

## Market Access für Orphan Drugs

Dr. med. Klaus-Jürgen Preuß

### Abstract

Market Access for Orphan Drugs? Is there really a need for market access support for such drugs targeted at rare diseases? Do Orphan Drugs not have a green card to the market granted by the orphan drug designation and the respective market authorization. In principle yes in reality no. Orphan Drugs are not a homogenous group of products. They can be segmented in different clusters and for each cluster the question for market access support triggers another specific answer.

Orphan Drugs along their lifecycle compared with classical innovative pharmaceuticals show a variety of particularities. These particularities trigger the customized market access support for each cluster of Orphan Drugs. This article highlights the regulations and instruments for limited or enhanced market access at the national and regional level. A special part of this contribution highlights the current and future role of innovative direct contracts between entrepreneurial companies and payers for Orphan Drugs.

Some critical thought are spend on the relation between the intensity and scope of regulations, limitations and barriers to market access for Orphan Drugs and the actual budget impact of these drugs against rare diseases on the entire healthcare budget in Germany.

The article finishes with an outlook to the impact of personalized Medicine on the spending of healthcare systems and the overlaps of this evolving sector to the Orphan Drug market. Furthermore the question is raised if in the current national market access for Orphan Drugs will be the adequate way instead of switching to a European perspective.

## Einführung

1. Der Versuch einer Segmentierung - Orphan Drug ist nicht gleich Orphan Drug
2. Orphan Drugs versus „normale „Innovationen“, was macht den Unterschied?
3. Internationaler Market Access  
Für Orphan Drugs bald der Regelfall oder doch nur eine Illusion?
4. Nationaler Market Access  
Frühe Nutzenbewertung für Orphan Drugs in Deutschland nach dem § 35a SGB V
5. Regionaler Market Access  
Beeinträchtigung des Marktzugangs für Orphan Drugs durch weitere und vor allem regionale Regulierungen  
(Arzneimittelrichtlinien, MDK/MDS, Regress-Prüfungen, Praxisbudgets und -besonderheiten, Abbildung in den relevanten Kodierungssystemen, Aufnahme in die relevanten DRGs, etc.)
6. Innovative Direktverträge zukünftig auch für Orphan Drugs
7. Ökonomische versus medizinische Relevanz von OD's und die Gefahr der Überregulierung
8. Ausblick auf Überschneidungen mit der Personalisierten Medizin

Quintessenz

## Einführung

Market Access für Orphan Drugs, wieso überhaupt? Handelt es sich hierbei nicht um Präparate mit einer Freikarte für den barrierefreien und erfolgreichen Marktzutritt? Die EMA bescheinigt ihnen bereits mit der Zulassung als Orphan Drug das Vorhandensein eines Zusatznutzens. Die Gesetzgebung in der EU, in den USA und vielen weiteren Ländern sieht eine ganze Reihe von Vorteilen und Vergünstigungen für die Entwickler und Anbieter von Orphan Drugs vor. Das beginnt bei der kostenfreien Beratung zum Studiendesign, reduzierten Zulassungsgebühren, unterschiedlichen Steuererleichterungen und reicht bis zu einer zehnjährigen Marktexklusivität. Beinahe paradiesische Zustände im Vergleich mit anderen innovativen Arzneimitteln und vielen unter Regulierungsdruck stehenden pharmazeutischen Teilmärkten. Und auch die Preissetzung ebenso wie die sich anschließende Erstattung durch die Kostenträger waren bisher kein wirklich großes Problem für die Orphan Drug Firmen.

Grundsätzlich erstreckt sich Market Access über drei Geltungsbereiche. Experten unterscheiden den internationalen, den nationalen und den regionalen Market Access für Innovationen. Unter Innovationen werden sowohl Produkte (Arzneimittel, Medizinprodukte und Diagnostika), Großtechnologien (Protonentherapie oder PET) als auch medizinische Dienstleistungen durch Ärzte und andere Leistungserbringer verstanden. Die internationale Perspektive des Market Access sieht für Orphan Drugs bis heute eindeutig positiv aus, denn in den USA (Orphan Drug Act 1983), der EU, Japan (Orphan Drug legislation 1993), Australien (Orphan Legislation 1998), Singapur (Orphan legislation 1997) und zunehmend weiteren Ländern - ist eine den Orphan Drugs wohl gesonnene Gesetzgebung gültig, die Innovatoren auf diesem Feld besser stellt als die Erfinder von klassischen Pharmainnovationen.

Auf der nationalen Ebene werden diese Vorteile allerdings durch zunehmende Regulierungen und mannigfache Einschränkungen beständig relativiert. Darüber hinaus werden in Deutschland erste Hindernisse des regionalen Market Access für Orphan Drugs sichtbar. Der Einbezug von Orphan Drugs in die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Deutschland war zudem ein erster Frontalangriff auf die Privilegien der Seltenen.

Ungeachtet der anfangs fehlenden Einsicht des G-BA über die Rechtmäßigkeit dieses deutschen Sonderwegs mit Blick auf die geltenden EU-Gesetze gibt es auch eine Reihe von methodischen und medizinischen Problemen für ein derartiges Bewertungsverfahren. Für seltene Erkrankungen gibt es oftmals keine wirkliche wirksame Standardtherapie, überwiegend sogar überhaupt keine effektive Therapie zur Behandlung der seltenen Erkrankung. In der Bewertungsdiskussion steht hier dann der Terminus „best supportive Care“ im Fokus. Das klingt nicht schlecht, aber von „best“ kann hier objektiv eigentlich keine Rede sein, denn hinter diesem wohlklingenden Begriff verbirgt sich schlicht die Ohnmacht der medizinischen Profession, wenn es um die Therapie von seltenen Erkrankungen geht. Das nicht Gegeben sein einer effektiven Therapie bedeutet zugleich auch das Fehlen von Wettbewerb für die Vermarktung von Orphan Drugs. Bisher finden sich folglich ausschließlich mehr als gute Argumente für einen reibungslosen und schnellen Marktzugang für diese Produktgruppe und kaum identifizierbare Probleme für den Market Access.

Mit der Veröffentlichung des Arzneimittel Reports (U. Schwabe und D. Paffrath, 2011) für das Jahr 2011 ändert sich dieses positive Bild der Orphan Drugs zum ersten Mal in der einschlägigen Literatur. Die Herausgeber Schwabe und Paffrath haben Orphan Drugs zum Schwerpunktthema des jährlich erscheinenden Reports gemacht. Der Tenor des umfassenden Beitrags stellt insbesondere die

Preisgestaltung der Orphan Drugs in ein kritisches Licht. Darüber hinaus beurteilen die Autoren des Arzneimittel Reports die Preis-Nutzen-Relation in vielen Fällen als eher fragwürdig oder nur geringfügig positiv. Daher dürfte das bislang geltende Paradigma, Market Access als dringendstes Problem für die Arzneimittelindustrie, aber nicht für Orphan Drugs, wohl in Deutschland auch für die Seltenen demnächst zu Ende gehen.

Grundsätzlich fehlt es in Deutschland an einheitlichen und verbindlichen Regelungen, die Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen mit Arzneimitteln, Medizinprodukten und diätetischen Lebensmitteln zu steuern, ohne den Zugang zu verstellen.

### 1. Der Versuch einer Segmentierung - Orphan Drug ist nicht gleich Orphan Drug

Nicht alles ist wirklich orphan nur weil es das Label Orphan Drug trägt. Auch wenn Windeler et al. 2010 in ihrem Beitrag „Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz: Zu guter Letzt ist alles selten“ der Argumentation folgen, dass die Industrie relativ häufige Erkrankungen in kleine Untergruppen zerlegt, um dann scheinbar den Orphan-Drug-Status beanspruchen zu können. Schaut man sich die in Deutschland durch die EMA zugelassenen 60 plus Orphan Drugs einmal genauer an, so wird schnell erkennbar, dass es sich nicht um eine homogene Gruppe von Medikamenten handelt.

- Enzyersatzpräparate
- Onkologische Produkte
- Bewährte Wirkstoffe mit einer neuen „orphan“ Indikation
- Orphan Drugs mit dem „Creeping Effect“
- usf.

Eine erste Segmentierung lässt sich anhand der Erkrankungsgenese, d.h. entweder ererbt oder erworben durchführen. Hier gilt die 80 zu 20 Regel, denn rund achtzig Prozent der seltenen Erkrankungen sind genetischen Ursprungs und nur ein Fünftel wird im Laufe des Lebens erworben. Für die meisten der genetisch bedingten seltenen Erkrankungen gilt die Regel, dass es sehr schwierig ist die Patienten richtig und zeitgerecht zu diagnostizieren. In ungefähr der Hälfte der seltenen Erkrankungen sind wegen der Dominanz der vererbten seltenen Erkrankungen Kinder betroffen. Darüber hinaus besteht die generelle Schwierigkeit, die Patienten mit einer seltenen Erkrankung überhaupt zu finden.

