entstehen, weil Ressourcen auch anderweitig eingesetzt werden könnten.“³⁷ Es handelt sich bei Opportunitätskosten also um reale ökonomische Kosten, welche die betriebswirtschaftlichen Unternehmensentscheidungen hinsichtlich Investitionen in Forschungsvorhaben entscheidend beeinflussen. Opportunitätskosten bei der Berechnung der F&E-Kosten bei Arzneimitteln nicht zu berücksichtigen, wäre demnach ein logischer Fehlschluss und würde die betriebswirtschaftliche Wirklichkeit sowie die Erkenntnisse der Wirtschaftswissenschaft zuwiderlaufen. Laut den auf den Arzneimittelmarkt spezialisierten Wirtschaftswissenschaftlern Joseph A. DiMasi, Henry G. Grabowski und Ronald W. Hansen vom US-amerikanischen „Tufts Center for the Study of Drug Development“ machen sie sogar ungefähr die Hälfte der gesamten F&E-Kosten bei einem neu entwickelten Wirkstoff aus.³⁸

Risikant ist die F&E von Arzneimitteln auch, da Arzneimittelhersteller aufgrund der langen Entwicklungsdauer viel anfälliger für Änderungen des erstattungsrechtlichen beziehungsweise regulatorischen Rahmens sind. Pharmazeutische Unternehmen sind deshalb stärker als Unternehmen in anderen Branchen auf Stabilität der Regularien angewiesen.

Ein weiterer bedeutsamer Unterschied zu den meisten anderen Märkten ist, dass der Markt für innovative Arzneimittel stärker durch einen Innovations-, statt durch einen Preiswettbewerb gekennzeichnet ist.³⁹ Dieser ergibt sich aus der zentralen Rolle des Patentschutzes bei Arzneimittelinnovationen und bietet dem Hersteller die Möglichkeit auf ein legales, zeitlich begrenztes Produkt-Monopol, was ihn für den aufwändigen und risikoreichen Schöpfungsprozess entlohnen soll und so den Anreiz schafft, in die langwierige, teure und risikoreiche Entwicklung neuer Arzneimittel zu investieren.⁴⁰

b. Besonderheiten durch die Spezialisierung auf die Erforschung & Entwicklung von Therapien für seltenen Erkrankungen

Bei der Erforschung und Entwicklung von Orphan Drugs kommt es oftmals zu einer Häufung von Herausforderungen:

- **Erschwerte Evidenzgenerierung:** Aufgrund der insgesamt geringen Patientenzahlen, der heterogenen Patientenpopulation sowie der geringen Zahl diagnostizierter Patienten ist es bei klinischen Studien für Orphan Drugs oft extrem schwierig, Studienteilnehmer zu rekrutieren. Daraus resultiert ein erhöhter logistischer und finanzieller Aufwand pro Studienteilnehmer. Des Weiteren existiert oftmals wenig Wissen zu den Erkrankungen, was vor Beginn der Wirkstoffentwicklung oft Grundlagenforschung erforderlich macht. Diese wird durch die Komplexität vieler seltener Erkrankungen erschwert und bedingt eine hohe Forschungsintensität.
- **Ethische Herausforderung:** Da im Bereich der seltenen Erkrankungen ein hoher Bedarf an wirksamen Therapien ("Medical Need") besteht, kommt es zu Situationen, in denen die europäische Zulassungsbehörde (EMA) und der Hersteller zwischen einer schnellen Verfügbarkeit für die Patienten und der Generierung weiterer Evidenz abwägen müssen („Access vs. Evidence Trade Off“).

Die Summe dieser Besonderheiten macht die F&E von seltenen Erkrankungen sehr kostspielig und hochriskant – gerade auch in Relation zur Größe des späteren Absatzmarktes. An dem Mukoviszidose-Wirkstoff Ivacaftor des Herstellers Vertex haben beispielsweise 2.900 Forscher von mehr als 2.500 Institutionen 60 Jahre lang geforscht.

Erhöhter Aufwand pro Patient bei der Durchführung von klinischen Studien zu Orphan Drugs

Morbus Hunter:

Gemeinsam mit der Villa Metabolica, einem international anerkannten Zentrum zur Behandlung und Erforschung von lysosomalen Speicherkrankheiten, führte Shire 2005 eine klinische Studie zur Behandlung der seltenen Erkrankung Morbus Hunter mit der Enzyersatztherapie Idursulfase durch. Die Villa Metabolica ist Teil der Universitäts-Kinderklinik in Mainz. Morbus Hunter, das auch als Mukopolysaccharidose II (MPS II) bezeichnet wird, ist eine angeborene Stoffwechselkrankheit. Eine ungenügende Aktivität des lysosomalen Enzyms Iduronat-2-Sulfatase führt zu der lebensbedrohlichen Multiorganerkrankung MPS II. Kinder die besonders schwer betroffen sind, entwickeln sich rückläufig, was bis zum Tod führen kann.

Wegen der äußerst geringen Anzahl Betroffener – aktuell sind nur 75 Patienten in Deutschland bekannt⁴¹ – bestand die Herausforderung darin, genügend Probanden für die Studie zusammenzubringen. Möglich wurde die klinische Erprobung von Idursulfase nur durch eine internationale Zusammenarbeit: Der Vila Metabolica gelang es, über ihr europaweites Netzwerk spezialisierter Ärzte, genügend potenzielle Patienten für die klinische Studie ausfindig zu machen. Die behandelnden Fachärzte besprachen anschließend mit den Eltern der Patienten vor Ort, häufig auch unter Einbeziehung von Selbsthilfegruppen, die Möglichkeiten der Teilnahme an der klinischen Studie in Mainz.

Unter anderem entschieden sich auch die Eltern eines betroffenen Jungen aus Spanien aus der Nähe von Madrid zur Teilnahme. Aufgrund der notwendigen wöchentlichen Infusion mit dem Wirkstoff Idursulfase unter kontrollierten Bedingungen in der Villa Metabolica entschied sich die Familie für die Zeit der klinischen Studie, für etwa 1 Jahr, nach Mainz zu ziehen. Die Eltern konnten während dieser Zeit ihrer regulären Beschäftigung in Spanien nicht nachgehen. Außerdem musste für die Familie eine Wohnung angemietet und alle für ihren Aufenthalt notwendigen Behördengänge durchgeführt werden. Der betroffene Sohn der Familie und sein Bruder besuchten beide während ihrer Zeit in Mainz den Unterricht an einer staatlichen Schule. Die Villa Metabolica entschied sich vor diesem Hintergrund dazu, der Familie einen Betreuer zur Seite zu stellen. Der finanzielle Aufwand für diesen exemplarischen Fall belief sich auf etwa 50.000 Euro. Trotz dieser Hürden in der klinischen Erprobung wurde Idursulfase als Therapie zur Behandlung von Morbus Hunter erfolgreich zugelassen. Der Wirkstoff Idursulfase ist seit 2007 in Deutschland auf dem Markt und ist die erste und bisher einzige Enzymersatztherapie für Patienten mit Morbus Hunter seit der Entdeckung der Krankheit vor mehr als 100 Jahren.

c. Gesetzliche Regelungen zu Orphan Drugs

Die gesetzlichen Regelungen zu Orphan Drugs weltweit bauen ihr Anreizsystem für die Investition in die F&E von Orphan Drugs im Wesentlichen auf folgenden Elementen auf: Gebührenerlasse, gebührenfreie Beratung und Marktexklusivität.

In der EU wurden mit der Verordnung 141/2000 folgende Anreize geschaffen:

- Die gebührenfreie Unterstützung bei der Entwicklung, insbesondere bei Design und Durchführung klinischer Studien durch die EMA („Protocol Assistance“).
- Absenkung bis Entfall von Zulassungsgebühren (kleine und mittelständische Unternehmen sind meist vollständig davon befreit).
- Eine Marktexklusivität von zehn Jahren, die allerdings erlischt, wenn ein anderer Anbieter innerhalb der Frist nachweisen kann, dass sein Präparat „sicherer, wirksamer oder auf andere Art und Weise klinisch überlegen ist“.

Die Orphan Drug-Verordnung kann als Erfolgsgeschichte bezeichnet werden, wie sich an der seit Inkrafttreten der Verordnung deutlich gestiegenen Zahl der Orphan Drugs ablesen lässt, die in Europa (und damit in der Regel auch in Deutschland) jährlich neu auf den Markt kommen (vgl. Abbildung 3). Möglich wurde dies durch eine stabilere Grundlage für das Geschäftsmodell Orphan Drugs, ohne die es die Mehrheit von Orphan Drug-Herstellern beziehungsweise der inzwischen auf dem Markt verfügbaren Therapien heute in Europa nicht geben würde.

Als Beispiel für dieses Grundprinzip kann das Präparat Thalidomid des Herstellers Celgene dienen, das – ursprünglich als Schlafmittel vom deutschen Hersteller Grünenthal unter dem Handelsnamen Contergan vertrieben – in den 1960er Jahren traurige Berühmtheit erlangte. Jahrzehnte später, als der Wirkstoff längst patentfrei war, wurden Hinweise gefunden, dass dieser Patienten mit der seltenen Blutkrebserkrankung Multiples Myelom helfen könnte. Erst die Orphan Drug-Regelungen in den USA und Europa ermöglichten es Celgene, diesen Hinweis in klinischen Studie zu erhärten und eine Zulassung sowohl in den USA als auch in Europa für den Wirkstoff zu erlangen. Dies ist auch ein Beleg dafür, dass der primäre Wert pharmazeutischer Erzeugnisse nicht nur in der Synthetisierung der Produkte

2. Das Geschäftsmodell spezialisierter Orphan Drug-Hersteller

liegt, sondern vor allem in der Generierung des Wissens um Wirkmechanismen und der richtigen Anwendung von Substanzen – und bei Thalidomid insbesondere auch in der sicheren Anwendung des Präparates. Zulassungsvoraussetzung war sowohl in den USA als auch in Europa, dass der Hersteller ein Sicherheitsprogramm entwickelt, einführt und weiter vorhält, das eine Therapie Schwangerer mit Thalidomid verhindert.

Zulassung für Medikamente mit Orphan-Drugs-Status* in der Europäischen Union



* bzw. vor 2000: Medikamente die für den Status qualifiziert gewesen wären

Quelle: vfa

Abbildung 3: Übersicht Orphan Drug-Zulassungen in der EU⁴²

Die Bedingungen für die F&E von Orphan Drugs müssen stabil gehalten werden, damit diese sich auch weiterhin lohnt und Arzneimittelhersteller weiter investieren. Die wachsende Zahl effektiver Therapien für seltene Erkrankungen in Form von Orphan Drugs nach Inkrafttreten der Orphan Drug-Verordnung zeigt, dass der eingeschlagene Weg der richtige ist. Allerdings sind die meisten seltenen Erkrankungen noch immer ohne wirksame Therapieansätze, weshalb es sich auch angesichts 116 verfügbarer Therapien (Stand April 2016) bei rund 7.000 bis 8.000 seltenen Erkrankungen erst um einen Anfang handeln kann.

Diese Sichtweise ist auch auf politischer Ebene vorhanden, da es beispielsweise das Ziel des von der EU-Kommission 2010 gegründeten „International Rare Diseases Research Consortium“ (IRDiRC) ist, bis 2020 die Entwicklung von 200 neuen Therapien für seltene Erkrankungen und Diagnosemittel für die meisten seltenen Erkrankungen zu ermöglichen.⁴³

d. Seltene Erkrankungen – Geschäftsfeld und Verpflichtung gleichermaßen

Das geschaffene Anreizsystem hat die Investitionsaussichten im Bereich der seltenen Erkrankungen verbessert und es pharmazeutischen Unternehmen erst ermöglicht, diesen Schritt zu gehen, ohne dabei ihre wirtschaftliche Existenz aufs Spiel zu setzen. Trotz des gesteigerten Anreizes ist das Investitionsrisiko bei F&E von Orphan Drugs jedoch nach wie vor sehr hoch. Zu den Arzneimittelherstellern, die das Wagnis des Einstiegs in die F&E von Orphan Drugs eingegangen sind, zählen auch die Unternehmen der ATSE-Gruppe.