Für die nicht ererbten seltenen Erkrankungen, also für die erworbenen, gilt das keineswegs, denn die Patienten werden normalerweise rechtzeitig und richtig diagnostiziert und man muss sie nicht erst suchen und finden. Für die onkologischen Erkrankungen mit einem Orphan Disease Status sind die betroffenen Patienten bekannt und werden fast ausnahmslos in spezialisierten Zentren und entsprechenden nationalen oder internationalen Studien behandelt. Hier besteht das Problem eher darin, das Orphan Produkt in die laufenden Studien zu integrieren.

Eine andere Segmentierung kann nach dem Preis für die Jahrestherapie vorgenommen werden. Das erste Produkt aus dem Segment der Gentherapie, Glybera® von der niederländischen Firma UniCure erhielt kürzlich die Marktzulassung. Es wird wahrscheinlich den zwar nur wenigen betroffenen Patienten zu voraussichtlichen Jahrestherapiekosten von ca. 1.2 Mio. Euro zur Verfügung stehen und wird damit wohl die Position des teuersten Medikaments der Welt erklimmen. Am anderen Ende des Spektrums befinden sich Medikamente mit rund 1.000 Euro Jahrestherapiekosten.

Grundsätzlich gilt bei diesem Segmentierungsansatz das Leitprinzip, je seltener eine Erkrankung ist, desto höher sind die Jahrestherapiekosten. Diese Logik ruft natürlich die Regulierer auf den Plan.

### Segmentierung nach Erkrankungen und Produkten in Deutschland

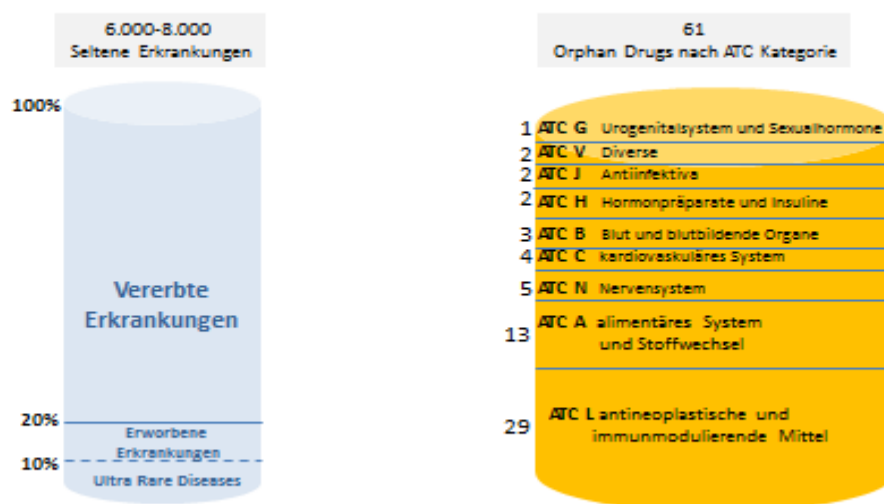


Abb. 1: Segmentierung des Orphan Drug Markts nach Erkrankungen und nach verfügbaren Orphan Drugs

5

Von den rund 70 bis heute durch die EMA zugelassenen Orphan Drugs entfallen fast die Hälfte auf onkologische Indikationen. Insgesamt wurden durch die EMA bis heute mehr als 1.000 Ausweisungen (orphan drug designation) eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen gewährt. Eine genauere Betrachtung dieser Designations zeigt, dass die Mehrzahl onkologische Erkrankungen betrifft. Auch zukünftig wird sich dieser Anteil weiter erhöhen. Diese „Schieflage“ bemängeln auch die Kritiker der onkologischen Orphan Drugs, denn man kann für viele Krebsarten einen Orphan Ansatz generieren. Das Zerlegen eines Krankheitsbildes in immer kleinere Subgruppen (Slicing) führt dann schnell zu einer weiteren Orphan Drug Indikation.

Eine andere Möglichkeit der Segmentierung des Orphan Drug Marktes setzt an dem Nutzen für den betroffenen Patienten an. Bei einer im üblichen Fall nicht vorhandenen spezifischen an der zu Grunde liegenden Pathophysiologie ausgerichteten Therapie oder dem in der Onkologie gerne verwendeten Terminus „best supportive Care“ kann schon ein kleiner Fortschritt, unter dem richtigen Blickwinkel betrachtet, wie ein Meilenstein erscheinen. Das ändert sich allerdings zusehends, denn wie bei den anderen pharmazeutischen Innovationen wird man als Maßstab für die klinische Effektivität zukünftig auch für Orphan Drugs vor allem für die Patienten relevante Endpunkte zur Bewertung des Nutzens heranziehen.

## 2. Orphan Drugs versus „normale „Innovationen“, was macht den Unterschied?

Kritiker der Orphan Drugs sagen überwiegend: gar nichts ist wirklich anders – einzig der verlangte hohe Preis für Orphan Drugs macht den Unterschied aus. Das ist eine skotomisierte Perspektive, die keinesfalls die Realität widerspiegelt.

Wenn man in der Nutzenbewertung den Herstellern von Orphan Drugs vorwirft, sie hätten kaum einen oder gar keinen Nutzen bei den relevanten Endpunkten belegt, so verkennt man die Schwierigkeiten der klinischen Evaluation bei den seltenen Erkrankungen. Zumeist gelingt es gar nicht, die erforderliche Fallzahl für eine entsprechend statistisch valide Evaluation zusammen zu bekommen. Orphan Drug Trials sind überwiegend multi-national mit oft nur zwei bis drei Patienten pro teilnehmende Klinik. Sie dauern allein durch die schwierige Rekrutierung der Patienten, man muss sie zunächst erst einmal finden, sehr viel länger als normale klinische Studien. Die wenigen gefundenen Patienten dann auch noch auf alternative Behandlungskonzepte zu verteilen ist in den meisten Fällen schlicht nicht machbar. Bei den gegebenen Schwierigkeiten in der klinischen Evaluation von seltenen Erkrankungen ist es nicht verwunderlich, dass die Zulassung von Orphan Drugs zumeist als sogenannte „conditional Approval“ also Zulassung mit Restriktionen und oder Auflagen sowie einer zeitlichen Befristung erfolgt.

Seit dem Jahre 2007 können Antragsteller, die eine Ausweisung als Orphan Drug sowohl in der EU als auch in Amerika beabsichtigen, einen gemeinsamen Antrag bei der EMA und FDA stellen, der jedoch durch beide Einrichtungen unabhängig voneinander bewertet wird.

### Was ist alles anders bei den Orphan Drugs?

<p><b>Seltene Krankheiten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Diagnose oft sehr spät und zumeist kein Diagnose-test verfügbar.</li> <li>➤ Oft Kinder betroffen, daher Neugeborenen Screening sinnvoll, wenn ein Test verfügbar ist.</li> <li>➤ Erkrankungen mit überwiegend kompliziertem Verlauf.</li> <li>➤ Behandlung in Zentren oder bei ausgesuchten Spezialisten, zu mindestens für die Erstdiagnose und erste Verordnung.</li> </ul>	<p><b>Zulassung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Zulassungsverfahren, vereinfacht, Beratung und Kostenreduktion durch EMA und FDA.</li> <li>➤ Spezielle Gesetzgebung in der EU und den USA</li> <li>➤ Bei Orphan Drugs gilt der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt</li> </ul>
<p><b>Klinische Entwicklung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Klinische Forschung, oft ohne RCT's.</li> <li>➤ Keine HTA oder systematischen Reviews verfügbar.</li> <li>➤ Multi-Länder-Studien erforderlich.</li> <li>➤ Problem überhaupt Patienten zu finden.</li> <li>➤ Keine Leitlinien verfügbar.</li> <li>➤ Register statt Post Marketing Surveillance.</li> </ul>	<p><b>Produkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Oft Supply - und Produktionsprobleme sowie manchmal Kontamination.</li> <li>➤ Direkte oder „gesplittete“ Distribution.</li> <li>➤ Zumeist s.c oder i.v Verabreichung.</li> <li>➤ Oft Therapie begleitende Health Management Services erforderlich.</li> <li>➤ Kaum Line-Extensions verfügbar.</li> <li>➤ Je seltener die Erkrankung, desto höher die DDD-Kosten.</li> <li>➤ Oft im off-Label-Use oder über Compassionate Use Programme verfügbar.</li> </ul>

Abb. 2: Unterschiede von Orphan Drugs zu anderen Pharma-Innovationen

Es gibt für Orphan Drugs gesetzliche Anreize durch entsprechende Förderprogramme. Die wichtigsten Parameter dieser Förderprogramme sind: Gebührenverzicht, Forschungsförderung und Steuernachlässe sowie eine unterstützende Politik bei der Preisfindung und Kostenübernahme durch die Träger der Krankenversicherung. In Deutschland ist – trotz entsprechender europäischer Vorgaben – kein nationales Anreizsystem für die Entwicklung und klinische Prüfung von Orphan Drugs geschaffen worden. Ein entsprechendes Anreizsystem auf der nationalen Ebene sollte insbesondere Steuererleichterungen umfassen. Darüber hinaus sollten die Festbetrags- als auch die Zwangsrabattregelung für Orphan Drugs ausgesetzt werden. Nur mit entsprechenden finanziellen Anreizen wird man innovative Klein- und Mittelunternehmen für ein Engagement in diesem Gebiet gewinnen können.