Neben den wirtschaftlichen Erwägungen wurden und werden diese Unternehmen auch angetrieben und getragen von dem gesellschaftlichen Konsens, dass dringend effektive Therapien für die bis dato stark vernachlässigten Patienten mit seltenen Erkrankungen benötigt werden. Als „biotechnologische Startups“ teilweise aus Forschungsprojekten hervorgegangen, zeichnet die ATSE-Unternehmen ein „Forschungsgeist“ aus, der trotz vieler Fehlschläge F&E-Projekte im Bereich Orphan Drugs immer weiter vorantrieb. Aus dieser Motivation heraus und dank der verbesserten Investitionsgrundlage aufgrund der Orphan Drug-Verordnung spezialisierten sich die Firmen der ATSE von Beginn auf die F&E von Orphan Drugs. Neben den bereits genannten Besonderheiten der F&E von Orphan Drugs ergaben sich zusätzlich zwei weitere Herausforderungen:

1. Als relativ junge Unternehmen, die sich an einem frühen Punkt ihrer unternehmerischen Entwicklung befinden, ging die Kapitalgewinnung für die Finanzierung der F&E meistens mit einer sehr hohen Verschuldung einher. Häufig musste hier deshalb auch Risikokapital gebunden werden. Risikokapital ist außerbörsliches Beteiligungskapital, das Investoren in neue Unternehmen einbringen, um meist junge Firmen und ihren hochriskanten Forschungsvorhaben mitzufinanzieren. Darüber hinaus verzeichnen diese Unternehmen typischerweise auch über lange Zeiträume Verluste, bevor sie schlussendlich in die Gewinnzone kommen. Risikokapitalgeber werden in der Regel dort tätig, wo Banken oder andere Geldgeber aufgrund des hohen Risikos nicht mehr bereit sind, Kapital zur Verfügung zu stellen. Für die Entwicklung junger Biotechunternehmen ist das Vorhandensein von ausreichend Risikokapital essentiell. Dieses Problem ist nach wie vor in der Biotechnologie-Branche in Deutschland nicht befriedigend gelöst, wie die Unternehmensberatung Ernst & Young erst 2015 in einer Studie feststellte. Als Folge sank die bereits geringe Zahl der Biotech-Unternehmen zwischen 2013 und 2014 weiter. Der Grund liegt laut der Studie in den langen und kostenintensiven Forschungsprozessen, deren Erfolg jedoch oft lange ungewiss ist.⁴⁴
2. Zu den Besonderheiten in der Kapitalgewinnung kommt bei diesen Unternehmen noch eine relativ geringe Portfoliobreite hinzu, wodurch die Möglichkeiten zur Steuerung des Verlustrisikos beziehungsweise zur Refinanzierung stark eingeschränkt sind – die Unternehmen sind viel stärker von einem Präparat abhängig, als größere Pharmaunternehmen. Am Ende werden immer nur die „Gewinner“ der pharmazeutischen F&E gesehen, allerdings muss das gesamte Portfolio betrachtet werden. Projektausgleichsmöglichkeiten durch ein breites Portfolio über mehrere erfolgreiche medikamentösen Therapien sorgen dabei für ein geringeres Risiko.

Zusammenfassend lässt sich das ATSE-Geschäftsmodell wie folgt skizzieren: Es handelt sich bei den meisten Unternehmen ursprünglich um „biotechnologische Startups“, teils mit wissenschaftlichem Hintergrund, die sich auf die F&E von Orphan Drugs spezialisiert haben und bereit waren, das damit verbundene, hohe Investitionsrisiko einzugehen. Dieses Risiko resultiert zum einen aus den oben dargestellten Besonderheiten der F&E von Orphan Drugs und der damit verbundenen Gefahr, das eingesetzte Kapital zu verlieren. Zum anderen daraus, dass die Unternehmen der ATSE sich im Vergleich zu anderen etablierten Marktteilnehmern noch relativ zu Beginn des unternehmerischen Lebenszyklus befinden: Darum war die (Risiko-)Kapitalbeschaffung meistens mit einer hohen Verschuldung verbunden, die teils bis heute fortbesteht, wobei gleichzeitig die Verlustausgleichsmöglichkeiten aufgrund der geringen Portfoliobreite begrenzt bleiben. Stabile politische und erstattungsrechtliche Rahmenbedingungen sowie eine angemessene Verzinsung der Investition sind daher grundlegend für weitere Investitionen in die Erforschung und Entwicklung neuer Orphan Drugs.

3. Hohe Preise nicht gleichzusetzen mit überteuerten Präparaten – Preisbildung bei Orphan Drugs

Arzneimittelpreise sind ein Thema, das regelmäßig in der Öffentlichkeit sowie in der Gesundheitspolitik intensiv, oft emotional und teilweise auch unsachlich diskutiert wird. Gesetzlich ist die Preisbildung bei patentgeschützten Arzneimitteln 2011 durch das AMNOG neu geregelt worden. Allerdings werden – sowohl in der öffentlichen Diskussion, als auch im AMNOG Prozess – die ökonomischen Gesetzmäßigkeiten, denen die Preisbildung unterliegt sowie deren Anreizwirkung auf die forschenden, pharmazeutischen Unternehmen häufig außer Acht gelassen. Dabei ist ein Verständnis der Arzneimittelbranche und ihrer Logik der Preissetzung essentiell, um den Arzneimittelmarkt so zu regulieren, dass Gemeinwohlziele bestmöglich erfüllt werden können. Zur Erläuterung der Funktionsweise des Arzneimittelmarktes bietet sich die Unterscheidung zwischen den Ebenen Angebot und Nachfrage an.

a. Die Angebotsseite

Die Investitionsrechnung von Arzneimittelherstellern

Es ist für Arzneimittelhersteller grundlegend, dass ihre F&E-Ausgaben sowie Vertriebs- und weitere Betriebskosten durch die Einnahmen gedeckt werden, um neue innovative Medikamente zu entwickeln und vermarkten zu können. Darüber hinaus ist es für sie als wirtschaftliche Unternehmen notwendig zu bewerten, welche Forschungsvorhaben eine dem Risiko angemessene Verzinsung versprechen. Um dies zu bestimmen, liegt bei pharmazeutischen Unternehmen, wie auch generell in der Wirtschaft, jedem F&E-Projekt eine Investitionsrechnung zugrunde. Hierbei wird allgemein das Konzept des Nettobarwerts („Net Present Value“ – NPV) genutzt. In dem betriebswirtschaftlichen Standardwerk „Principles of Corporate Finance“ (2011)⁴⁵ wird dieser kurz „als Differenz zwischen den Ein- und Auszahlungen eines Projekts, zu einem bestimmten Zeitpunkt“ definiert. Es handelt sich also um eine Kennziffer, die verwendet wird, um die Profitabilität eines Projektes zu analysieren beziehungsweise um Investitionsentscheidungen zu treffen: Fällt der Nettobarwert positiv aus, lohnt sich die Investition in das Projekt. Anders formuliert bedeutet dies, dass die Gesamtkapitalrendite („Return on Invested Capital“ – ROIC) größer ist als die Kosten der Kapitalbeschaffung („Cost Of Capital“ – COC). Die Gesamtkapitalrendite drückt dabei den prozentualen Gewinn bezogen auf das eingesetzte Kapital aus. Der ROIC gibt demnach als Kennziffer an, wie profitabel das Kapital eingesetzt wurde. Bei den Kosten der Kapitalbeschaffung wird unterschieden zwischen Eigen- und Fremdkapital. Beim Eigenkapital errechnen sich die Kapitalkosten aus den Opportunitätskosten, also aus den erwarteten entgangenen Erträgen ähnlich risikoreicher Anlagealternativen. Die Kosten des Fremdkapitals ergeben sich aus den vom Geldgeber verlangten Zinsen.

Viele der kleinen Orphan Drug-Hersteller benötigen in den ersten Jahren nach ihrer Gründung Fremdkapital von Wagniskapitalgebern („Venture Capital“), was die Kapital-Beschaffungskosten in die Höhe treibt, da Wagniskapitalgeber in der Regel aufgrund des hohen Risikos auch besonders hohe Zinsen verlangen. Wenn die erwartete Rendite, das ROIC, größer ist als die Zins-Kosten des geliehenen Kapitals beziehungsweise die Verzinsung alternativer Anlagen, werden die Unternehmen investieren. Es besteht also ein enger Zusammenhang zwischen Risiko und Rendite.

Wie im weiteren Verlauf des Kapitels gezeigt wird, sind die Gesamtkapitalrendite sowie die Kapitalbeschaffungskosten zwei von mehreren Komponenten, die auf das Zustandekommen von Arzneimittelpreisen beziehungsweise die Entwicklung von Orphan Drugs einwirken. Der Nettobarwert dient als theoretisches Konstrukt, um diese zu fassen und hilft damit, das Geschäftsmodell forschender pharmazeutischer Unternehmen zu erklären. In der Realität ist es allerdings oftmals kompliziert, ihn valide zu berechnen, gerade weil sich die Kosten bei der Arzneimittelentwicklung nur schwer bestimmen lassen, wie die unterschiedlichen Schätzungen zeigen. Zudem sind auch die Absatzmengen wegen der Unsicherheit der politischen Rahmenbedingungen schwer vorhersehbar.

Die Investitionsrechnung bei Orphan Drugs

Diese Mechanismen der Preisbildung bei Arzneimitteln gelten natürlich auch für Orphan Drugs. Um allerdings nachzuvollziehen, wie die Preise von Orphan Drugs zustande kommen, ist einmal mehr die Seltenheit der Erkrankungen

beziehungsweise die geringe Zahl der Patienten ausschlaggebend. Genaue Angaben speziell zu den durchschnittlichen F&E-Kosten von Orphan Drugs sind bisher kaum publiziert. Allerdings ist anzunehmen, dass diese nicht prinzipiell von den F&E-Kosten der Arzneimittel für weiter verbreitete Krankheiten abweichen. In ihrer jüngsten Untersuchung der F&E-Kosten von 106 neuen Wirkstoffen schätzen DiMasi / Grabowski / Hansen auf Grundlage der in die Studie eingeschlossenen Orphan Drugs, dass deren F&E-Kosten 94 % des Gesamtdurchschnitts betragen.⁴⁶ Zwar nehmen an klinischen Studien für Orphan Drugs weniger Probanden teil beziehungsweise werden weniger Patienten behandelt, was die F&E-Kosten tendenziell sinken lässt. Allerdings ist fraglich, ob dies wirklich zu verkürzten und kostengünstigeren Entwicklungsprozessen führt, ist der finanzielle und administrative Aufwand pro Patient doch deutlich höher. Die wenigen Patienten werden oft unter hohem logistischem Aufwand auf eine Handvoll Studienzentren verteilt und im Hinblick auf das Studiendesign müssen aufgrund geringer Erfahrungswerte oftmals neue Pfade beschritten werden. Dazu kommt auch, dass die Kosten für präklinische Studien sowie die Overheadkosten vergleichbar sind, während die Kapitalbeschaffungskosten (Cost of Capital – COC) aufgrund des Einsatzes von Risikokapital häufig höher ausfallen.

Entscheidend ist vor allem, dass die F&E Kosten in Relation zur Größe des Absatzmarktes meist größer sind als bei Produkten, die keine Orphan Drugs sind.

Angesichts hoher F&E-Kosten bei besonders hohem Verlustrisiko vieler kleiner Orphan Drug-Hersteller ergibt sich bei Orphan Drugs wegen der geringeren Patientenzahlen die Notwendigkeit höherer Preise pro Patient, damit das Investitionskalkül aufgeht.

Der Innovationswettbewerb

In der Regel befinden sich Arzneimittelhersteller in einem Innovationswettbewerb, der den pharmazeutischen Markt für patentgeschützte Präparate prägt. Der renommierte Harvard-Ökonom Scherer verweist als Erklärung hierfür auf das „competitive rent-seeking behavior“, das in der pharmazeutischen Industrie in einem Rennen der Arzneimittelhersteller darum mündet, innovative Arzneimittel als Erster zur Marktreife zu bringen und entsprechende Schutzrechte zu erlangen.⁴⁷ Dem Sieger dieses Innovationsrennens winken dabei in der Regel Gewinne, die eine dem eingegangenen Risiko entsprechende Verzinsung des eingesetzten Kapitals ermöglicht. Die anderen Unternehmen, die in dem Rennen zurückgeblieben sind, müssen unter Umständen Verluste bis zur Komplettabschreibung der Forschungskosten hinnehmen. Aufgrund der im Kontext des intensiven Innovationswettbewerbs steigenden F&E-Ausgaben wächst die Durchschnittsrendite in der Branche nicht an. Dieser Wettbewerb und damit das „rent-seeking-behavior“ der Unternehmen sorgt also letztendlich fortwährend für Arzneimittel-Innovationen und medizinische Durchbrüche, die neue Heilungschancen für die Patienten mit sich bringen. Dies gilt insbesondere für Orphan Drugs, da hier oft arzneimitteltherapeutisches Neuland betreten werden muss. Entsprechend ergab eine Untersuchung der bis 2014 in den USA auf den Markt gekommenen Orphan Drugs, dass 50 % sogenannte „first-in-class“-Medikamente waren; also das erste Präparat in einer Arzneimittelgruppe.⁴⁸

Bedingung dafür ist allerdings, dass es eine Aussicht auf ausreichend hohe Gewinne gibt. Bestünde diese nämlich nicht, würden sich nur wenige oder sogar keine Unternehmen in das Rennen begeben, geschweige denn so viel in die F&E von neuen Präparaten investieren. In einem solchen Szenario wären letztendlich die Patienten die Leidtragenden, wie Scherer feststellt. Sinkende Gewinnaussichten verändern die Investitionsrechnungen dahingehend, dass die F&E-Anstrengungen entsprechend zurückgefahren beziehungsweise mehr Projekte unter die Rentabilitätsschwelle fallen und eingestellt werden. Entsprechend negativ sind die Auswirkungen auf neue Projekte bei sinkenden Gewinnerwartungen. Die Renditen der Unternehmen würden sich paradoxerweise kaum merklich verändern, weil die Anpassung nicht über die Senkung der Gewinnerwartungen, sondern über die Aufgabe potenziell unrentabler oder besonders risikoreicher F&E-Projekte erfolgt. Daher wäre langfristig die Aussicht auf weitere therapeutische Durchbrüche für die Betroffenen deutlich geschmälert, da Unternehmen in „sichere“ Projekte investieren würden, statt hohe Summen in die riskantere Entwicklung medizinischer Innovationen zu stecken. Undifferenzierte Sparmaßnahmen und regulatorische Eingriffe im Arzneimittelbereich können daher kurzfristig ohne negative Folgen

3. Preisbildung bei Orphan Drugs

bleiben, während sie langfristig durch das Ausbremsen des Innovationsrads umso spürbarer für Patienten und die gesamte Gesellschaft werden.