Die Behandlung, aber auch bereits die Diagnose einer seltenen Erkrankung, wird überwiegend nicht in den Einrichtungen der Regelversorgung durchgeführt. Es sind zumeist spezialisierte Zentren, die letztlich die richtige Diagnose stellen und den anschließenden spezifischen Behandlungsplan aufstellen. In fast allen Ländern werden klinische Exzellenz-Zentren zur Diagnose und Therapie von seltenen Erkrankungen aufgebaut. In Deutschland läuft zurzeit eine Ausschreibung für die Kartierung von auf die Diagnose oder Therapie ausgerichteten Behandlungseinrichtungen ([www.bund.de](http://www.bund.de) 2012).

In einigen EU-Ländern wie beispielsweise in U.K. und Holland werden Patientenorganisationen für seltene Erkrankungen finanziell unterstützt.

Grundsätzlich bestehen eine ganze Reihe von Unterschieden zwischen Orphan Drugs und anderen Arzneimittelinnovationen:

- Das Zulassungsverfahren ist vereinfacht, Beratung wird kostenfrei gewährt und generelle Kostenreduktion für das Zulassungsverfahren.
- Klinische Forschung, oft ohne RCT's, keine systematischen Reviews oder Metanalysen verfügbar.
- Eine große Problematik besteht darin, dass es keine adäquate Vergleichstherapie gibt, sondern zumeist nur den „best supportive Care“ Ansatz.
- Die Dauer der klinischen Entwicklung ist vergleichsweise kurz, aber es werden 10 Jahre Marktexklusivität gewährt.
- Die Anzahl der galenischen Varianten respektive Darreichungsformen ist klein, oft nur eine Präsentation verfügbar und daher kaum Line-Extensions.
- Das Orphan Produkt kommt oft in einer speziellen Galenik und wird i.v. oder s.c verabreicht, daher sind Health Management Services Angebote oft von Nutzen.
- Statt klassischer Post Marketing Surveillance werden zumeist Register initiiert.
- Seltene Erkrankungen mit kompliziertem Verlauf; oft sind Kinder besonders schwer betroffen
- Diagnose erfolgt zumeist sehr spät und oft ist kein Diagnostiktest verfügbar.
- Oft sind Kinder betroffen, daher Neugeborenen Screening sinnvoll, wenn ein Test verfügbar ist.
- Neue Patienten werden zumeist im familiären Umfeld gefunden.
- Die Behandlung erfolgt in Zentren oder bei ausgesuchten Spezialisten, zu mindestens für die Erstdiagnose und erste Verordnung.
- Die Kosten pro DDD sind umso höher je seltener die Erkrankung ist.
- Oft erfolgt die Distribution der Orphan Medikamente direkt zu den Zentren oder auch Patienten, daher sind kaum valide Abverkaufsdaten verfügbar.
- Oft treten Supply- oder Produktionsprobleme, da es sich um komplizierte Enzyme handelt sowie die Gefahr der Kontamination besteht.
- Die relevante Zielgruppe ist zumeist klein und erfordert ein individualisiertes Marketing.
- Die OD-Firmen sind oft BioTec-Unternehmen, deren Infrastruktur ist meist schmal und flach, daher werden gerne Outsourcing und Consulting angenommen.
- Oft werden Orphan Drugs im „off-Label-Use“ oder über „Compassionate Use“ Programme zu den Patienten gebracht.

- Orphan Medikamente besitzen eine gewisse Nähe zur Personalisierten Medizin.

### 3. Internationaler Market Access

#### Für Orphan Drugs bald der Regelfall oder doch nur eine Illusion?

Orphan Medikamente werden in Europa über die EMA und in den USA über die FDA zugelassen, damit werden die zwei größten Märkte mit 490 Millionen bzw. 314 Millionen Bürgern erreicht. Nationale Zulassungen spielen nur für Kanada, Australien, Japan, Singapur und Korea eine Rolle.

Grundsätzlich gelingt es also, mit zwei Zulassungen mehr als 80% des Markts für seltene Erkrankungen zu erreichen. Dennoch führt das noch lange nicht zu einem Preis und noch weniger zu einem einheitlichen Erstattungspreis. In den USA hängt alles von dem jeweiligen Versicherungsplan ab, der bestimmt ob und wie Orphan Drugs erstattet werden. In den USA besteht darüber hinaus die Regelung einer 5% Selbstbeteiligung an den Arzneimittelkosten. Das kann für manche Orphan Drugs eine individuell unüberwindbare Hürde zum Zugang für diese innovative Therapie werden. In der EU sehen wir heute in der Realität eine ganz unterschiedliche Pricing- und Erstattungspraxis (Roll et al. 2010)

Diese Tatsache wird zunehmend erkannt und durch Patientenverbände und Industrievertreter in der Öffentlichkeit thematisiert. Zugleich werden in der europäischen Union erste Initiativen sichtbar die auf eine Vereinheitlichung abzielen.

#### Internationale Initiativen zum Market Access



Abb. 3: Internationale Market Access Bestrebungen



#### 4. Nationaler Market Access

##### Frühe Nutzenbewertung für Orphan Drugs in Deutschland nach dem § 35a SGB V, Festbetragsregelung und Zwangsrabatt

Man kann es ja mal versuchen. So ähnlich müssen sich das wohl das IQWiG, der G-BA und die Kassen gedacht haben. Ungeachtet der europäischen Gesetzgebung, welche mit der Zulassung als Orphan Drug einen beträchtlichen Zusatznutzen des Produkts attestiert, wollte man in Deutschland einmal zeigen, dass man das auch ganz anders sehen kann. Den grundsätzlichen Ansatz und die hinter den Orphan Drugs stehende EU-Gesetzgebung mit dem klaren Ziel, die Entwicklung, Zulassung und Vermarktung von Orphan Drugs zu fördern und zu erleichtern, wollte man nicht zum Leitmotiv des eigenen Handelns wählen. Angesicht von Überschüssen von aktuell zweistelliger Milliardenhöhe bei den GKV-Kassen erscheint eine Kostendämpfungsattacke auf Orphan Drugs allerdings noch weniger verständlich.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen haben Orphan Drugs einen Sonderstatus, denn gemäß den geltenden gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) gilt für diese Arzneimittel der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Folglich müssen Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen reklamiert wird, nachzuweisen. (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA).

Bei Orphan Drugs mit einem Umsatz < 50 Mio. Euro pro Jahr zu Lasten der GKV bestimmt der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden klinischen Studien. Hier verdichtet sich die Annahme, dass der G-BA überwiegend zu dem Schluss „nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ kommen wird. Für den pharmazeutischen Unternehmer bedeutet das, er kann ein „abgespecktes Dossier“ einreichen:

- Modul 1** Nicht auszufüllen sind die Abschnitte
  - 1.4 (zweckmäßige Vergleichstherapie)
  - 1.5 (medizinischer Nutzen und Zusatznutzen)
  
- Modul 2** Nicht auszufüllen ist der Abschnitt
  - 2.2.3 (Zulassungsstatus international)
  
- Modul 3** Nicht auszufüllen ist der Abschnitt
  - 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)
  
- Modul 4** Es ist nur der Abschnitt 4.4.4. auszufüllen  
(Die Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens müssen auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien erfolgen)
  
- Modul 5** Vorzulegen sind Studienberichte einschließlich Studienprotokollen zu Zulassungsstudien sowie alle Studien, die der Zulassungsbehörde übermittelt worden sind, die Dokumente der Zulassungsbehörden (u.a. der EPAR) sowie die weiteren Unterlagen bzw. Volltexte zu den Module 1 bis 4.

Anders sieht die Lage aus, wenn der Umsatz eines Orphan Drug die Schwelle von 50 Mio. Euro pro Jahr zu Lasten der GKV übersteigt. Der Umsatz wird aufgrund der Angaben nach § 84 Absatz 5 Satz 4

SGB V ermittelt. Hier ist ein regelmäßiges Monitoring der Orphan Drug-Umsätze durch den G-BA vorgesehen. Wenn der Jahresumsatz zu Lasten der GKV die 50 Mio. Euro-Schwelle übersteigt, dann muss der pharmazeutische Unternehmer nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA entsprechende Nachweise insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der durch den G-BA entsprechend dem 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie übermitteln und darüber den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beweisen. Hier ist also ein vollständiges Dossier erforderlich. Warum oberhalb einer jährlichen Umsatzschwelle von > 50 Mio. Euro der Nutzenbeleg durch den G-BA als nicht mehr gegeben angesehen wird erschließt sich dem kritischen Leser nicht.

Die Verschärfung der Freistellung von der Frühbewertung wegen Geringfügigkeit (§ 15 VerfO) für Produkte mit einem zu erwartenden Umsatzvolumen von < 1 Mio. Euro pro Jahr zu Lasten der GKV zeigt das Grundmuster der Regulierungsinstitutionen, sparen um jeden Preis und oft zu Lasten der Versorgungsqualität. Beide Änderungen der VerfO halten die relevanten Pharmaverbände für rechtswidrig und haben das BMG zur Beanstandung aufgefordert. Die Zukunft wird zeigen, ob es - ähnlich wie inzwischen bei der Regelung zur Nutzenbewertung für Orphan Drugs - auch in diesen Spezialfällen zu einer Korrektur kommen wird.