Der ganze Bereich der Orphan Drugs ist ein gutes Beispiel für diese Überlegungen. Vor Inkrafttreten der europäischen Orphan Drug-Gesetzgebung wurden in Europa fast keine Arzneimittel für seltene Erkrankungen entwickelt oder vermarktet. Erst durch die Schaffung von ökonomischen Anreizen wurde die Entwicklung durch pharmazeutische Unternehmen wie die der ATSE angestoßen, mit dem nunmehr positiven Ergebnis, dass heute rund 116 Orphan Drugs (Stand April 2016) für die Behandlung der Patienten mit seltenen Erkrankungen zur Verfügung stehen.

Gerade im Bereich der seltenen Erkrankungen, in dem ein hoher Bedarf an innovativen Therapien besteht, ist es also nicht nur positiv für die Arzneimittelhersteller, sondern auch wünschenswert für die Patienten und die gesamte Gesellschaft, dass die F&E von Orphan Drugs sich wirtschaftlich lohnt. Rentable Preise, die für den Einzelpatienten hoch erscheinen, werden benötigt, damit die Investitionsrechnung pharmazeutischer Unternehmen angesichts der immensen und risikobehafteten Investitionen positiv ausfällt und diese bereit sind weiterhin am Innovationswettbewerb teilzunehmen.⁴⁹ Über den Preis wird so eine bedarfsorientierte Allokation der im Gesundheitssystem verfügbaren Ressourcen umgesetzt. Dieser erfüllt nämlich eine Signalfunktion, die der Wirtschaftsnobelpreisträger Friedrich August von Hayek folgendermaßen auf den Punkt bringt: „Man glaubte deshalb, dass Werte und Preise davon bestimmt wären, was die Menschen vorher getan hatten, anstatt einzusehen, dass der wirkliche Zusammenhang der war, dass für die Erhaltung dieser Ordnung Preise nicht gezahlt wurden, weil Menschen etwas getan hatten, sondern die Preise angeboten wurden, um die Menschen zu veranlassen etwas zu tun. [...] Dies ist das Verständnis der Preise als Signal [...]“.⁵⁰

Behandlungsdurchbrüche dank Orphan Drugs

Multiples Myelom:

Die seltene Krebserkrankung Multiples Myelom betrifft vor allem das Knochenmark. Sie gilt bislang als nicht heilbar. Allerdings konnten in den letzten Jahren durch fortgesetzte Forschung deutliche Therapiefortschritte erzielt werden. Bei Patienten, die im Zeitraum 1996-2006 behandelt wurden, stieg die Überlebenszeit jedoch insbesondere durch neue Arzneimitteltherapien um 15 Monate an. Dies entspricht einer Verbesserung um 50% im Vergleich zur Dekade davor.⁵¹ In den letzten Jahren konnte ein weiterer Anstieg erreicht werden: Aktuell liegt das Gesamtüberleben auch aufgrund der neuen Arzneimitteltherapien bei etwa fünf Jahren – und ist damit zwei Jahre länger als früher.⁵² Ein kleiner Teil der Patienten (ca. 3%) wird von einigen Forschern bereits als „geheilt“ angesehen: Sie befinden sich schon seit über 12 Jahren (!) ununterbrochen in einer kompletten Remission ihrer Erkrankung.⁵³ Sowohl das Gesamtüberleben als auch der Anteil der „geheilten“ Patienten wird in Zukunft auch durch weitere bevorstehende Neueinführungen wahrscheinlich weiter zunehmen. Setzt sich diese Entwicklung so weiter fort, und danach sieht es infolge von einer Vielzahl von Neuzulassungen und Kombinationstherapien in den letzten Monaten aus, könnte das Multiple Myelom in einigen Jahren für die meisten Patienten von einer tödlichen zu einer chronischen Erkrankung werden.

Mukoviszidose:

Mukoviszidose (lateinisch mucus ‚Schleim‘ und viscidus ‚zäh‘, bzw. ‚klebrig‘), auch zystische Fibrose (CF) genannt, ist eine lebensverkürzende, seltene, autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung. Die Ursache dieser Erkrankung sind durch Mutationen bedingte Defekte von Chloridkanälen in den Zellen von Organoberflächen, wodurch die Zusammensetzung der Sekrete exokriner Drüsen verändert wird, wie etwa der Wasser- und Salzhalt.

Im Detail handelt es sich um Mutationen im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen, die einen Funktionsdefekt im CFTR-Protein an der Zelloberfläche zur Folge haben können.

Die betroffenen Zellen sind nicht in der Lage mittels Osmose Wasser in das umliegende Gewebe zu ziehen, wodurch der Wassergehalt des Bronchialsekrets sowie der Sekrete der Bauchspeicheldrüse, der Leber (Galle), der Geschlechtsorgane und der akzessorischen Geschlechtsdrüsen sowie des Dünndarms zu niedrig ist. Die Sekrete werden dadurch zähflüssig und in den betroffenen Organen kann es zu Funktionsstörungen unterschiedlicher Art kommen. Mukoviszidose ist daher eine Multisystemerkrankung. Bisher sind über 2000 verschiedene Mutationen bekannt, die bei den Betroffenen zu einer unterschiedlichen Ausprägung der Mukoviszidose führen können.

Erste Symptome zeigen sich bereits in der frühen Kindheit. Mukoviszidose kann vorgeburtlich diagnostiziert werden. Die Erkrankung ist derzeit nicht heilbar. Durch den medizinischen Fortschritt konnten über die letzten Jahrzehnte neue Behandlungsmöglichkeiten etabliert werden, durch die die mittlere Lebenserwartung auf mittlerweile etwa 40 Jahre erheblich gesteigert werden konnte. Mit neuen, präzisen Behandlungskonzepten, die erstmals die Ursache der Erkrankung behandeln und nicht nur die Symptome, wird die Lebenserwartung voraussichtlich weiter steigen.

Insbesondere die Forschung im Bereich der CFTR-Modulation hat neue bahnbrechende Therapiemöglichkeiten hervorgebracht. Die CFTR-Modulation ist ein Behandlungsansatz, der bei dem zugrundeliegenden Proteindefekt ansetzt, der CF verursacht, indem sie die Oberflächenmenge und Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins direkt verbessert.

Zurzeit gibt es nur zwei auf dem Markt verfügbare Medikamente, welche dieser pharmakologischen Klasse angehören und mit dem funktionsgestörten CFTR-Kanal interagieren.

Dies ermöglicht den betroffenen Patienten, die meist noch Kinder sind, einen erheblichen Gewinn an Lebensqualität. Insbesondere eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion, weniger Krankenhausaufenthalte sowie die Verringerung von starkem Husten. Je früher mit der Therapie nach Diagnosestellung begonnen wird, desto höher ist auch die Wahrscheinlichkeit eines längeren Lebens für die Patienten.

Hohe Preise als Investitionsanreiz

Aufgrund der bereits erwähnten hohen Ausfallrate von Wirkstoffkandidaten im Laufe des Entwicklungsprozesses neuer Arzneimittel entsteht eine Abhängigkeit der Forschungsprogramme pharmazeutischer Unternehmen von den ökonomischen Erfolgen weniger „Gewinner-Produkte“. Wie DiMasi / Grabowski / Hansen folgern, kann nur dadurch die gesamte Entwicklungspipeline finanziert werden. In ihrer Untersuchung der eingeführten Arzneimittelinnovationen zwischen 1970 und 1994 kommen sie zu zwei entsprechenden Erkenntnissen: 1) Die Verteilung der Gewinne ist stark asymmetrisch. Lediglich 30 % der Präparate, die zwischen 1990 und 1994 auf den Markt kamen, konnten ihre F&E-Kosten einspielen.⁵⁴ Die erfolgreichsten 10 % der Produkte sind zudem für 46 % bis 54 % aller Gewinne verantwortlich. 2) Im Durchschnitt lagen Gewinne (Return On Invested Capital – ROIC) und Kosten (Cost Of Capital – COC) meist in derselben Größenordnung.

Die Suche nach diesen erfolgreichen Produkten beschreiben DiMasi / Grabowski / Hansen als den entscheidenden Treiber für den Innovationswettbewerb in diesem Bereich. Scherer et al. kommen in ihrer Untersuchung der Profitabilität medizinischer Innovationen in den USA und Deutschland zu einem ähnlichen Schluss, wobei die erfolgreichsten 10 % dieser Präparate sogar für rund 50 % der gesamten Einnahmen verantwortlich sind.⁵⁵ Eine der aktuellsten Untersuchungen zu dem Thema findet sich bei Berndt et al., der die Einnahmen und Kosten in den USA neu eingeführter, verschreibungspflichtiger Arzneimittel in vier Kohorten zwischen 1991 und 2009 betrachtet (1991-94, 1995-99, 2000-04, 2005-09). Der Gesundheitsökonom vom renommierten Massachusetts Institute of Technology (MIT) in Cambridge, USA, und seine Kollegen stützen dabei nicht nur die Aussagen von DiMasi / Grabowski / Hansen, sondern fanden im Zeitablauf sogar eine sinkende durchschnittliche Gesamtkapitalrendite (Return on Invested

3. Preisbildung bei Orphan Drugs

Capital – ROIC), wobei in der letzten Kohorte die Kosten erstmals die Einnahmen im Durchschnitt überstiegen. Dies erklären die Autoren mit der Intensität des ausgetragenen Innovationswettbewerbes sowie einem zunehmenden Einspardruck auf Zahlerseite. Berndt und seine Koautoren warnen davor, dass dieser Preisdruck Zahlern und Patienten kurzfristig Vorteile bringen kann, langfristig Innovationen aber dadurch vermehrt ausbleiben werden. Ihr Fazit: „Sustainable levels of returns are needed to maintain continued innovation.“⁵⁶

Der oben beschriebene Innovationswettbewerb spiegelt sich auch in den F&E-Ausgaben pharmazeutischer Unternehmen im Vergleich mit anderen Branchen wider: In Deutschland bilden die forschende Pharma- und die Luft- und Fahrzeugbaubranche die beiden forschungsstärksten Wirtschaftsbereiche und reinvestieren durchschnittlich den größten Anteil ihres Umsatzes in F&E: 2011 ca. 10 %, während 23 % der Beschäftigten im Bereich F&E angestellt waren.⁵⁷ Für die USA stellt Scherer sogar fest, dass die Forschungsausgaben der pharmazeutischen Branche zwischen 1999 und 2003, gemessen an ihren Umsätzen, fast fünfmal so hoch lagen im Vergleich mit der restlichen Fertigungsindustrie.⁵⁸ Dies gilt in besonderem Maße auch für die Unternehmen der ATSE-Gruppe, die im Branchenvergleich überdurchschnittlich hohe F&E-Anstrengungen auf sich nehmen, um neue effektive Therapien für seltene Erkrankungen auf den Markt zu bringen: Im Geschäftsjahr 2014 lag die prozentuale Reinvestition des Umsatzes beispielsweise für Celgene bei ca. 31,7 % und für BioMarin bei ca. 60 %.

„Mondpreise“ und andere Fehlannahmen

Regelmäßig werden Arzneimittelpreise als überhöht und die Gewinne der Pharmaindustrie als unverhältnismäßig bezeichnet. Gerade auch Orphan Drugs werden in diesem Zusammenhang oft genannt. Wären die Renditen bei Orphan Drugs tatsächlich überproportional, wäre zu erwarten, dass weitaus mehr pharmazeutische Unternehmen in diesem Bereich aktiv wären. Denn Überrenditen führen dazu, dass Kapital aus ähnlich risikoreichen Anlagen mit geringerer Verzinsung in die Bereiche mit Überrenditen fließen, bis sich die Renditen wieder normalisiert haben. Dieser Prozess könnte nur durch (künstliche) Markteintrittsschranken aufgehalten werden. Im Pharmamarkt gibt es aber zumindest keine unüberwindbaren Markteintrittsschranken. In der Realität scheuen allerdings weiterhin viele Arzneimittelhersteller die risikoreiche Investition in die F&E von Orphan Drugs, was gegen die These der immer wieder zitierten „Mondpreise“ spricht. Außerdem legen die pharmazeutischen Unternehmen die Preise für Orphan Drugs in Deutschland nicht alleine fest. Vielmehr werden diese innerhalb der durch das AMNOG festgelegten Rahmenbedingungen zwischen Hersteller und GKV-Spitzenverband (GKV-SV) verhandelt. Hierdurch werden wirtschaftliche Preise garantiert. Aufgrund der geringen Größe der Märkte hat auch das erste Jahr der Preisfreiheit bei Orphan Drugs keine nennenswerten Effekte.