Grundsätzlich entscheidet die frühe Nutzenbewertung nach dem § 35a SGB V über den nationalen Marktzugang für eine Innovation im Arzneimittelmarkt, denn diese bestimmt den Erstattungspreis. Das gilt auch für Orphan Drugs. Allerdings haben die jüngsten Entwicklungen, Korrektur der IQWiG Bewertung nur noch durch den G-BA ohne Einbezug des IQWiG, zu einer gewissen Entspannung geführt, denn der Hersteller muss nicht mehr den Zusatznutzen seines Arzneimittels gegenüber dem G-BA belegen. Hier folgt man der EMA Zulassung und akzeptiert zudem den in den Zulassungsstudien gewählten Komparator.

### *Orphan Drugs für Kinder*

Etwa rund 50% der seltenen Erkrankungen betreffen auch Kinder. Vielfach erreichen die betroffenen Kinder nicht mehr das Erwachsenenalter. Daher besteht insbesondere für diese Zielgruppe ein besonderer Bedarf. Die EU hat dem in der Regelung der Verordnung 1901/2006 Rechnung getragen. Werden durch den pharmazeutischen Unternehmer klinische Prüfungen mit Kindern, in Übereinstimmung mit dem vorher festzulegenden Prüfplan (PIP) durchgeführt, so kommt es zu einer Erweiterung der Marktexklusivität um zwei Jahre von 10 auf 12 Jahre.

Unter dem gleichen Gesichtspunkt schafft der Einbezug von PUMA-Produkten (Wirkstoffe ohne Patentschutz, die freiwillig von einer Firma speziell für die Anwendung bei Kindern entwickelt werden und dafür als Kompensation zehn Jahre Unterlagenschutz erhalten) in die frühe Nutzenbewertung (§ 2 Abs. 1 VerfO) gleichfalls wenig Verständnis für das Vorgehen der deutschen Regulierungsinstitutionen. Auch für PUMA-Produkte muss nun eine Nutzenbewertung durchgeführt werden und dann wird auf der Grundlage eines G-BA Beschlusses ein Erstattungsbetrag vereinbart werden.

### *Gesetzlich verordnete Zwangsrabatte und Preismoratorien*

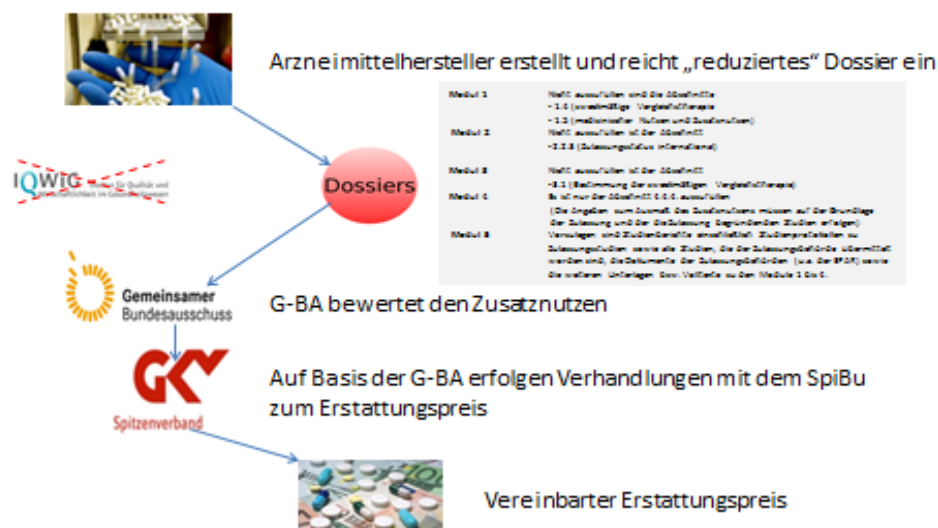
Die Erhebung eines Zwangsrabattes von aktuell 16% auf Orphan Drugs in Deutschland steht in deutlichem Widerspruch zu den Intentionen des europäischen Gesetzgebers, unabhängig von dessen Höhe. Es ist eine Konterkarierung des Leitgedankens, die Erforschung und Entwicklung von Orphan

Drugs zu fördern. Zukünftig sollten Orphan Drugs von derartigen Preis- und Rabatt-Moratorien generell verschont bleiben.

### Festbetragsregelungen

Desgleichen sind die Festbetragsregelungen nicht für Orphan Drugs anzuwenden, weil eine zehnjährige Marktexklusivität für diese Arzneimittel besteht. Auch nach dem Ablauf dieser Marktexklusivität dürfte kaum eine Vielzahl an Produkten zur Behandlung der seltenen Erkrankung zur Verfügung stehen. Denn auch die EU-Regulierung sieht eine Ausweisung als Orphan Drug gegen dieselbe Erkrankung nur in Ausnahmefällen wie beispielsweise mangelnder Lieferfähigkeit vor. Sollten dennoch einmal mehrere Präparate verfügbar sein, so unterscheiden sich diese im Regelfall durch einen unterschiedlichen therapeutischen Angriffspunkt in der pathophysiologischen Kette der Erkrankung. Sie sind daher nicht substitutiv also austauschbar, sondern eher additiv und daher nicht austauschbar und für die Bildung von Festbeträgen nicht geeignet.

#### Nationaler Market Access Die „frühe“ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Orphan Drugs in Deutschland



Grafik 4: Frühe Nutzenbewertung (AMNOG-Verfahren) für Orphan Drugs in Deutschland

Wenn die G-BA Nutzenbewertung – wie im Fall von Pirfenidon – zu dem Ergebnis führt: Zusatznutzen ja, allerdings nicht quantifizierbar, dann dürfte das keine gute Ausgangsposition für die sich anschließenden Preisverhandlungen der Anbieter von Orphan Drugs mit dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen darstellen. Da hilft auch die gebetsmühlenartig wiederholte Äußerung des ehemaligen G-BA Vorsitzenden Dr. R. Hess: „es kann sich sowohl um einen geringfügigen wie eben auch einen erheblichen Zusatznutzen handeln“, wenig; denn die Kassen werden das mit großer Wahrscheinlichkeit einseitig in Richtung geringfügig interpretieren.

Als Ergebnis der Verhandlungen mit dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen einigte sich das Unternehmen InterMune für Pirfenidon auf elf Prozent Rabatt zusätzlich zum gesetzlichen Herstellerabschlag von 16 Prozent, das sind immerhin 27 Prozent Gesamtrabatt. Mit dem Erstattungsbetrag für das Arzneimittel Esbriet® gegen idiopathische pulmonale Fibrose liegt damit

erstmalig ein Verhandlungsergebnis gemäß Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz (AMNOG) für ein Arzneimittel gegen seltene Krankheiten vor. Für das Ergebnis waren insgesamt vier Verhandlungsrunden zwischen dem SpiBu und InterMune erforderlich, bevor man sich verständigte. Im Rückblick bezeichnen beide Seiten die Verhandlungen als "konstruktiv und fair". Der oberste Kassenverband erwartet nun Einsparungen "im unteren zweistelligen Millionenbereich" für die zweijährige Vertragslaufzeit.

## 5. Regionaler Market Access

### Beeinträchtigung des Marktzugangs für Orphan Drugs durch weitere und vor allem regionale Regulierungen

(Arzneimittelrichtlinien, MDK/MDS, Regress-Prüfungen, Praxisbudgets und -besonderheiten, Abbildung in den relevanten Kodierungssystemen, Aufnahme in die relevante DRGs, etc.)

Restriktionen für das Market Access auf der nationalen Ebene sind sehr leicht auszumachen und werden durch die sie begleitende Publizität schnell sichtbar. Da verhält es sich bei Restriktionen auf der regionalen Ebene ganz anders. Hier wird oft nur der Einzelfall einer Erstattung behindert oder es werden allenfalls regional flächendeckend gültige Einschränkungen verabschiedet. Die Barrieren werden – anders als im nationalen Market Access – nicht von wenigen zentralen Institutionen und Personen errichtet, sondern man bekommt es mit einer Vielzahl unterschiedlicher Hindernisse und Stolpersteine zu tun. Das erschwert für die Hersteller von Orphan Drugs entsprechend die adäquate Reaktion auf diese Diffusionsbarrieren in den unterschiedlichen Regionen. Vielfach handelt es sich bei den Orphan Drug Anbietern um kleine, innovative BioTec-Firmen mit einem Stammfirmensitz im Ausland. Sie verfügen weder über die Kenntnisse der regionalen Strukturen, Beeinflussungsmechanismen oder relevanten Gesetzeslagen noch verfügen sie über eigene Fachkräfte auf der regionalen Ebene, um sich entsprechend positionieren zu können.

### Off-Label-Use

Auch für die große Gruppe der in der Onkologie eingesetzten Orphan Drugs sind spezielle Zugangswege und Access-Programme oft der Regelfall. Der so genannte Off-Label-Use gehört für viele nicht als orphan charakterisierte Anti-Krebsmittel zur Realität. Ursächlich ist einerseits die Schnelligkeit des medizinischen Fortschritts wie andererseits die Kurzlebigkeit der Produkte in den jeweils gültigen Therapieschemata der Fachgesellschaften. Darüber hinaus befinden sich oft bestimmte Gruppen von onkologischen Patienten fast komplett in national oder sogar international laufenden Studienprogrammen. Der Vorteil ist, man weiß wo die Patienten zu finden sind. Der Nachteil ist evident, kein Einsatz von der Studienmedikation abweichender Medikamente.