Zu beachten ist auch, dass die Renditen im pharmazeutischen Bereich aufgrund der Besonderheiten der Bilanzierung in der Regel überhöht dargestellt werden: Aus handelsrechtlichen Gründen werden F&E-Ausgaben in der Bilanz unter den jährlichen Kosten aufgeführt. Tatsächlich handelt es sich aber um Investitionen, die allerdings erst mit einer Verzögerung von oftmals mehr als einem Jahrzehnt, nämlich mit der Vermarktung des Präparats, Rendite bringen. Durch das Ignorieren des Investitions-Charakters von F&E-Ausgaben sind die Renditen der Pharmaunternehmen systematisch überschätzt. Dies wurde durch eine Studie des Büros für Technikfolgenabschätzung des US-Kongresses („US Office of Technology Assessment“ – OTA) – vergleichbar mit dem Wissenschaftlichen Dienst des Bundestages – im Jahr 1993 bestätigt.⁵⁹ Daraus folgernd beschreibt Scherer die Renditen von Arzneimittelherstellern als dem Risiko angemessen und im Durchschnitt knapp über den Kosten des eingesetzten Kapitals liegend.⁶⁰

Auf Grundlage des durch die Orphan Drug-Verordnung von 2000 deutlich verbesserten Investitionsklimas fungieren die hohen Preise bei Orphan Drugs als Anreiz für pharmazeutische Unternehmen, (weiter) in diesen Bereich zu investieren, da hier nach wie vor ein großer Bedarf an neuen effektiven Therapien besteht. Da Investitionen in die F&E von Orphan Drugs unter den normalen ökonomischen Rahmenbedingungen nicht rentabel waren, musste mit der Verordnung Nr. 141/2000 überhaupt erst ein entsprechender Markt geschaffen werden. Deshalb sind wirtschaftlich erfolgreiche Orphan Drugs wünschenswert, bilden sie doch so die Voraussetzung dafür, dass das Anreizsystem der Orphan Drug-Verordnung seine volle Wirkung entfalten kann. Dieses ist nämlich zwecklos, solange die Investitionsrechnung von Unternehmen aufgrund zu geringer Preise nicht aufgeht und die Investitionen ausbleiben.

Eine unverhältnismäßige Kürzung der Preise im Laufe des AMNOG-Prozesses oder durch Einsparmaßnahmen hätte also demnach zur Folge, dass Unternehmen ihr Forschungsengagement im Bereich der seltenen Erkrankungen zurückfahren oder sich sogar komplett daraus zurückziehen. Ohne eine risikogerechte Verzinsung beziehungsweise die Aussicht auf entsprechende Gewinne lässt sich der für die Entwicklung innovativer Orphan Drugs notwendige Forschungsaufwand nämlich nicht aufrechterhalten. In der Konsequenz erscheint es unwahrscheinlich, dass die Zahl neuer Therapien – wie seit 2000 erlebt – dann weiterwachsen würde, wodurch der Bedarf an diesen Arzneimitteln ungedeckt bliebe.

b. Die Nachfrageseite

Während auf der Angebotsseite die zuvor beschriebenen Renditeanreize für Risikoinvestitionen und damit der Innovationswettbewerb auf den Preis von Arzneimitteln einwirken, steht auf der Nachfrageseite der relative Wert des Produkts als Hauptdeterminante. Bei Arzneimitteln drückt sich dieser zunächst im therapeutischen Nutzen für die Patienten aus, was in Deutschland durch das AMNOG regulatorisch Eingang in die Arzneimittelbewertung gefunden hat. Es gibt jedoch eine Reihe weiterer Nutzenkomponenten, die in der Diskussion oft vernachlässigt werden:

Gerade bei seltenen Erkrankungen – und insbesondere, aber nicht nur bei Kindern – belastet die Erkrankung meist das gesamte familiäre Umfeld. Auch deren Nutzen von einer effektiven Behandlung sollte bei der Bewertung von Therapien berücksichtigt werden.

- Weiterhin können Arzneimittel die volkswirtschaftliche Produktivität erhöhen, weil die Patienten oder Angehörige wieder arbeiten können.
- Es sollte eine sorgfältige Abschätzung der optimalen Ressourcenzuteilung vorgenommen werden. Beispielsweise sind Einsparungen auch in anderen Bereichen möglich: Krankenhauskosten können teilweise vermieden oder reduziert werden. Dasselbe gilt für Kosten der Pflege und der Rehabilitation, um nur einige Beispiele zu nennen.
- Auch ist es wichtig zu bedenken, dass das Auslaufen des Orphan Drugs-Status nach zehn Jahren und / oder der Patentablauf zu stark sinkenden Preisen führt, was bei der heutigen Beurteilung des Wertes eines Produktes berücksichtigt werden sollte, denn der Nutzen des Präparates steht dann zukünftigen Generationen für nur noch einen Bruchteil der Kosten für immer zur Verfügung.

Eine am Wert des Produkts orientierte Preisbildung wird allgemein in vielen Märkten praktiziert und als ökonomisch optimal erachtet.⁶¹

Der Nutzen von Orphan Drugs

Der besondere Nutzen von Orphan Drugs ergibt sich bereits aus den Kriterien der Ausweisung: Wie in Kapitel 1 beschrieben, existiert entweder noch gar keine Therapie, oder aber es muss ein erheblicher Nutzen gegenüber der bestehenden Methode nachgewiesen werden. Erhält ein Orphan Drug also die Zulassung, ist gemäß der Orphan Drug-Verordnung der EU über die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit hinaus auch bereits ein Zusatznutzen für die entsprechende Patientenpopulation nachgewiesen. Zudem wird der Orphan Drug Status nur für lebensbedrohende Erkrankungen oder für solche vergeben, bei denen ansonsten eine chronische, schwere Behinderung droht.

Auch der deutsche Gesetzgeber hat dies anerkannt und hält in Bezug auf die Nutzenbewertung in § 35a Abs. 1 S. 10 SGB V fest: „Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt [...].“

Der hohe individuelle Nutzen von Orphan Drugs liegt auf der Hand, da es sich meistens um die erste kausal-wirksame Therapiemöglichkeit handelt, während es Behandlern zuvor lediglich möglich war, bestmöglich die Symptome zu lindern („Best Supportive Care“ – BSC). Aufgrund der intensiven F&E-Bemühungen der Orphan Drug-Hersteller und dem immensen Wissensgewinn in der Genomik in den letzten zwei Jahrzehnten handelt es sich bei den meisten Orphan Drugs um hochinnovative Präparate, die erstmals wirkungstechnisch an der Ursache einer seltenen Erkrankung ansetzen. Durch diese effektiven Therapien lassen sich oft bislang tödlich verlaufende Erkrankungen chronifizieren oder zumindest die Lebenserwartung der Patienten steigern. Den Betroffenen wird häufig wieder die Teilnahme am Alltag beziehungsweise ein normales und selbstbestimmtes Leben ermöglicht. Des Weiteren können mit Orphan Drugs häufig sich verschlimmernde Behinderungen aufgehalten oder verlangsamt werden, was sich in der Regel auch positiv auf die Lebenserwartung auswirkt. Trotz der deutlich erhöhten Lebensqualität bleibt die Gesundheit der Menschen mit seltenen Erkrankungen im Vergleich zur Gesamtbevölkerung häufig eingeschränkt.

Lebensverändernde Wirkung von Orphan Drugs

Kurzdarmsyndrom:

1983 war ein einschneidendes Jahr im Leben von Wilfried B. Im Herbst wurde bei ihm ein Hodentumor diagnostiziert. Dieser hatte bereits Metastasen im Bauchraum gebildet. Um den Krebs zu behandeln wurde Wilfried B. zunächst mit Kobalt bestrahlt und anschließend operiert. 1989 musste zum ersten Mal aufgrund der Metastasenbildung ein Teilstück des Dünndarms entfernt werden. Diese Operation half Wilfried B. sehr und stabilisierte seinen Zustand zunächst. Bis etwa 2004: da musste zum zweiten Mal ein Stück des Dünndarms entfernt werden. Als Folge dieser notwendigen Operation leidet Wilfried B. seit 2010 an der seltenen Erkrankung Kurzdarmsyndrom. Sein Dünndarm ist nur noch etwa 70 Zentimeter lang – der Dünndarm eines gesunden Menschen ist normalerweise etwa 5 Meter lang.

Die Folge des Kurzdarmsyndroms ist, dass Betroffene nicht mehr genügend Flüssigkeiten und Nährstoffe aus flüssiger und fester Nahrung aufnehmen können, um sich ausreichend zu ernähren. Der entstehende Nährstoffmangel äußert sich in sehr starkem Gewichtsverlust, Nachtblindheit oder einer auffälligen Blutungsneigung. Aufgrund der geringen Dünndarmlänge war Wilfried B. zunächst vollständig darauf angewiesen, sich unter Umgehung des Magen-Darm-Traktes zu ernähren – mit Hilfe von Nährstoffinfusionen über die sogenannte parenterale Ernährung. Er bekam täglich etwa 16 Stunden Infusionen, die häufig mit septischen Reaktionen aufgrund von Keimansammlungen am Infusionsport einhergingen. Jedes Jahr musste Wilfried B. seitdem drei bis viermal zur Behandlung dieser Komplikationen in die Klinik, da die Infektionen starken Körpergewichtsverlust verursachten.

2014 erhielt Wilfried B. erstmals acht Wochen mit Teduglutid eine Kausaltherapie zur Behandlung des Kurzdarmsyndroms. Danach konnten seine Ärzte die parenterale Ernährung schrittweise zurückfahren. Bis dahin hatte er eine intravenöse Kalorienzufuhr von 2.400 Kalorien an sieben Tagen in der Woche. Mit Teduglutid konnte die intravenöse Kalorienzufuhr auf 1.600 gesenkt werden und die Gaben pro Woche auf fünf-, vier und zuletzt drei Mal reduziert werden. Eine Behandlung mit dem Wirkstoff Teduglutid, der subkutan gegeben wird, verbessert die Aufnahme von Nährstoffen und Flüssigkeiten aus dem Darm. Teduglutid wirkt, indem es die Funktion eines Peptidhormons imitiert und so die Darmschleimhaut zum Wachstum anregt. Dadurch kann sich die Fähigkeit des Darms zur Aufnahme von Flüssigkeiten und Nährstoffen verbessern und die parenterale Ernährung reduziert werden. Gleichzeitig ging bei Wilfried B. auch die Zahl der Infektionen erheblich zurück. Mittlerweile ist ins Leben von Wilfried B. ein Stück Normalität zurückgekehrt und er kann sogar wieder gemeinsam mit seiner Frau verreisen: „Zwei, drei Beutel Teduglutid kann ich überall mal im Kühlschranks lagern – also Urlaub mit dem Auto, das geht schon alles wieder“, so Wilfried B.

Neben den Patienten, ihren Angehörigen und ihrem Umfeld weisen Orphan Drugs auch für die gesamte Gesellschaft einen Nutzen auf. Es besteht in der Gesellschaft ein Konsens über die „besondere Verantwortung für Menschen mit

seltenen Erkrankungen“ (Nationaler Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen) sowie den Grundsatz, dass diese „dasselbe Recht auf gute Behandlung haben wie andere Patienten“ (EU-Orphan-Drug-Verordnung). Heute erhalten viele Betroffene durch Orphan Drugs neue Perspektiven: Beispielhaft zu nennen ist der Besuch einer öffentlichen Schule ohne ständige Fehltag, die freie Wahl der Ausbildung oder des Studiums sowie die (Wieder-)Aufnahme eines Berufs. Diese Teilhabe am (Arbeits-)Leben ist letztlich natürlich auch aus ökonomischer Sicht für die Gesellschaft von großem Wert, weil sich damit Beitragszahler generieren lassen, statt teure, falsch behandelte Patienten anzusammeln: Frühzeitige und effektive Therapien und dadurch vermiedene Folgebehandlungen beziehungsweise -kosten – beispielsweise häufige Krankenhausaufenthalte, kostspielige Untersuchungen, Transplantationen und weitere operative Eingriffe – können immense Einsparungen bedeuten.

Klassische Kosten-Nutzen-Konzepte und ihre Grenzen

Klassische Konzepte, die eine Bewertung des Nutzens eines Arzneimittels im Verhältnis zu den Kosten vorsehen, wie die häufig verwendeten qualitätskorrigierten Lebensjahre („Quality Adjusted Life Years“ – QALY) sind oftmals zu eng gefasst, um Nutzenaspekte wie im vorigen Abschnitt beschrieben mit einzubeziehen.⁶² Kosten-Nutzen-Bewertungen können in Deutschland gemäß § 35b SGB V zwar als Instrument bei der Preisfindung eingesetzt werden, finden in der Praxis bisher aber keine Anwendung. Trotzdem beeinflussen die entsprechenden Konzepte natürlich die Nutzensauffassung bei Arzneimitteln sowie Überlegungen hinsichtlich der Verteilung von Ressourcen im Gesundheitswesen, beziehungsweise was die Gesellschaft bereit ist, für diesen Nutzen zu zahlen. Ob diese Verteilungsmodi allerdings den Präferenzen der Bevölkerung entsprechen, stellt beispielsweise der Deutsche Ethikrat in seiner Stellungnahme „Nutzen und Kosten im Gesundheitswesen – Zur normativen Funktion ihrer Bewertung“ in Frage.⁶³

Im Hinblick auf Orphan Drugs haben sich viele traditionelle Kosten-Nutzen-Bewertungen als ungeeignet erwiesen. Hauptkritikpunkt ist dabei, dass Besonderheiten von seltenen Erkrankungen und Orphan Drugs, wie die Seltenheit und Schwere der Erkrankung sowie die fehlenden therapeutischen Alternativen, meistens keine oder zu geringe Berücksichtigung finden. Dadurch wird beispielsweise bei der Anwendung traditioneller Kosteneffektivitätskriterien der therapeutische Nutzen von Orphan Drugs zu gering eingestuft, da Patienten mit seltenen Erkrankungen häufig irreparable Schäden erleiden, wodurch ihr Gesundheitszustand bei Beginn der Behandlung bereits schlecht ist. Deshalb ergibt sich nach üblichen Messungen eine eingeschränkte Lebensqualität auch nach einer wirksamen Behandlung und damit ein geringer Nutzen. Angesichts der Schwere der Erkrankung können aber schon geringe Verbesserungen für den Patienten von großem Nutzen sein. Auch werden die Kosten von Orphan Drugs ohne Relationsrahmen durch Kostenrechnungen für Alternativtherapien oft überschätzt. Ein weiterer Aspekt, der bei klassischen Kosten-Nutzen-Betrachtungen von Orphan Drugs zu wenig abgebildet wird, ist die empirisch nachgewiesene Auffassung der Mehrheit der Bevölkerung in westlichen Industriestaaten, dass schwerkranken Menschen bei der Versorgung Priorität eingeräumt werden sollte. Diese und weitere „soziale Präferenzen sind in den unterschiedlichen Varianten der „Social-Cost-Value-Analysis“ inkludiert.⁶⁴ Allgemein wird daneben häufig die ergänzende Verwendung von „Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA)“-Ansätze vorgeschlagen, die die Berücksichtigung aller für eine vollständige Bewertung notwendigen Nutzenaspekte erlaubt. In Großbritannien und Frankreich finden diese bei Entscheidungen über die Erstattung von Orphan Drugs bereits teilweise Anwendung.

Alternative Überlegungen zur Kosten-Nutzen-Bewertung

Aufgrund dieser Mängel klassischer Kosten-Nutzen-Analysen zur Anwendung bei Orphan Drugs bedarf es hier alternativer Überlegungen. Diese sind auch notwendig, da sich Orphan Drugs grundsätzlich nicht mit der traditionellen, meist rein utilitaristischen Logik der aggregierten Nutzenbewertung über alle Versicherten hinweg vereinen lassen. Aufgrund der nach dieser Auffassung schiefen Kosten-Nutzen-Verteilung fallen Orphan Drugs dabei naturgemäß aus dem Rahmen.

Allerdings vernachlässigt der utilitaristische Ansatz den Gerechtigkeitsaspekt, der durch den Anspruch auf Behandlung unabhängig von der Seltenheit der Erkrankung auch in der Orphan Drug-Verordnung festgehalten ist. Argumentieren lässt sich hier ebenso mit der Gerechtigkeitsauffassung des bekannten Harvard-Philosophen John Rawls: Rawls Idee von Gerechtigkeit besteht kurz gefasst darin, dass jeder Mensch das gleiche Recht hat und die gleichen Möglichkeiten erhalten sollte, seinen Lebensplan zu verfolgen.⁶⁵ Dies schließt auch den Zugang zu effektiven Behandlungsmöglichkeiten mit ein, unabhängig davon, ob die Person an einer seltenen oder einer weit verbreiteten Erkrankung leidet.

Von diesem Standpunkt aus sind Kosten-Nutzen-Abwägungen problematisch, da die Nicht-Bereitstellung einer vorhandenen Therapie dem Patienten das Recht auf Verwirklichung der eigenen Lebensplanung versagt beziehungsweise einschränkt. Folgt man Rawls' Theorie, kann man zu dem Schluss gelangen, dass ebenso der Vergleich zwischen unterschiedlichen Patientengruppen per Kosten-Nutzen-Bewertung problematisch ist, da damit in gewisser Weise die Abwägung zwischen der Chance und Freiheiten der jeweils Betroffenen einhergeht.⁶⁶ Die zentrale Problematik der Verteilung endlicher Ressourcen ist dadurch noch nicht gelöst. Hier sei allerdings auf die insgesamt für die Gesellschaft sehr geringen Ausgaben für Orphan Drugs verwiesen – ein Aspekt, der am Ende dieses Kapitels beleuchtet wird.

Bei der Betrachtung des Kosten-Nutzen-Arguments in Bezug auf Orphan Drugs sind auch die bereits zuvor erwähnten mehrheitlich gesellschaftlichen Wertvorstellungen / sozialen Präferenzen zu beachten, wonach die aus medizinischer Sicht Bedürftigsten vordringlich zu behandeln sind. Ein solcher Ansatz ist geprägt von dem Imperativ, Schwerkranke vor vermeidbaren Schäden beziehungsweise dem Tod zu retten, auch wenn dies in vielen Fällen zu einer „uneffektiven“ Verteilung von Ressourcen führt.⁶⁷ Dieser Auffassung folgte auch das Bundesverfassungsgericht im sogenannten „Nikolaus-Beschluss“ aus dem Jahr 2005. Der Beschluss sichert unabhängig von Kosten-Nutzen-Erwägungen den „Off-Label-Use“ – die Anwendung eines Arzneimittels außerhalb seines zugelassenen Anwendungsgebiets – rechtlich bei Erkrankungen ab, die regelmäßig lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen, für die es keine anerkannte Behandlungsmöglichkeit gibt und bei der das Arzneimittel „eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbar positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf“ verspricht.“⁶⁸

Rawls' Idee einer gerechten Gesellschaft basiert auf der Vorstellung, wie man eine solche Umverteilung in Unwissenheit seiner eigenen Möglichkeiten, die unter anderem durch Talente oder eben den Gesundheitszustand beziehungsweise Erkrankungen bestimmt werden, gestalten würde. Diese Unwissenheit in Bezug auf künftige Leiden und Erkrankungen nimmt auch Thomas Philipson, Gesundheitsökonom von der University of Chicago, als Startpunkt für seine Überlegung zur Verteilung der Ressourcen in einem Gesundheitssystem. Er baut seine Argumentation auf der Grundannahme auf, dass lediglich medizinische Innovationen beziehungsweise der medizinische Fortschritt als einzig wahre „Krankenversicherung“ gesehen werden können. Während Krankenversicherungen im herkömmlichen Sinn – Erstattung der Kosten von Versicherten im Krankheitsfall – ausschließlich die finanzielle Komponente abdecken, kann der Verlust von Gesundheit, Lebensqualität oder -dauer für den Fall, dass keine effektiven Therapien existieren, nicht reduziert werden. Bei seltenen Erkrankungen ist dies oftmals die Realität. Die einzig wirksame Absicherung hiergegen bietet nach Philipson also die Investition in die F&E neuer Therapien. Darüber hinaus erläutert Philipson, dass letzten Endes nicht nur die Menschen von der Entwicklung neuer Orphan Drugs profitieren, die an einer seltenen Erkrankung leiden, sondern alle, die in dieses „Versicherungssystem“ einzahlen. Der medizinische Fortschritt in der Behandlung von Orphan Drugs bietet den Nicht-Betroffenen die Zuversicht einer Absicherung gegen solche unwahrscheinlichen aber schweren Krankheitsfälle; Philipson spricht in diesem Zusammenhang von einem „peace of mind“.⁶⁹

Nach diesen Ausführungen ist es interessant zu betrachten, welchen gesamtgesellschaftlichen Preis eine Absicherung im Fall der Erkrankung an einer seltenen Erkrankung aktuell hat. Beim Blick auf die Zahlen wird dabei deutlich, dass die Belastung der Gesundheitssysteme durch Orphan Drugs beziehungsweise die gesamten Ausgaben für entsprechende Präparate sehr gering ausfallen: Die GKV-Kosten für Orphan Drugs beliefen sich 2015 auf 1,3 Milliarden Euro zu realen Apothekenverkaufspreisen (AVP, nach Abzug des gesetzlichen Herstellerrabatts sowie Apothekenabschlägen), was ca. 4 % der GKV-Arzneimittelausgaben, 0,6 % der gesamten GKV-Ausgaben sowie 0,033 % des Bruttoinlandsproduktes (BIP) ausmacht.⁷⁰ Nach eigenen Berechnungen auf der Basis der Überlegungen von Philipson würde dies bei rund 70,7 Millionen gesetzlich Versicherten in Deutschland (Stand 2016)⁷¹ jeweils einem Jahresbeitrag von rund 18 Euro und einem Monatsbeitrag von 1,5 Euro entsprechen, um sich gegen den Gesundheitsschock einer seltenen Erkrankung ohne wirksame Therapie abzusichern beziehungsweise Betroffenen die Möglichkeit auf eine Therapie zu eröffnen.

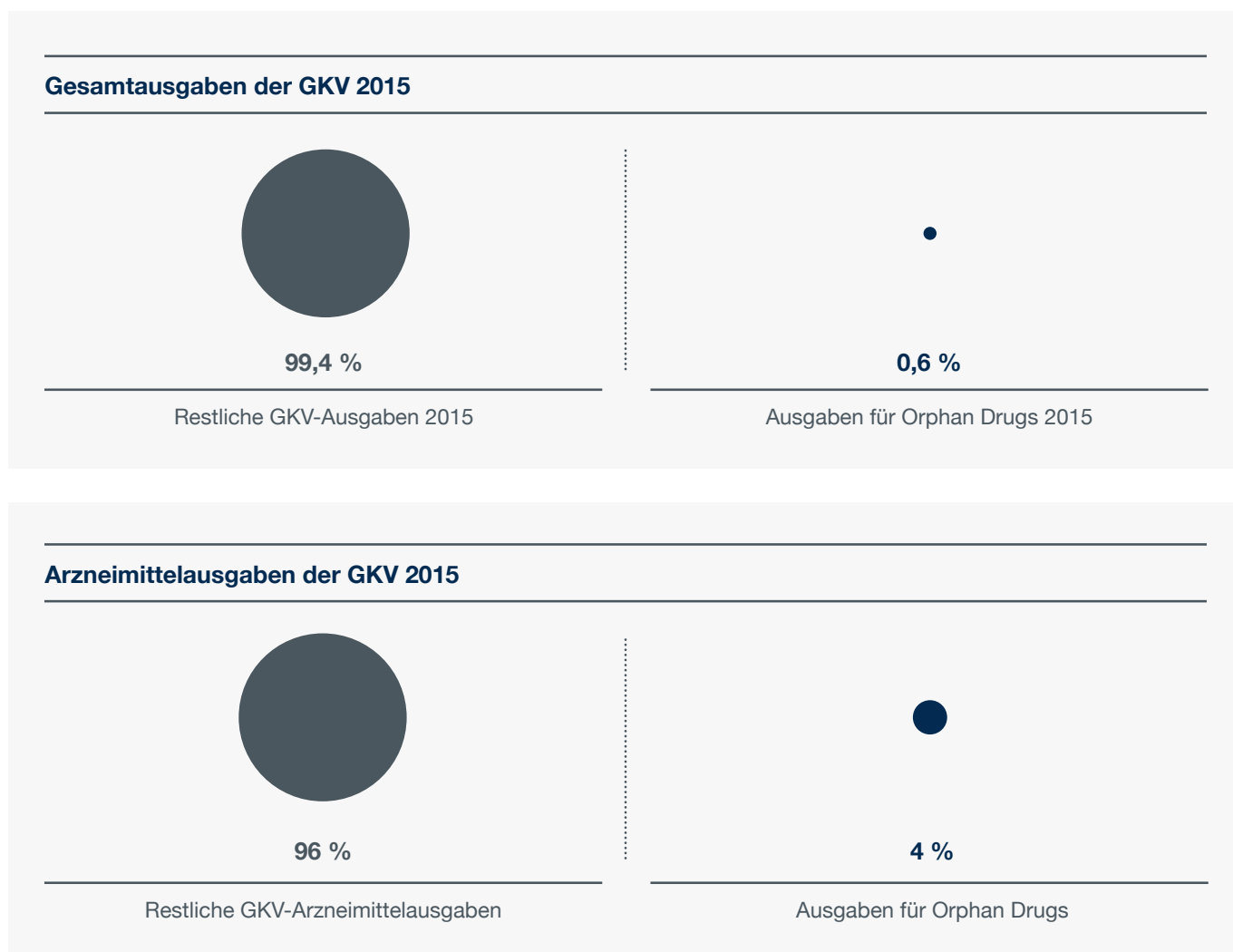


Abbildung 4: Anteil der GKV-Ausgaben für Orphan Drugs an den Gesamtausgaben und den Arzneimittelausgaben 2015