Eine zulassungsüberschreitende Anwendung liegt vor, wenn das Arzneimittel in Indikationen eingesetzt wird, für die es nach dem AMG nicht zugelassen ist. Zulassungsüberschreitend ist auch jede Anwendung, die eine Änderung der Zulassung begründet. Der Off-Label-Use wird dann in Erwägung gezogen, wenn kein für den konkreten Einzelfall geeignetes zugelassenes Medikament zur Verfügung steht. Zugleich sollte auf Grund der verfügbaren Evidenz die begründete Aussicht bestehen, dass durch den Off-Label-Use ein kurativer oder zu mindestens palliativer Behandlungserfolg erreicht werden kann. Vor der Verordnung sollte der das Orphan Medikament verschreibende Arzt eine Kostenübernahmeerklärung bei der zuständigen Krankenkasse einholen. Bei dem Off-Label-Use können Fertigarzneimittel, importierte Fertigarzneimittel gemäß § 73 (3) AMG sowie Rezepturar-

zneimittel verordnet werden. Für den verordnenden Arzt ist es ratsam, den Verlauf der Erkrankung unter der Therapie mit dem Orphan Medikament sorgfältig zu dokumentieren, damit Hinweise auf den Nutzen oder den Schaden durch die eingesetzte Medikation möglichst sicher erkannt werden können. Sollte sich nach einem angemessenen Zeitraum der Anwendung kein Hinweis auf einen patientenrelevanten Nutzen zeigen, sollte der Off-Label-Use beendet werden. Wenn sich der behandelnde Arzt in dem oben vorgezeichneten Rahmen bewegt, sollte ein Regress gegen ihn ausgeschlossen werden.

### ***Kodierungssysteme (OPS, ICD, DRG, etc.)***

Orphan Drugs haben bei der Erstattung mit den gleichen Hindernissen und Widrigkeiten wie andere Innovationen zu kämpfen. Für die stationäre Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen gilt die Tatsache, dass das zurzeit gültige DRG-System die mit der Behandlung von seltenen Erkrankungen verbundenen Kosten nicht adäquat abdeckt. Sie müssen, wenn es um den Einsatz in der Klinik geht in die einschlägigen Kodierungssystemen aufgenommen und entsprechend abgebildet werden. Der OPS-Antrag und OPS-Kode - durch das DIMDI zugeteilt - macht das Produkt bzw. die Technologie erst abrechenbar. Die Aufnahme in das DRG-System und oder die adäquate Abbildung durch ein Zusatzentgelt stellen den nächsten und entscheidenden Schritt dar. In der Interimsphase muss man sich mit jährlich neu zu stellenden NUB-Anträgen seitens der Krankenhäuser einen Weg in die Erstattung bahnen.

Nach der Datenbank Orphanet haben beispielsweise von den dort eingetragenen rund 6.000 seltenen Krankheiten, die klinisch identifiziert werden können, bislang nur 250 einen Code in der bestehenden Klassifikation der Krankheiten (ICD-10). Bei sehr kostenintensiven Orphan Drugs in der stationären Versorgung könnte zukünftig auch eine Regelung der Vergütung wie für Faktor VIII Präparate bei Blutern zum Zuge kommen. Für voll- und teilstationäre Versorgung von Blutern, die nach § 3 KHEntgG durch Zusatzentgelte behandelt werden bestehen Sondervorschriften zur Finanzierung. So sind beispielsweise Zusatzentgelte für die Behandlung von Blutern weder dem Erlösbudget nach § 4 Abs.1 und 1 KHEntgG noch der Erlössumme nach § 6 Abs. 3 KHEntgG zuzuordnen. Daher erfolgt die Vergütung extrabudgetär. Zudem erfolgt kein Ausgleich für Mehr- oder Mindererlöse aus Zusatzentgelten für die Behandlung von Blutern. Man könnte die geltenden Regelungen für Bluter im stationären Sektor auf die Behandlung mit seltenen Erkrankungen analog ausweiten insbesondere bei Patienten mit hohen Kosten durch eine Enzyersatztherapie.

### ***Praxisbesonderheiten und Arzneimittelregress***

Wird das Orphan Drug überwiegend in der ambulanten Versorgung eingesetzt, so gelten die Rahmenbedingungen des EBM und des Arzneimittelbudgets. Richtgrößen, Praxisbesonderheiten, Prüfungen durch den MDK/MDS sind weitere Stolpersteine für den Einsatz der Seltenen. Die Verordnung von Orphan Drugs durch Vertragsärzte in der GKV sollte daher grundsätzlich als „Praxisbesonderheit“ anerkannt werden und das bitte in allen Bundesländern. Insbesondere, wenn das Arzneimittel gemäß § 130b Abs. 1 SGB V Gegenstand einer Preisvereinbarung zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Hersteller ist.

## Spezialärztliche Versorgung nach dem § 116 b SGB V

Zukünftig wird die neue Spezialärztliche Versorgung nach dem § 116b SGB V für Orphan Diseases und dann auch für die bei diesen Erkrankungen eingesetzten Medikamente eine größere Rolle spielen. Der in § 116b (1) Satz 2 bestimmte Leistungsumfang des ambulanten spezialärztlichen Versorgungsbereichs umfasst das bisherige Spektrum des § 116b SGB V, d.h. Erkrankungen mit besonderen Krankheitsverläufen, seltene Erkrankungen oder hoch spezialisierte Leistungen, einschließlich der Krankheiten, für die der GBA in seiner Richtlinie die Anwendung des § 116b SGB V erweitert hat. Ein großer Teil der seltenen Erkrankungen könnte zukünftig über diesen neuen Versorgungssektor geregelt werden. Zu mindestens die Erstverordnung zu Lasten der GKV sollte durch nach § 116b SGB V zugelassene Zentren erfolgen. Wenn dieses dann der Fall ist, wird die Nachverordnung durch den Haus- oder Facharzt automatisch als Praxisbesonderheit anerkannt, solange sich die Nachverordnung im Rahmen eines von dem zugelassenen Zentrum koordinierten Therapieplans erfolgt.

Mit der Neuregelung über den § 116b SGB V wird auch das mögliche Zweitmeinungsverfahren nach dem § 73d SGB V für Orphan Drugs obsolet. Durch das überwiegende Fehlen einer zufriedenstellenden Behandlungsmöglichkeit für die meisten seltenen Erkrankungen entfällt die Basis für die Überprüfung der Verordnung durch einen ärztlichen Gutachter. Die Erstdiagnose von seltenen Erkrankungen erfolgt überwiegend durch besonders qualifizierte Ärzte in spezialisierten Zentren oft an Universitätskliniken angelehnt. Der Zweitmeinungsarzt wird auf dem Gebiet der seltenen Erkrankungen kaum über eine überlegene ärztliche Kompetenz verfügen. Das Zweitmeinungsverfahren macht grundsätzlich nur dann Sinn, wenn gleichzeitig ein weiteres geeignetes Arzneimittel mit geringeren Jahrestherapiekosten verfügbar ist. Wenn allerdings keine geeignete therapeutische Alternative verfügbar ist, dann sollte eine zugelassene Therapie den betroffenen Patienten nicht vorenthalten werden. Orphan Drugs sollten daher aus den genannten Gründen von der Anwendung des Zweitmeinungsverfahrens grundsätzlich ausgenommen werden.

## Compassionate Use

Für den schnellen Zugang zu Orphan Drugs ist der Compassionate Use (übersetzt die Anwendung aus Mitgefühl) noch nicht zugelassener Arzneimittel an Patienten in besonders schweren Krankheitsfällen, die mit zugelassenen Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden können ein wichtiger Zugangsweg. In Deutschland sprechen wir in diesen Fällen von einem „individueller Heilversuch“. Medizinrechtler (Chr. Dierks 2002) definieren Compassionate Use wie folgt: „Unter Compassionate Use wird die Anwendung eines möglicherweise wirksamen, jedoch noch nicht zugelassenen Arzneimittels im Einzelfall bei Patienten in lebensbedrohlichen Situationen oder mit schwerwiegenden nicht oder nicht mehr anderweitig therapierbaren Erkrankungen im Rahmen der ärztlichen Behandlungspflicht und Therapiefreiheit verstanden.“ In der EU gibt es keine einheitliche Regelung des Compassionate Use. Mehrere Mitgliedstaaten haben spezifische nationale Programme aufgestellt, um Entwicklungsprodukte, die sich noch in der klinischen Erprobung befinden, in bestimmten Fällen den bedürftigen Patienten zur Verfügung zu stellen. Unterschieden wird dabei weiter zwischen dem Zugang auf named patient-Basis oder auf cohort of patient-Basis.