Der Orphan Drug-Anteil an den gesamten Arzneimittelausgaben wird laut einer Untersuchung der Orphan Drug-Kosten in Europa zwischen 2010 und 2020 von Schey et al. im Jahre 2016 mit 4,6 % einen Höhepunkt erreichen und sich dann in den darauffolgenden Jahren etwa auf diesem Niveau einpendeln. Die Autoren begründen dies mit auslaufenden Patenten und dem zunehmenden Wettbewerb. Annahmen und Befürchtungen, wonach die Ausgaben für Orphan Drugs unkontrolliert ansteigen und zu einer Kostenexplosion führen werden, können auf Grundlage dieser Studie als unbegründet angesehen werden. Ähnliche Untersuchungen von Hutchings et al.⁷² für Frankreich (4,9 % bis 2020) und Schweden (4,1 % bis 2020) sowie von Schlandler et al.⁷³ für nicht-onkologische Arzneimittel für äußerst seltene Erkrankungen in Europa inklusive nicht-EU-Mitgliedstaaten (Ausgaben von 20,625 Milliarden Euro zwischen 2012 und 2021) stützen diese Aussagen.

c. Fazit zur Preisbildung

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass das heutige Preisniveau von Orphan Drugs bei Betrachtung ihrer Entstehung beziehungsweise Begründung als Zusammenspiel der Angebots- und Nachfrageseite gerechtfertigt ist. Die unterschiedlichen gesetzlichen Orphan Drug-Regelungen weltweit bilden das Fundament, ohne das die Entwicklung der Orphan Drugs von einem vernachlässigten zu einem produktiven, weil wirtschaftlichen Feld der Arzneimittelentwicklung nicht möglich gewesen wäre. Von Kritikern oft negativ beurteilt, sollte diese Entwicklung vielmehr als Erfolg gewertet werden. Schließlich garantiert sie auch zukünftig die für die Patienten dringend benötigten Investitionen in die F&E von Therapieinnovationen im Bereich seltener Erkrankungen.

3. Preisbildung bei Orphan Drugs

Der Nutzen der Therapien für die Patienten steht dabei im Zentrum. Er ergibt sich zum einen aus dem Nachweis im Rahmen der Orphan Drug-Designation und zum anderen, weil Orphan Drugs zur Maximierung der gesellschaftlichen Wohlfahrt beitragen, ganz im Sinne von Rawls' These hinsichtlich der Chancengleichheit und Philipsons Überlegungen zu medizinischen Innovationen als Versicherung für den Krankheitsfall. Dass sich unsere Gesellschaft dies auch leisten kann, zeigt die insgesamt überschaubare finanzielle Belastung der Gesetzlichen Krankenversicherung durch Orphan Drugs, die sich nach derzeitigen Prognosen auch über die nächsten Jahre auf einem moderaten Niveau einpendeln wird. Das Innovationsrad kann sich also auf dem jetzigen Preisniveau weiterdrehen, ohne damit zur so häufig beschworenen Kostenexplosion im Bereich der Orphan Drugs zu führen. Dies und die problematische Kosten-Nutzen-Bewertung von Orphan Drugs nach klassischen Konzepten hat außerdem gezeigt, dass die Kosten von Orphan Drugs nicht allein auf individueller, sondern vielmehr auch auf gesellschaftlicher Ebene betrachtet werden sollten und es auch einer breiteren Sicht auf den Nutzen bedarf.

Um die Finanzierung der notwendigen Entwicklung neuer Therapien für Menschen mit seltenen Erkrankungen künftig sicherzustellen bedarf es preislicher Rahmenbedingungen die den Herstellern eine angemessene Verzinsung des eingegangenen Risikos ermöglicht und die Anreize für weitere Investitionen schafft. Grundlegende Rahmenbedingung sollte dabei der Nutzen von Orphan Drugs für die Behandlung der Patienten sein.

4. Perspektiven der künftigen Entwicklung von Orphan Drugs – Empfehlungen an die Politik

Die vorherigen Kapitel haben die Versorgung mit Orphan Drugs in Deutschland, die Besonderheiten der F&E von Orphan Drugs und daran anknüpfend das Geschäftsmodell der Unternehmen der Arbeitsgemeinschaft Therapie Seltene Erkrankungen sowie die Preisbildung bei Orphan Drugs beleuchtet. Dabei wurde deutlich, dass die Verfügbarkeit von Therapien für seltene Erkrankungen aufgrund gesetzlicher Regelungen enorm verbessert werden konnte. Obwohl damit der richtige Weg eingeschlagen wurde, gibt es nach wie vor eine Reihe kritischer Punkte, welche die weitere Entwicklung entscheidend beeinflussen können. Diese sind nachfolgend:

1. Europäisches Anreizsystem erhalten und auf nationaler Ebene stärker berücksichtigen

Die Schaffung des Anreizsystems mit der Verordnung (EG) 141/2000 war ein notwendiger Schritt und hat sich als erfolgreich erwiesen. Die geschaffene Orphan Drug-Ausweisung trägt den besonderen Herausforderungen in der Entwicklung von Orphan Drugs Rechnung, die zuvor nur in wenigen Ausnahmefällen von pharmazeutischen Unternehmen ökonomisch tragbar waren. Deshalb ist es grundlegend, dass dieses Anreizsystem in seiner jetzigen Form erhalten bleibt.

Darüber hinaus sollte in Deutschland über ein ergänzendes, nationales Anreizsystem nachgedacht werden, um Betroffenen einen schnelleren Zugang zu Orphan Drugs zu ermöglichen. Neben Gebührenverzicht und Steuernachlässen schlägt das COMP in diesem Zusammenhang auch eine unterstützende Politik bei der Preisfindung und Kostenübernahme vor. Angemessene Preise für kleine Patientengruppen sind erforderlich, damit das von der EU geschaffene Anreizsystem seine volle Wirkung entfalten und das Missverhältnis zwischen verfügbaren Therapien und seltenen Erkrankungen reduziert werden kann – 116 aktuell auf dem deutschen Arzneimittelmarkt (Stand April 2016) verfügbare Orphan Drugs bei 7.000 bis 8.000 seltenen Erkrankungen.

Die auf europäischer Ebene geschaffenen Anreize sollten nicht durch nationale Erstattungsrealitäten und Kostendämpfungsmaßnahmen konterkariert werden, wenn diese lediglich durch Einsparziele motiviert sind. Dazu zählen beispielsweise auch das bestehende Preismoratorium sowie der gesetzliche Herstellerrabatt, der die vielen kleineren und mittleren forschenden Biotech-Unternehmen und deren Entwicklung von Orphan Drugs besonders schwer trifft. Zum einen sollte hier statt kurzfristiger Einsparungen das langfristige Fehlen therapeutischer Innovationen ins Kalkül gezogen werden. Zum anderen sollte sich der durch die Orphan Drug-Ausweisung belegte und im SGB V anerkannte therapeutische Nutzen von Orphan Drugs für die Patienten stärker in den AMNOG-Erstattungspreisen widerspiegeln.

2. Stabile Rahmenbedingungen schaffen

Angesichts der bei Medikamenten allgemein langen Entwicklungszeiten von 10 bis 15 Jahren und den damit verbundenen enormen Kosten ist es erforderlich, dass die pharmazeutischen Hersteller unter stabilen politischen, regulatorischen und erstattungsrechtlichen Rahmenbedingungen operieren können. Unsicherheit und wechselnde Regularien erschweren es Herstellern, langfristige Investitionsrechnungen aufzustellen. Pharmazeutische Unternehmen könnten so dazu gebracht werden, sich mit ihren Projekten aus dem Bereich seltener Erkrankungen zurückzuziehen.

Gerade bei Orphan Drugs, für welche die Investitionen in F&E besonders riskant sind, bedarf es deshalb Planungssicherheit und nachhaltiger Konzepte. Dabei sollte auch berücksichtigt werden, dass die Entscheidung für die Investition in die F&E von Orphan Drugs aufgrund der häufig hohen Kapitalbeschaffungskosten stark risikobehaftet ist und nicht selten zu einer zeitweiligen Verschuldung führt. Unwägbarkeiten bezüglich der Rahmenbedingungen als zusätzliche Unsicherheit könnten das Risiko zu groß werden lassen und eine abschreckende Wirkung auf Hersteller ausüben.

3. Strukturen für nachhaltige Optimierung der Versorgung erweitern

Zu guter Letzt können auch organisatorische Verpflichtungen Anreize schaffen, da sie ebenfalls Planungssicherheit und eine andauernde Verpflichtung zu F&E-Investitionen sicherstellen. Um die Wirkung der Maßnahmen, die das

4. Empfehlungen an die Politik

NAMSE in seinem Nationalen Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (2013) festgelegt hat, zu erhöhen, sollten die besonderen Anforderungen von Patienten mit seltenen Erkrankungen in der deutschen Gesundheitspolitik systematischer berücksichtigt werden, d. h. sowohl bei der Überarbeitung der bestehenden einschlägigen Gesetzgebung als auch bei der Entwicklung neuer regulatorischer Ansätze im Gesundheitswesen. Zu diesem Zweck könnte eine Organisationsstruktur geschaffen werden, die eine vollständige und zeitnahe Umsetzung der vorgeschlagenen Maßnahmen zu gewährleisten imstande ist, das heißt eine zentrale staatliche Koordinierungsstelle mit voller Steuerungsfähigkeit und Zuständigkeit. Darüber hinaus könnte ein Methodenwechsel weg von einem Ad-hoc-Ansatz mit verstreuten Zuständigkeiten hin zu einem systematischen und einheitlichen Ansatz, der eine strukturelle Berücksichtigung von Fragen mit Bezug auf seltene Erkrankungen bei allen gesundheitspolitischen Entscheidungen ermöglicht, Abhilfe schaffen. Beispielsweise die Schaffung einer (neuen) Abteilung („Seltene Erkrankungen“) innerhalb des Gesundheitsministeriums würde eine langfristige organisatorische Verpflichtung zur Verbesserung der Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland schaffen und somit ein starkes politisches Signal an Patienten und Hersteller aussenden.

5. Literatur und Quellen

Fachliteratur

- Alexanian R. et al. (2012): *Curability of Multiple Myeloma*. In : *Bone Marrow Research*, doi: 10.1155/2012/916479.
- Berndt E. R. et al. (2015): *Decline In Economic Returns From New Drugs Raises Questions About Sustaining Innovations*. In: *HealthAffairs*, Vol. 2, S. 245-252.
- Brealey R., Stewart M. & Allen F. (2010): *Principles of Corporate Finance (10th Edition)*. New York, S. 101ff.
- Eichler H.-G. et al. (2013): *The risks of risk aversion in drug regulation*. In: *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 12, S. 907-916.
- Danzon P.M. & Nicholson S. (2012): *The Oxford Handbook of The Economics of the Biopharmaceutical Industry*. Oxford, S. 1ff.
- DiMasi J.A. (2014): *Innovation in the Pharmaceutical Industry: New Estimates of R&D Costs*, Tufts Center for the Study of Drug Development.
- DiMasi J. A. & Faden L.B. (2011): *Competitiveness in follow-on drug R&D: a race or imitation?* In: *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 10, S. 23:27.
- DiMasi J.A. & Grabowski H.G. (2012): *R&D Costs And Returns To New Drug Development – A Review of the Evidence*. In: *The Oxford Handbook of The Economics of the Biopharmaceutical Industry*. Oxford, S. 38ff.
- DiMasi J. A., Grabowski H.G. & Hansen R.W. (2016): *Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs*. In: *Journal of Health Economics*, Vol. 47, S. 20-33.
- Gutierrez L., et al. (2015): *Abstract Principles for consistent value assessment and sustainable funding of orphan drugs in Europe*. In: *Orphanet Journal of Rare Diseases*, Vol. 10 (53), S. 4.
- Häussler B. & Preuß K.-J. (2012): *Seltene Helden – Orphan Drugs in Deutschland*. S. 4.
- Hutchings A. (2014): *Estimating the budget impact of orphan drugs in Sweden and France 2013-2020*. In: *Orphanet Journal of Rare Diseases*, Vol. 9(22).
- Hyry H.I. et al. (2014): *Limits on use of health economic assessments for rare diseases*. In: *QJM: An International Journal of Medicine*, Vol. 107 (4), S. 242.
- Hyry H.I. et al. (2014): *Orphan drugs: expensive yet necessary*. In: *QJM: An International Journal of Medicine*, Vol. 108(4), S. 269-272.
- Kumar S.K. et al. (2008): *Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies*. In : *Blood*, 2008, 111 :2516-2520.
- Mestre-Ferrandiz, J., Sussex J. and Towse A (2012): *The R&D Cost of a New Medicine*. London. Office of Health Economics (OHE).
- Miller K. L. & Lanthier M. (2016). *Trends In Orphan New Molecular Entities, 1983-2014: Half Were First In Class., And Rare Cancers Were The Most Frequent Target*. In: *Health Affairs*, No. 3, S. 464-470.
- Samuelson P. A. & Nordhaus W.D. (1998): *Volkswirtschaftslehre: Das internationale Standardwerk der Makro- und Mikroökonomie. Deutsche Übersetzung der 15. Auflage*, Wien, S. 156ff.
- Scherer F. M. (2010): *Pharmaceutical Innovation*. In: *Handbooks in Economics*, Vol. 01, S. 564.
- Scherer F. M., et al. (2000): *Uncertainty and the Size Distribution of Rewards from Technological Innovation*. In: *Journal of Evolutionary Economics*, Vol. 10, S. 175-200.
- Schlander M., Beck M. (2009): *Expensive drugs for rare disorders: to treat or not to treat? The case of enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI*. In: *Current Medical Research and Opinion*, Vol. 25 (5), S. 1289-1290.
- Schlander M. et al. (2014): *Incremental cost per quality-adjusted life year gained? The need for alternative methods to evaluate medical interventions for ultra-rare disorders*. In: *Journal of Comparative Effectiveness Research*, Vol. 3 (4), S. 414.
- Schlander M. (2015): *Budget impact analysis of drugs for ultra-orphan non-oncological diseases in Europe*. In: *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, Vol. 15 (1), S. 171-179.
- Straka C. et al. (Hrsg.) (2012): *Manual Multiples Myelom – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, 4. Auflage 2012, München.

5. Literatur und Quellen

Vernon J.A., Goldberg R. & Golec J. (2009): *Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Thresholds – Signals to Firms and Implications for R&D Investment and Innovation*. In: *Pharmacoeconomics*, Vol. 27 (10), S. 797-806.

von Hayek A. F. (1979): *Festvortrag anlässlich des 25jährigen Bestehens des Walter Eucken Instituts*. Freiburg i. Br.: 06. Februar 1979.

Offizielle Dokumente

2014 Report of the European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD) On The State Of The Art Of Rare Diseases Activities In Europe. Online im Internet unter <http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2014ReportStateofArtRDActivities.pdf> (05.04.2016)

Daten zum Gesundheitswesen des Verbands der Ersatzkassen 2015/2016 (vdek). Online im Internet unter https://www.vdek.com/presse/daten/_jcr_content/par/download_3/file.res/VDEK_Basisdaten015-016_210x280_RZ-X3_online.pdf (05.04.2016).

Deutscher Ethikrat (2011): *Nutzen und Kosten im Gesundheitswesen – Zur normativen Funktion ihrer Bewertung*. Online im Internet unter <http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/stellungnahme-nutzen-und-kosten-im-gesundheitswesen.pdf> (05.04.2016)

Empfehlung des Rates vom 8. Juni 2009 für eine Maßnahme im Bereich seltener Krankheiten. Online im Internet unter http://www.bmg.bund.de/fileadmin/redaktion/pdf_pressemitteilungen/2010/pm-10-03-08-eu-ratsempfehlung-seltene-erkrankungen.pdf (05.04.2016).

Entscheidung des Bundesverfassungsgerichts vom 6. Dezember 2005 (Aktenzeichen 1 BvR 347/98) – das sog. „Nikolausurteil“ (2005). Online im Internet unter https://www.bundesverfassungsgericht.de/SharedDocs/Entscheidungen/DE/2005/12/rs20051206_1bvr034798.html (05.04.2016).

Ernst & Young (2015): *EY Deutscher Biotechnologie-Report 2015*. Online im Internet unter <http://www.ey.com/DE/de/Newsroom/News-releases/20150413-EY-News-Deutsche-Biotech-Branche-mit-neuem-Mut> (05.04.2016)

Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V., Stand April 2016.

IQWiG-Rapid Report „Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen“. S. XI. Online im Internet unter https://www.iqwig.de/download/MB13-01_Rapid-Report_Studien-bei-seltenen-Erkrankungen.pdf (05.04.2016).

Mitteilung des BAFA „Bisher erteilte Bescheide für eine Befreiung / Reduzierung von den Herstellerabschlägen (Stand: 07.12.2015)“. Online im Internet unter http://www.bafa.de/bafa/de/weitere_aufgaben/herstellerabschlaege/bescheide/ausnahmegenehmigung.pdf (05.04.2016).

Mitteilung der Kommission über Arzneimittel für seltene Leiden (2003). Online im Internet unter <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52003XC0729%2801%29&from=DE> (05.04.2016).

Nationaler Aktionsplan für Menschen mit Seltene Erkrankungen (2013). Online im Internet unter http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/N/NAMSE/Nationaler_Aktionsplan_fuer_Menschen_mit_Seltenen_Erkrankungen_-_Handlungsfelder__Empfehlungen_und_Massnahmenvorschlaege.pdf (05.04.2016).

Orphan Drug Act (1983). Online im Internet unter <http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?c=ecfr&SID=51cf70689d51f0ea4147c0a8ac649321&rgn=div5&view=text&node=21:5.0.1.1.6&idno=21> (05.04.2016).

Pressemitteilung des vfa anlässlich des Internationalen Tages der Seltene Erkrankungen. Online im Internet unter <http://www.vfa.de/de/presse/pressemitteilungen/pm-006-2016-patienten-brauchen-mehr-orphan-drugs.html> (05.04.2016).

Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. Online im Internet unter <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20070126:de:PDF> (06.04.2016).

Schweizer HTA-Konsensus-Projekt Umsetzungspapier 5/2012 „Health Technology Assessment (HTA): Nutzenbewertung“. Online im Internet unter http://www.swisshta.ch/index.php/umsetzung.html?file=tl_files/SwissHTA/documents/IV-SwissHTA-Papier-5-2012-Nutzenbewertung-FV-121127-130204.pdf (05.04.2016).

US Office of Technology Assessment (1993): *Pharmaceutical R&D: Cost, Risks and Rewards*. Online im Internet unter http://govinfo.library.unt.edu/ota/Ota_1/DATA/1993/9336.PDF (05.04.2016).

Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Online im Internet unter <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:de:PDF> (05.04.2016).

Verordnung (EG) Nr. 847/2000 Der Kommission vom 27. April 2000 zur Festlegung von Bestimmungen für die Anwendung der Kriterien für die Ausweisung eines Arzneimittels als Arzneimittel für seltene Leiden und von Definitionen für die Begriffe „ähnliches Arzneimittel“ und „klinische Überlegenheit“ (2000). Online im Internet unter http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2000_847/reg_2000_847_de.pdf (05.04.2016).

Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 Des Europäischen Parlaments Und Des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.. Online im Internet unter <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2006R1901:20070126:DE:PDF> (05.04.2016).

Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2011/20/EG. Online im Internet unter <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=DE> (05.04.2016).

Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (2010). Online im Internet unter <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/> (31.03.2016).

vfa (2014): Statistics 2014 – Die Arzneimittelindustrie in Deutschland. Online im Internet unter <http://www.vfa.de/de/presse/publikationen> (05.04.2016).

Websites

IMS Health Database by IMS (Stand Januar 2016).

Informationen zu seltenen Erkrankungen auf der Website des BMG. Online im Internet unter <http://www.bmg.bund.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html> (05.04.2015).

Informationen zu Orphan Drugs auf der Website der EMA. Online im Internet unter http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000034.jsp (31.03.2016).

Informationen zu seltenen Erkrankungen auf der Website der Europäischen Kommission. Online im Internet unter http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_en.htm (05.04.2016).

Informationen zu seltenen Erkrankungen des Zentrums für Seltene Erkrankungen (ZSE) Tübingen. Online im Internet unter <http://foerderverein.zse-tuebingen.de/was-ist-selten.php> (05.04.2016).

Informationen zu zugelassenen Orphan Drugs auf der Website des vfa. Online im Internet unter <http://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/orphan-drugs-list> (05.04.2016).

Informationen zu Orphan Drugs auf der Website des vfa. Online im Internet unter <https://www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/artikel-wirtschaft-politik/was-der-orphan-drug-status-fuer-ein-medikament-bedeutet.html> (05.04.2016).

Informationen zur Arzneimittelentwicklung auf der Seite des vfa (2014). Online im Internet unter <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/so-funktioniert-pharmaforschung/so-entsteht-ein-medikament.html> (01.04.2016).

Informationen zur Nutzenbewertung von Pirfenidon auf der Website des G-BA. Online im Internet unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/17/> (05.04.2016).

Zeitungs- und Zeitschriftenartikel

Artikel „Preisverhandlung gleichen Lotterie“ in der Ärzte Zeitung vom 28. November 2014. Online im Internet unter http://www.aerztezeitung.de/politik_gesellschaft/arzneimittelpolitik/article/874382/hecken-attackiert-kassen-preisverhandlung-gleicht-lotterie.html (05.04.2016).

Häussler B. (2014): Zugang zu Orphan Drugs – Eine Frage des Preises? In: transkript. Online im Internet unter <http://www.transkript.de/menschen/pro-kontra/zugang-zu-orphan-drugs-eine-frage-des-preises.html> (05.04.2016).

Philipson T. (2014): Why No One On This Planet Has Health Insurance. Online im Internet unter <http://www.forbes.com/sites/tomasphilipson/2014/11/08/why-no-one-on-this-planet-has-health-insurance/#6c63e55b43cb> (07.10.2015).

Scannell J. (2015): Four Reasons Drugs Are Expensive, Of Which Two Are False. Online im Internet unter <http://www.forbes.com/sites/matthewherper/2015/10/13/four-reasons-drugs-are-expensive-of-which-two-are-false/#26549b5648a5> (05.04.2016).