Beispielsweise sind in Dänemark, Finnland, Frankreich, Griechenland, Luxemburg, den Niederlanden, Schweden und UK beide Programme möglich, in anderen Staaten ist oft nur der

Zugang auf named patient-Basis möglich. In Deutschland wurde mit dem 14. Änderungsgesetz zum Arzneimittelgesetz (AMG) wurde der „Compassionate Use“ auch in das deutsche Arzneimittelrecht aufgenommen.

Die Rechtsverordnung nach § 80 AMG (Arzneimittel-Härtefall-Verordnung, AMHV) ist am 22. Juli 2010 in Kraft getreten.[9] Sie ist die Umsetzung der „Guideline on Compassionate Use of Medicinal Products, Pursuant to Article 83 of Regulation (EC) No 726/2004.[10] Danach können Arzneimittel ohne Genehmigung oder ohne Zulassung einer bestimmten Patientengruppe zur Verfügung gestellt werden, wenn ausreichende Hinweise auf die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels vorliegen und für dieses eine klinische Prüfung durchgeführt wird oder ein Zulassungsantrag bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder einer für die Zulassung zuständigen Behörde eines Mitgliedstaates gestellt worden ist.

Das deutsche Sozialrecht sieht zurzeit aber nur in Ausnahmefällen vor, dass Arzneimittel, die nicht zugelassen sind, zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden dürfen. Hinsichtlich der Verordnungsfähigkeit von Orphan Drugs im Rahmen des „Compassionate Use“ zu Lasten der GKV sind eindeutige Regelungen erforderlich, damit die betroffenen Patienten nicht selbst die Kosten für ihre Medikamente tragen müssen, denn die kostenlose Abgabe des Arzneimittels wurde als Grundvoraussetzung für ein Compassionate-Use-Programm aufgenommen, damit für die Arzneimittelhersteller kein finanzieller Anreiz für die Initiierung solcher Programme besteht. Ausgenommen von der Arzneimittel-Härtefall-Verordnung und dem damit verbundenen Anzeigeverfahren ist nur die Behandlung individueller Einzelfälle im Compassionate Use.

Aufgrund der fehlenden Detailregelungen zum Compassionate Use sollten gemäß einer Veröffentlichung auf der Webseite des BfArM die folgenden Kriterien vor der Durchführung eines Compassionate Use Programms erfüllt sein: Nachweis, dass der Patient an einer lebensbedrohenden oder zu einer schweren Behinderung führenden Erkrankung leidet, Nachweis, dass es keine zufriedenstellende alternative Therapiemöglichkeit mit einem in der EU zugelassenen Arzneimittel gibt, Nachweis das das zur Diskussion stehende Arzneimittel entweder Gegenstand eines Zulassungsantrags oder Gegenstand einer noch nicht abgeschlossenen klinischen Prüfung ist, Berücksichtigung der „Guideline on Compassionate Use of Medicinal Products“, geeignete Dokumente wie beispielsweise eine Investigator’s Brochure mit den für die Anwendung relevanten klinischen Daten, um den Nachweise der Wirksamkeit in der vorgesehenen Indikation zu untermauern, Maßnahmen zur Pharmakovigilanz im Compassionate Use Programm sowie die Definition von Ein- und Ausschlusskriterien sowie ggf. auch Abbruchkriterien für das Compassionate Use Programm.

#### ***Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach dem § 137e SGB V***

Inwieweit die mit dem Versorgungsstrukturgesetz zum Januar 2012 in Kraft getretene Regelung nach dem § 137e SGB V zur Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden für Orphan Drugs und vor allem für Medizinprodukte, die bei seltenen Erkrankungen ihr Einsatzfeld haben, hilfreich sein kann bleibt abzuwarten, denn die Konkretisierung der Verfahrensschritte steht noch aus und es muss sich erst zeigen, ob die neue Regelung nach dem § 137e SGB V wirklich zu einer Verbesserung des Market Access führen wird. Inwieweit dann auch Medizinprodukte für seltene Erkrankungen hiervon profitieren können wird sich zeigen müssen.

Für die Versicherten bedeutet dies, dass zwar im Einzelfall eine bestimmte Therapie zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung beansprucht werden kann, jedoch besteht kein definierter rechtlicher Anspruch. Auch vor dem Hintergrund der uneinheitlichen Rechtsprechung muss dann zumeist der Klageweg bis zum Bundessozialgericht beschritten werden.

#### Regionaler Market Access

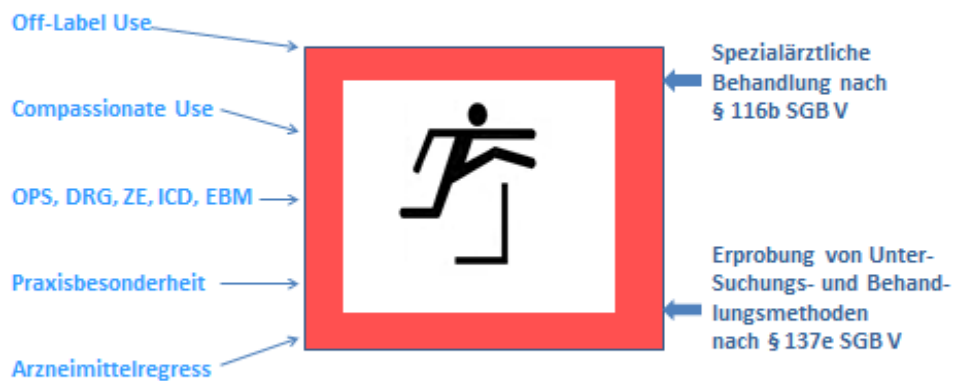


Abb. 5: Market Access Hürden auf den unterschiedlichen Ebenen

#### 6. Innovative Direktverträge zukünftig auch für Orphan Drugs?

Innovative Direktverträge sind in Deutschland, aber auch innerhalb der EU, noch eine relativ junge Erscheinung. Insbesondere für patentgeschützte Innovationen zögern die Hersteller, sich durch innovative Direktverträge mit den Kostenträgern in eine vinkulierende Position zu begeben, was entweder die Produktleistung oder den Erstattungspreis anbetrifft. Die Kostenträger hingegen zeigen ein gesteigertes Interesse, auch patentgeschützte Innovation durch innovative Vertragsmodelle besser in den Griff zu bekommen.

Inzwischen gibt es mehr als einhundert Verträge zwischen Herstellern und Kostenträgern, die sich auf patentgeschützte Arzneimittel beziehen. Die Zahl dieser Verträge steigt zwar nicht dramatisch, dafür aber kontinuierlich weiter an.

Direktverträge für Orphan Drugs gibt es bisher noch nicht. Warum sollte auch ein Hersteller und Entrepreneur seine durch die Orphan Drug Gesetzgebung gewährten Benefits durch Direktverträge eventuell belasten oder mindern? Wo es keine wirkliche Alternative zu dem Orphan Medikament in der Behandlung einer seltenen Erkrankung gibt als vielleicht den „best supportive Care“, da ist die Notwendigkeit in Direktverträge mit den Kostenträgern einzusteigen eher gering.



Wenn man das verfügbare Kontinuum der Direktverträge auf die Eignung für den Orphan Drug Sektor einer kritischen Prüfung unterzieht, so kommen in erster Linie die folgenden Vertragsmodelle in Frage: Capitation-, Risk-Sharing-, Cost-Sharing- und eingeschränkt Pay4Performance-Verträge, denn bei den seltenen Erkrankungen fehlt es zumeist an definierten und medizinisch akzeptierten therapeutischen Endpunkten. Alle anderen Modelle haben methodische oder praktische Limitierungen, die sie weniger geeignet erscheinen lassen. Die von den Kassen so hoch geschätzten Verträge zur Integrierten Versorgung könnten zukünftig vielleicht auch eine Rolle für Orphan Drugs spielen.

### Innovative Direktvertragsmodelle auch für Orphan Drugs

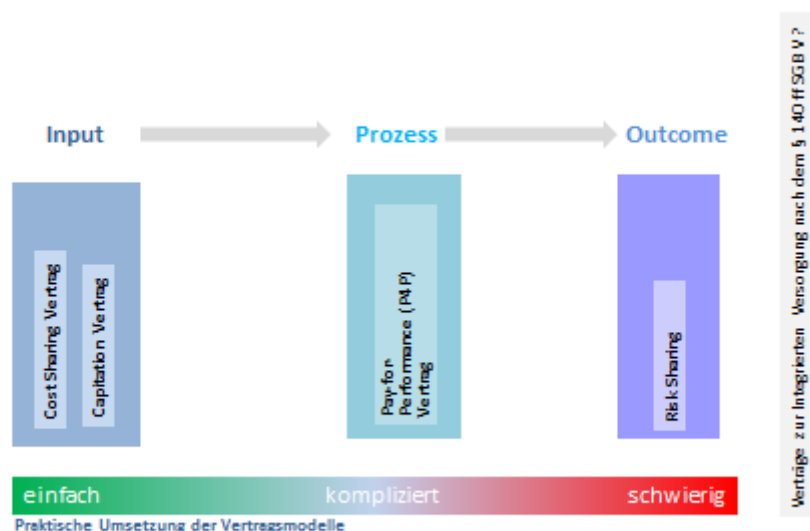


Abb. 6: Innovative Vertragsmodelle für Orphan Drugs

Angesichts der neuen rechtlichen Rahmenbedingungen haben Krankenkassen kein gesteigertes Interesse darin, zügig zu dezentralen Vertragsvereinbarungen zu kommen. In der ersten Phase nach der Markteinführung eines Orphan Medikaments werden sie die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung abwarten, um in den folgenden Monaten auf die Marktmacht des GKV-Spitzenverbands bei den Verhandlungen über einen Erstattungspreis setzen. Flankierende dezentrale Verträge werden dann im Grundsatz nur darauf angelegt sein, großen mitgliederstarken Krankenkassen weitere Rabattvorteile zu erschließen.