Endnoten

1. Orphan Drug Act (1983). Online im Internet unter <http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?c=ecfr&SID=51cf70689d51f0ea4147c0a8ac649321&rgn=div5&view=text&node=21:5.0.1.1.6&idno=21> (05.04.2016).
2. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Online im Internet unter <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:de:PDF> (05.04.2016).
3. Häussler B. & Preuß K.-J. (2012): Seltene Helden – Orphan Drugs in Deutschland. S. 4.
4. Eine Subgruppe, die für sich die Seltenheitsschwelle unterschreitet, begründet keinen Orphan Drug-Status. Entscheidend ist hierfür allein die Seltenheit der gesamten Erkrankung.
5. Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2011/20/EG. Online im Internet unter <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=DE> (05.04.2016).
6. Nationaler Aktionsplan für Menschen mit Seltene Erkrankungen (2013). Online im Internet unter http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/NAMSE/Nationaler_Aktionsplan_fuer_Menschen_mit_Seltene_Erkrankungen_-_Handlungsfelder__Empfehlungen_und_Massnahmenvorschlaege.pdf (05.04.2016).
7. Informationen zu seltenen Erkrankungen auf der Website der Europäischen Kommission. Online im Internet unter http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_en.htm (05.04.2016).
8. Pressemitteilung des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) anlässlich des Internationalen Tages der Seltene Erkrankungen. Online im Internet unter <http://www.vfa.de/de/presse/pressemitteilungen/pm-006-2016-patienten-brauchen-mehr-orphan-drugs.html> (05.04.2016).
9. Informationen zu seltenen Erkrankungen auf der Website des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG). Online im Internet unter <http://www.bmg.bund.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html> (05.04.2016).
10. Informationen zu seltenen Erkrankungen des Zentrums für Seltene Erkrankungen (ZSE) Tübingen. Online im Internet unter <http://foerdereverein.zse-tuebingen.de/was-ist-selten.php> (05.04.2016).
11. 2014 Report of the European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD) on the State of the Art of Rare Diseases Activities in Europe. Online im Internet unter <http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2014ReportStateofArtRDActivities.pdf> (05.04.2016).
12. Informationen zu zugelassenen Orphan Drugs auf der Website des vfa. Online im Internet unter <http://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/orphan-drugs-list> (05.04.2016).
13. Empfehlung des Rates vom 8. Juni 2009 für eine Maßnahme im Bereich seltener Krankheiten. Online im Internet unter http://www.bmg.bund.de/fileadmin/redaktion/pdf_pressemitteilungen/2010/pm-10-03-08-eu-ratsempfehlung-seltene-erkrankungen.pdf (05.04.2016).
14. Nationaler Aktionsplan für Menschen mit Seltene Erkrankungen (2013). Online im Internet unter http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/NAMSE/Nationaler_Aktionsplan_fuer_Menschen_mit_Seltene_Erkrankungen_-_Handlungsfelder__Empfehlungen_und_Massnahmenvorschlaege.pdf (05.04.2016).
15. Mitteilung der Kommission über Arzneimittel für seltene Leiden (2003/C 178/02). Online im Internet unter <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52003XC0729%2801%29&from=DE> (05.04.2016).
16. Verordnung (EG) Nr. 847/2000 Der Kommission vom 27. April 2000 zur Festlegung von Bestimmungen für die Anwendung der Kriterien für die Ausweisung eines Arzneimittels als Arzneimittel für seltene Leiden und von Definitionen für die Begriffe „ähnliches Arzneimittel“ und „klinische Überlegenheit“ (2000). Online im Internet unter http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2000_847/reg_2000_847_de.pdf (05.04.2016).
17. Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. Online im Internet unter <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20070126:de:PDF> (06.04.2016).
18. Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Online im Internet unter <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2006R1901:20070126:DE:PDF> (05.04.2016).
19. Informationen zu zugelassenen Orphan Drugs auf der Website des vfa. Online im Internet unter <http://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/orphan-drugs-list> (05.04.2016).
20. Informationen zu seltenen Erkrankungen auf der Website des BMG. Online im Internet unter <http://www.bmg.bund.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html> (05.04.2016).
21. DiMasi J. A., Grabowski H. G. & Hansen R. W. (2016): Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. In: Journal of Health Economics, Vol. 47, S. 20-33.
22. Häussler B. (2014): Zugang zu Orphan Drugs – Eine Frage des Preises? In: transkript. Online im Internet unter <http://www.transkript.de/menschen/pro-kontra/zugang-zu-orphan-drugs-eine-frage-des-preises.html> (05.04.2016).
23. Wenn einer Krankenkasse also beispielsweise für die Erstattung eines Orphan Drugs Kosten von 1000 Euro entstehen entfallen davon 38,51 Euro auf die Apothekenmarge von 3 % (inkl. des Fixbetrags von 8,35 Euro sowie der Notdienstpauschale von 16 Cent), 32,20 Euro auf die Großhandelsmarge von 3,15 % (inkl. des Festzuschlages von 70 Cent), 190 Euro auf die Mehrwertsteuer in Höhe von 19 % sowie 70 Euro auf die verpflichtende Herstellerabgabe von 7 % (Stand April 2016). Der nach Abzug dieser Kosten auf den Umsatz des Herstellers entfallende Anteil liegt also bei rund 770 Euro.
24. Mitteilung des BAFA „Bisher erteilte Bescheide für eine Befreiung / Reduzierung von den Herstellerabschlägen (Stand: 11.02.2016). Online im Internet unter http://www.bafa.de/bafa/de/weitere_aufgaben/herstellerabschlaege/bescheide/ausnahmegenehmigung.pdf (05.04.2016).
25. Artikel „Preisverhandlung gleichen Lotterie“ in der Ärzte Zeitung vom 28. November 2014. Online im Internet unter <http://www.aerztezeitung.de/politik-gesellschaft/arzneimittelpolitik/article/874382/hecken-attackiert-kassen-preisverhandlung-gleicht-lotterie.html> (05.04.2016).
26. Informationen zur Nutzenbewertung von Pirfenidon auf der Website des G-BA. Online im Internet unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/17/> (05.04.2016).
27. Informationen zu Orphan Drugs auf der Website der EMA. Online im Internet unter http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000034.jsp (05.04.2016).
28. IQWiG-Rapid Report „Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen“. S. XI. Online im Internet unter https://www.iqwig.de/download/MB13-01_Rapid-Report_Studien-bei-seltenen-Erkrankungen.pdf (05.04.2016).
29. Gutierrez L. et al. (2015): Abstract Principles for consistent value assessment and sustainable funding of orphan drugs in Europe. In: Orphanet Journal of Rare Diseases, Vol. 10(53), S. 4.
30. Schweizer HTA-Konsensus-Projekt Umsetzungspapier 5/2012 „Health Technology Assessment (HTA): Nutzenbewertung“. Online im Internet unter http://www.swisshta.ch/index.php/umsetzung.html?file=tl_files/SwissHTA/documents/IV-SwissHTA-Papier-5-2012-Nutzenbewertung-FV-121127-130204.pdf (05.04.2016).
31. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (2010). Online im Internet unter <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/> (05.04.2016).
32. Eichler H.-G. et al. (2013): The risks of risk aversion in drug regulation. In: Nature Reviews Drug Discovery, Vol. 12, S. 907-916.
33. Informationen zur Arzneimittelentwicklung auf der Seite des vfa (2014). Online im Internet unter <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/so-funktioniert-pharmaforschung/so-entsteht-ein-medikament.html> (05.04.2016).

34. Di Masi J. A., Grabowski H. G. & Hansen R. W. (2016): Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. In: *Journal of Health Economics*, Vol. 47, S. 20-33.
35. DiMasi J.A. (2014): *Innovation in the Pharmaceutical Industry: New Estimates of R&D Costs*, Tufts Center for the Study of Drug Development.
36. Mestre-Ferrandiz, J., Sussex J. & Towse A. (2012): *The R&D Cost of a New Medicine*. London. Office of Health Economics (OHE).
37. Samuelson P. A. & Nordhaus W. D. (1998): *Volkswirtschaftslehre: Das internationale Standardwerk der Makro- und Mikroökonomie*. Deutsche Übersetzung der 15. Auflage, Wien, S. 156ff.
38. Di Masi J. A., Grabowski H. G. & Hansen R. W. (2016): Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. In: *Journal of Health Economics*, Vol. 47, S. 20-33.
39. Zu einer umfassenderen Analyse der Besonderheiten der pharmazeutischen Industrie vgl. Danzon P. M. & Nicholson S. (2012): *The Oxford Handbook of The Economics of the Biopharmaceutical Industry*. Oxford, S. 1ff.
40. Scannell J. (2015): Four Reasons Drugs Are Expensive, Of Which Two Are False. Online im Internet unter <http://www.forbes.com/sites/matthewherper/2015/10/13/four-reasons-drugs-are-expensive-of-which-two-are-false/#70f98aba48a5> (05.04.2016).
41. Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V., Stand April 2016.
42. Informationen zu Orphan Drugs auf der Website des vfa. Online im Internet unter <https://www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/artikel-wirtschaft-politik/was-der-orphan-drug-status-fuer-ein-medikament-bedeutet.html> (05.04.2016).
43. Informationen zu seltenen Erkrankungen auf der Website des BMG. Online im Internet unter <http://www.bmg.bund.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html> (05.04.2016).
44. Ernst & Young (2015): *EY Deutscher Biotechnologie-Report 2015*. Online im Internet unter <http://www.ey.com/DE/de/Newsroom/News-releases/20150413-EY-News-Deutsche-Biotech-Branche-mit-neuem-Mut> (05.04.2016).
45. Brealey R., Stewart M. & Allen F. (2010): *Principles of Corporate Finance (10th Edition)*. New York, S. 101ff.
46. DiMasi J. A., Grabowski H. G. & Hansen R. W. (2016): Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. In: *Journal of Health Economics*, Vol. 47, S. 20-33.
47. Scherer F. M. (2010): *Pharmaceutical Innovation*. In: *Handbooks in Economics*, Vol. 01, S. 564.
48. Miller K. L. & Lanthier M. (2016). Trends In Orphan New Molecular Entities, 1983-2014: Half were first in Class, and Rare Cancers were the most frequent Target. In: *Health Affairs*, No. 3, S. 464-470.
49. DiMasi J. A. & Faden L. B. (2011): Competitiveness in follow-on drug R&D: a race or imitation? In: *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 10, S. 23:27.
50. von Hayek A. F. (1979): Festvortrag anlässlich des 25jährigen Bestehens des Walter Eucken Instituts. Freiburg i. Br.: 06. Februar 1979.
51. Kumar S. K. et al. (2008): Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. In: *Blood*, 2008, 111 :2516-2520.
52. Straka C. et al. (Hrsg.) (2012): *Manual Multiples Myelom – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, 4. Auflage 2012, München.
53. Alexanian R. et al. (2012): Curability of Multiple Myeloma. In: *Bone Marrow Research*, doi: 10.1155/2012/916479.
54. DiMasi J.A. & Grabowski H. G. (2012): R&D Costs And Returns To New Drug Development – A Review of the Evidence. In: *The Oxford Handbook of The Economics of the Biopharmaceutical Industry*. Oxford, S. 38ff.
55. Scherer F. M. et al. (2000): Uncertainty and the Size Distribution of Rewards from Technological Innovation. In: *Journal of Evolutionary Economics*, Vol. 10, S. 175-200.
56. Berndt E. R. et al. (2015): Decline In Economic Returns From New Drugs Raises Questions About Sustaining Innovations. In: *Health Affairs*, Vol. 2, S. 245-252.
57. vfa (2014): *Statistics 2014 – Die Arzneimittelindustrie in Deutschland*. Online im Internet unter <http://www.vfa.de/de/presse/publikationen> (05.04.2016).
58. Scherer F. M. (2010): *Pharmaceutical Innovation*. In: *Handbooks in Economics*, Vol. 01, S. 541.
59. US Office of Technology Assessment (1993): *Pharmaceutical R&D: Cost, Risks and Rewards*. Online im Internet unter http://govinfo.library.unt.edu/ota/Ota_1/DATA/1993/9336.PDF (05.04.2016).
60. Scherer F. M. (2010): *Pharmaceutical Innovation*. In: *Handbooks in Economics*, Vol. 01, S. 562.
61. Vernon J. A., Goldberg R. & Golec J. (2009): Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Thresholds – Signals to Firms and Implications for R&D Investment and Innovation. In: *Pharmacoeconomics*, Vol. 27 (10), S. 797-806.
62. Hyry H. I. et al. (2014): Limits on use of health economic assessments for rare diseases. In: *QJM: An International Journal of Medicine*, Vol. 107 (4), S. 242.
63. Deutscher Ethikrat (2011): *Nutzen und Kosten im Gesundheitswesen – Zur normativen Funktion ihrer Bewertung*. Online im Internet unter <http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/stellungnahme-nutzen-und-kosten-im-gesundheitswesen.pdf> (05.04.2016).
64. Schlander M. et al. (2014): Incremental cost per quality-adjusted life year gained? The need for alternative methods to evaluate medical interventions for ultra-rare disorders. In: *Journal of Comparative Effectiveness Research*, Vol. 3 (4), S. 414.
65. Rawls' Grundannahme ist dabei die fiktive Entscheidungssituation, in der jeder Mensch über die künftige Gesellschaftsordnung bestimmen könnte, ohne aber zu wissen, an welcher Stelle dieser Ordnung er sich später befinden würde. Er befindet sich nach Rawls Worten unter einem „Schleier des Nichtwissens“ („Veil of Ignorance“).
66. Hyry H. I. et al. (2014): Orphan drugs: expensive yet necessary. In: *QJM: An International Journal of Medicine*, Vol. 108 (4), S. 269-272.
67. Schlander M. & Beck M. (2009): Expensive drugs for rare disorders: to treat or not to treat? The case of enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI. In: *Current Medical Research and Opinion*, Vol. 25 (5), S. 1289-1290.
68. Entscheidung des Bundesverfassungsgerichts vom 6. Dezember 2005 (Aktenzeichen 1 BvR 347/98) – das sog. „Nikolausurteil“. (2005). Online im Internet unter https://www.bundesverfassungsgericht.de/SharedDocs/Entscheidungen/DE/2005/12/rs20051206_1bvr034798.html (05.04.2016).
69. Philipson T. (2014): Why No One On This Planet Has Health Insurance. Online im Internet unter <http://www.forbes.com/sites/tomasphilipson/2014/11/08/why-no-one-on-this-planet-has-health-insurance/#58788a0943cb> (05.04.2016).
70. IMS Health Database by IMS (Stand Januar 2016).
71. Daten zum Gesundheitswesen des Verbands der Ersatzkassen 2015/2016 (vdek). Online im Internet unter https://www.vdek.com/presse/daten/_jcr_content/par/download_3/file.res/VDEK_Basisdaten015-016_210x280_RZ-X3_online.pdf (05.04.2016).
72. Hutchings A. (2014): Estimating the budget impact of orphan drugs in Sweden and France 2013-2020. In: *Orphanet Journal of Rare Diseases*, Vol. 9 (22).
73. Schlander M. (2015): Budget impact analysis of drugs for ultra-orphan non-oncological diseases in Europe. In: *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, Vol. 15 (1), S. 171-179.

HERAUSGEBER:

RPP Healthcare
Rohde Public Policy Deutschland GmbH
Schumannstraße 14b
10117 Berlin