Grundsätzlich wird die Neigung der Industrie sich für innovative Vertragsmodelle mit Orphan Drugs einzusetzen aus den genannten Gründen und gegebenen Rahmenbedingungen begrenzt positiv ausfallen. Wenn allerdings die Schwellen und Hürden für einen reibungslosen Market Access durch die Kostenträger und die Regulierungsinstitutionen weiter angezogen werden, so dürfte es zu einem Einstellungswandel kommen und die Industrie wird versuchen, durch entsprechend innovative Vertragskonstrukte diese Hürden aus dem Weg zu räumen.

## 7. Ökonomische versus medizinische Relevanz von OD's, Gefahr der Überregulierung

Medizin unter dem Primat der Ökonomie. Das dürfte heute in weiten Bereichen des Gesundheitswesens und insbesondere in der GKV bereits die Realität sein. Ob sich dieses Paradigma auch auf Orphan Drugs und PUMA-Arzneimittel erstrecken darf, sollte kritisch hinterfragt werden. Für beide Versorgungssektoren, die seltenen Erkrankungen und die adäquate Evidenz basierte Versorgung von Kindern mit entsprechend validierten Arzneimitteln wurden durch den Gesetzgeber vorteilhafte Regelungen geschaffen, um Innovatoren und Entrepreneur zu einem Investment in diese - unter üblichen wirtschaftlichen Kautelen - eher wenig attraktiven Sektoren zu motivieren. Eine Behinderung, Verlangsamung oder gar der Ausschluss vom Market Access für diese Produkte läuft den ethisch begründeten Intentionen des Gesetzgebers klar zu wieder.

Aus der Sicht der betroffenen Patienten und der sie behandelnden Ärzte sind die folgenden Ziele von Bedeutung: Die Versorgung mit zugelassenen Orphan Medikamenten für seltene Erkrankungen muss patientenzentriert optimiert werden, ebenso sollten für die Behandlung von seltenen Erkrankungen erforderliche Medizinprodukte und diätetische Lebensmittel in angemessenem Ausmaß, ohne regulatorische Hürden, zur Verfügung gestellt werden. Darüber hinaus sollten der Off-Label-Use soweit wie möglich vermieden werden und Compassionate Use Programme für den schnellen Zugang bei progredienten Krankheitsverläufen geschaffen werden. Arzneimittelregresse haben im Orphan Drug Segment keine Berechtigung, stattdessen sollte die Anerkennung als Praxis-besonderheit den Regelfall darstellen, insbesondere dann wenn das Arzneimittel gemäß § 130b Abs.1 SGB Gegenstand einer Vereinbarung zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem pharmazeutischen Unternehmen ist.

Ein möglicher Ansatz ist die in Deutschland ins Spiel gebrachte jährliche Umsatzschwelle von 50 Millionen Euro zu Lasten der GKV. Bis zu diesem Wert sollten Orphan Drugs ungehindert am Market Access teilhaben. Bleiben Hersteller unter dieser Schwelle so könnten sie bei zehnjähriger Markt-exklusivität rund 500 Mio. Euro Umsatz erzielen, ohne eine Behinderung des Market Access. Übersteigt der Umsatz die 50 Millionenschwelle pro Jahr, kann die Kosten-Nutzen-Relation hinterfragt werden und dann über entsprechende regulatorische Schritte entschieden werden. Überschreitet hingegen der Umsatz die 100 Millionen Euroschwelle bis zum dritten Jahr nach der Markteinführung, stellt sich die Frage eines regulativen Eingriffs mit größerer Vehemenz. Letztlich wird es eine sozialetische Frage bleiben, was wir als Gemeinschaft für die Behandlung seltener Erkrankungen bereit sind zu zahlen.

Ein anderer zukünftiger Weg könnte eine europäische Nutzenbewertung durch eine entsprechende HTA-Institution (beispielsweise EUnetHTA) darstellen oder durch den Clinical Added Value of Orphan Drugs Ansatz (CAVOD). Es geht nicht darum, eine weitere supranationale HTA-Nutzenbewertungsinstitution zu schaffen. Vielmehr sollten bestehende Netzstrukturen des EUnetHTA hierfür genutzt werden. Diese EU-Nutzenbewertung sollte vermehrt das Vorhandensein und den Grad der Verbesserung von patientenrelevanten Endpunkten berücksichtigen. Das europäische Assessment könnte dann auch die Grundlage für die Preisverhandlungen nach dem § 130 b SGB V sein. Inwieweit diese europäische Nutzenbewertung bereits als bindend für nationale Regulierungsinstitutionen anzusehen ist wird zurzeit kontrovers diskutiert. Bei einer nicht bindenden EU-Nutzenbewertung könnte man die Bewertung dahin gehend ergänzen, dass Besonderheiten im deutschen Versorgungskontext ihren Niederschlag finden könnten.

### Regulierungsaktivität- und Intensität nach Umsatzschwellen

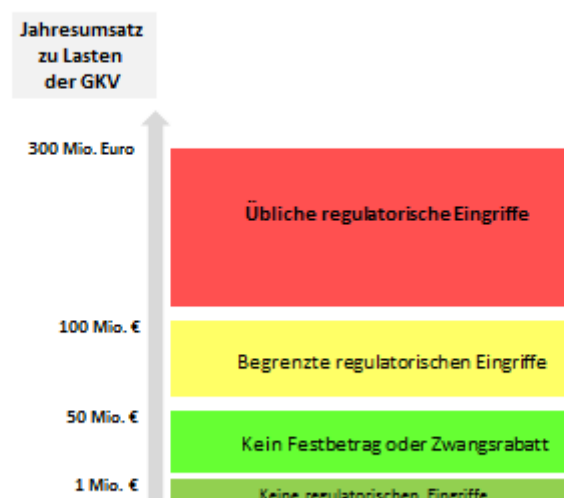


Abb. 7: Korrelation von Umsatzhöhe und Regulierungsintensität von Orphan Drugs in Deutschland

Regulierungsinstrumente und entsprechende Ansätze zur Erschwerung des Market Access sollten daher, wenn sie überhaupt bei Orphan Drugs zum Einsatz kommen sollen, mit Bedacht und Augenmaß eingesetzt werden.

Sollten sich allerdings die Weissagungen mancher Beratungsunternehmen und Datenlieferanten Bewahrheiten, dann könnten die Orphan Drugs zukünftig aus der Nische heraustreten. Den Markt für Orphan Drugs wird beispielsweise durch Thompson Reuters auf weltweit 50 Mrd. Dollar für das Jahr 2011. Zudem kommen jedes Jahr ungefähr 250 neu entdeckte Orphan Diseases hinzu. Der Report von Thompson Reuters hat 86 Orphan Drugs untersucht (The economic power of Orphan Drugs, 2012). Davon wurden 25% als Blockbuster Produkte mit einem Umsatz größer als 1 Mrd. Dollar eingestuft. Wenn sich dieser Trend fortsetzt wird sich eine zunehmende Regulierung und härtere Eingriffe in die Erstattungspraxis kaum vermeiden lassen.

### 8. Ausblick auf Überschneidungen mit der Personalisierten Medizin

Orphan Drugs sind in vielen Aspekten der personalisierten Medizin recht ähnlich. Es gibt vielfältige Überschneidungen und Ähnlichkeiten (siehe auch den Beitrag von Straub und Breddemann). Grundsätzlich wird – ähnlich wie bei den Orphan Drugs – die Medizin besser, allerdings nur für einzelne Patienten oder doch eben nur für wenige Patienten. Diesen nicht strittigen Verbesserungen in der Diagnostik und oder Therapie stehen allerdings oftmals erhebliche Kosten gegenüber.

Augenblicklich betragen die Ausgaben der GKV in Deutschland für Orphan Drugs ca. 3.6% der gesamten Arzneimittelausgaben und weit weniger als 1% der gesamten Ausgaben für das Gesundheitssystem. Das wird sich nach unterschiedlichen Prognosen und Modellrechnungen zukünftig nicht gravierend verändern. Anders hingegen sieht es für die Produkte und Technologien

der personalisierten Medizin aus. Diese zielen nicht vorrangig auf seltene Erkrankungen, sondern sehr oft auf bevölkerungsrelevante Indikationen, die durch diese innovativen Konzepte individualisiert behandelbar werden. Mit einem breiten Zugang dieser Produkte und Technologien für die Bevölkerung wären erhebliche Kostensteigerungen verbunden. Experten schätzen den mittelfristigen Ausgabenschub durch verbreiteten Einsatz der personalisierten Medizin auf 5 bis 10 Milliarden Euro. Angesichts dieser Dimension wird die Frage des ungehinderten Market Access für die Personalisierte Medizin verschärft gestellt werden.

Müssen nicht angesichts dieses absehbaren Kostenschubs durch die Produkte und Technologien der „Personalisierten Medizin“ diese beinahe zwingend einer umfassenden Evaluation durch EbM, kontrollierte Studien und HTA-Ansätze unterzogen werden, bevor sie in die Regelversorgung eingeführt werden dürfen? Wenn sie dann nach erfolgreicher und bestandener Prüfung der Evidenz im Leistungskatalog ihren Niederschlag gefunden haben, werden sie dann entsprechend als Praxisbesonderheit anerkannt und als außerbudgetäre Behandlung eingestuft werden? Hierauf werden der Gesetzgeber, die Regulierungsinstitutionen und die Kostenträger schlüssige Antworten finden müssen.

#### Budget Impact für die GKV durch Orphan Drugs und durch die Personalisierte Medizin



20

Abb.8: Budget Impact durch die Personalisierte Medizin und durch Orphan Drugs

Grundsätzlich zeichnet sich heute bereits ab, dass der Budget Impact für die GKV in Deutschland durch die Produkte und Technologien der Personalisierten Medizin viel höher einzuschätzen ist, als der Budget Impact durch Orphan Drugs, denn die Personalisierte Medizin richtet sich mehr an Volkskrankheiten aus und macht diese individualisierbar mit den entsprechenden Folgekosten.

#### Quintessenz

Für die Mehrzahl der seltenen Erkrankungen sind die Ätiologie und die Pathologie, also die Ursachen nicht geklärt. Experten schätzen dass gerade einmal 1.000 der zwischen 6.000 bis 8.000 bekannten orphan Diseases überhaupt von den verfügbaren Therapiemaßnahmen profitieren. Für viele Patienten ist die Forschung an Orphan Drugs die einzige Hoffnung, die gegebenen unzulänglichen Behandlungsmöglichkeiten zu überwinden. Einerseits verbessern sich die Voraus-

setzungen für eine erfolgreiche Erforschung von seltenen Erkrankungen durch die Möglichkeiten der Gentechnik und des steigenden subzellulären Verständnisses wie nie zuvor, andererseits werden die auf diesem Gebiet tätigen Entrepreneurere durch zunehmende Regulierungen von einem Investment abgehalten.

Ein Blick durch die verfügbaren Monographien zur Thematik der Orphan Diseases und Drugs (Hagn 2006 und 2011 sowie Randwaha 2009) zeigt, dass sich zu dem Thema Market Access bisher kaum etwas Detailliertes findet. D. Hagn als Autor mehrerer Monographien über Orphan Drugs hat das Problem erkannt, sieht allerdings vorrangig eine andere Gruppe von Erkrankungen und Medikamenten durch Defizite im Market Access bedroht, die so genannten Neglected Diseases (siehe Beitrag von D. Hagn) in diesem Band.

Bei näherer Beschäftigung mit der Thematik eröffnen sich zudem mehr und mehr gewichtige Argumente für eine detaillierte Auseinandersetzung mit dem Thema Market Access auch und gerade für Orphan Drugs.

Die Periode in der Orphan Drugs, geschützt durch eine wohlwollende Gesetzgebung und nicht durch Probleme mit dem Market Access belastet, dürfte sich ihrem Ende zuneigen. Nationale und zukünftig auch wohl regionale Market Access Hürden werden den Vorteil des international begünstigten Market Access zunehmend relativieren, aber hoffentlich nicht egalisieren.

Innerhalb der Klasse der Orphan Drugs gibt es unterschiedliche Gruppen. Enzyersatzpräparate, onkologische Wirkprinzipien, lang bekannte Wirkstoffe mit einem neuen „orphan“ Anwendungsgebiet. Diese Heterogenität spiegelt sich auch in dem Nutzen durch die unterschiedlichen Orphan Drugs wieder. Während für Enzyersatzpräparate eine dauerhafte Besserung des klinischen Bildes erzielt werden kann und oftmals eine erhebliche Verlängerung der Lebensdauer erreicht wird, erzielt man bei manchen in der Onkologie einsetzbaren Orphan Drugs zwar eine Verlängerung des progressionsfreien Perioden, hingegen keine Verbesserung bei der relevanten gesamten Überlebenszeit (OS - Overall Survival). Auch Orphan Drugs werden sich zukünftig hinsichtlich ihrer Nutzendimension fragen lassen müssen, ob sie eher Surrogat-Parameter oder für Patienten relevante klinische Endpunkte positiv beeinflussen, Diese unterschiedlichen Nutzendimensionen werden sicherlich in den zukünftig gewährten Erstattungspreisen ihren entsprechenden Niederschlag finden. Zunehmend werden aus bekannten und bewährten Arzneimitteln neue Orphan Indikationen generiert. Das geschieht eher mit moderatem Aufwand in der Forschung und Entwicklung. Der dann angestrebte häufig vielfach höhere Erstattungspreis für die neue Orphan Anwendung durch den Innovator wird bei den Kostenträgern nur auf begrenztes Verständnis und Entgegenkommen stoßen. Auch die Ausweitung von der ersten durch die Zulassungsbehörden genehmigten onkologischen Orphan-Indikation auf sozusagen benachbarte Orphan-Indikationen erfolgt häufig über wenige klinische Studien und ein tragbares Entwicklungsrisiko. Die damit einher gehende Preisgestaltung durch die Unternehmen sollte dies angemessen berücksichtigen. Generell wird man das Market Access für Orphan Drugs nicht nach einem einheitlichen Raster verschärfen. Orphan Medikamente mit einem großen Nutzen werden auch zukünftig über vergleichsweise hohe Preise erstattet werden. Orphan Medikamente mit einer onkologischen Indikation werden sich eher mit einer verschärfen Regulierung und damit Behinderung des Market Access konfrontiert sehen. Preislich unauffällige Orphan Produkte werden vermutlich gar nicht erst in das Visier der Regulierer gelangen und damit auch nicht im Market Access behindert werden.

Zukünftig bedarf es einer internationalen Preis- und Erstattungsebene und oder -Institution, damit es nicht zu einem Erstattungs-Flickenteppich für Orphan Drugs in der EU kommt. Der Grundgedanke der fördernden Orphan Drug Gesetzgebung innerhalb der Europäischen Union darf nicht durch nationale und zunehmend regionale Hürden und Hindernisse im Market Access konterkariert werden. Es ist das Recht von Patienten mit einer seltenen Erkrankung, gleichermaßen mit wirksamen und sicheren Arzneimitteln versorgt zu werden, wie ein Patient, der an einer weit verbreiteten Erkrankung leidet. Dennoch haben es Patienten mit einer seltenen Erkrankung ungleich schwerer als andere Patienten, die an gut bekannten und erforschten Krankheitsbildern leiden. Das gilt für die medizinische Wertekette von der Prävention, über Screening und Diagnose bis zur Therapie. Gelingt es eine bessere Therapieoption als den so genannten „best supportive Care Ansatz“ für diese Patienten zu entwickeln, dann darf diese nicht durch übermäßige Regulierung und Blockaden im Market Access behindert werden. Wie der Beitrag von Völkl und Jäcker in diesem Buch zeigt, kann auch das gerne geführte Argument der ausufernden Kosten durch Orphan Drugs nicht wirklich belegt werden. Orphan Diseases sind eine gesellschaftliche Herausforderung der sich Nationen stellen oder eben nicht. Einer Unterwanderung des Einsatzes von Orphan Drugs für seltene Erkrankungen durch eine nicht adäquate Regulierung und übermäßige Behinderung des Marktzugangs sollte eine klare Absage erteilt werden.

## Literatur

Chr. Dierks, Off-Label-Use Weichenstellung nach dem BSG-Urteil 2002, Universitätsdruckerei Wolf & Sohn, München, 2002.

Orphan Drugs. A Challenge for the Pharmaceutical Industry in Europe, D. Hagn und O. Schöffski, Schriften zur Gesundheitsökonomie 6, HERZ, Burgdorf, 2005.

Orphan Drugs, D. Hagn, Books on Demand Verlag, Norderstedt, 2006.

Orphan diseases und drugs – Widen the horizon, G. Randwaha, VDM Verlag, Saarbrücken, 2009.

Arzneiverordnungs-Report 2011, U. Schwabe und D. Paffrath (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 119-166, 2010.

Windeler et al., Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz: Zu guter Letzt ist alles selten. Dtsch Ärztebl. 107 (42): A-2032, 2010.

Orphan Drugs – eine Nische für Biotechnologieunternehmen? G. Hochschild und R. Müller, GRIN Verlag, München, 2011.

Analyse der Orphan-Drug-Verordnungen, D. Hagn, Books on Demand Verlag, Norderstedt, 2011.

Kleinfeld und Bensing; Der „Milliarden-Nischenmarkt“ mit Sonderstatus: Orphan Drugs, Monitor Versorgungsforschung, 12-13, 2011.

Versorgungsatlas Seltene Erkrankungen: Kartierung von Versorgungseinrichtungen für Menschen mit Seltene Erkrankungen. www.bund.de (2012).