

Zusammenfassung

Regulative und finanzielle Erleichterung haben die Neuentwicklung von „orphan drugs“ für seltene Erkrankungen weltweit erleichtert. Aufgrund der niedrigen Prävalenz und der aufwendigen Entwicklungskosten werden seitens der Produzenten für das Solidarsystem der Krankenversicherten zunehmend prohibitiv hohe Vertriebspreise vorgegeben. Zur Sicherung des Zuganges und der weiteren Bereitstellung und Entwicklung dieser Medikamente sollten aus ethischer Sicht die folgenden Prinzipien berücksichtigt werden: Die Wahrung des Selbstbestimmungsrechtes und der Fürsorge der Patienten, die sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiko einer Therapie, der Anspruch einer Gleichbehandlung und einer gerechten Aufteilung begrenzter Ressourcen. Strengere Kriterien für die Zuteilung eines „orphan drug-Status“ unter Berücksichtigung des Herstellungsaufwandes, der langfristigen Therapieeffektivität, der Patientensicherheit und der Marktzugänglichkeit von Konkurrenzprodukten sollten berücksichtigt werden. Health Technology Assessment-Daten sollten bei der Erfassung der sozioökonomischen Kosten und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit seltenen Erkrankungen berücksichtigt werden. Zur Vermeidung von Opportunitätskosten zu Lasten von Patienten mit gängigen Erkrankungen erscheint es gerechtfertigt, die notwendigen Zusatzkosten nicht allein der Solidargemeinschaft der Krankenversicherten aufzubürden.

Epileptologie 2013; 30: 72 – 78

Schlüsselwörter: Ethik, seltene Erkrankungen, orphan drugs, Therapieeffektivität, Opportunitätskosten, Gerechtigkeit

Peut-on justifier éthiquement des prix élevés pour des « médicaments orphelins » ?

Partout dans le monde, des allègements réglementaires et financiers sont venus faciliter le développement de nouveaux « médicaments orphelins » pour les maladies rares. La faible prévalence de ces maladies et les coûts de développement élevés sont invoqués par les fabricants de médicaments pour fixer des prix de vente toujours plus prohibitifs pour le système solidaire de couverture santé. Pour garantir l'accès à ces médi-

Oswald Hasselmann

Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen

caments, leur disponibilité continue et la poursuite de leur développement, l'éthique commande de respecter les principes suivants : la protection du droit des personnes à disposer d'elles-mêmes, l'obligation d'assistance aux patients, la pesée soigneuse des bénéfices et des risques d'un traitement, le droit à l'égalité de traitement et à une répartition équitable des ressources limitées. L'octroi du statut de médicament orphelin devrait obéir à des critères plus stricts qui tiennent compte du coût de fabrication, de l'efficacité du traitement à long terme, de la sécurité du patient et de l'accès de produits concurrents au marché. Des données d'évaluation des technologies médicales devraient être prises en compte dans la détermination des coûts socio-économiques et de la qualité de vie liée à la santé des patients atteints de maladies rares. Il apparaît justifié que la communauté solidaire des assurés-maladie ne soit pas seule à devoir prendre en charge les surcoûts nécessaires si l'on veut éviter de faire assumer des coûts d'opportunité aux patients atteints de maladies courantes.

Mots clés : Ethique, maladies rares, médicaments orphelins, efficacité thérapeutique, coûts d'opportunité, équité

Are High Prices for „Orphan Drugs“ Ethically Justifiable?

Attractive regulative and financial circumstances have worldwide facilitated the development of « orphan drugs » for patients with rare diseases. The low prevalence and the extensive development costs for the producers have led to high and increasingly prohibitive costs for the insurance system. To secure the access and the further deployment and development of these drugs the following ethical principles should ideally be observed: preservation of self-determination, care of patients, careful consideration of the benefits and risks of treatment, right to equal treatment and a fair distribution of limited resources. To achieve these aims stringent criteria for the allocation of an orphan drug-status, taking account of the manufacturing cost, long-term treatment effectiveness, patient safety and market access of competing products should be considered. Existing Health Technology Assessment data concerning socio-economic costs and health-related quality of life of patients with rare diseases can be used. To avoid opportunity costs to the detriment of patients

with more common diseases, it seems justified to impose the necessary costs not solely to the detriment of the insurance system.

Key words: Biomedical ethics, orphan diseases, orphan drugs, treatment effectivity, opportunity costs, justice

Einleitung

Eine solidarisch finanzierte Gesundheitspolitik hat das Ziel, eine Gesundheitsvorsorge, eine Heilung und, falls dies nicht möglich ist, eine medizinische Betreuung für die Mitglieder der Versicherungsgemeinschaft sicherzustellen. Dieser in einigen europäischen Ländern auch durch die Verfassungsgesetzgebung unterstützte Anspruch gilt prinzipiell für alle Menschen und ist unabhängig von der Häufigkeit einer Erkrankung^a. Um auch Menschen mit seltenen Erkrankungen den Zugang zu einer medizinischen Versorgung zu ermöglichen, werden in den westlichen Ländern, in Japan und Australien seit ca. 25 Jahren diagnostische und therapeutische Verfahren für die von einer seltenen Erkrankung Betroffenen durch einen vereinfachten Marktzugang und durch finanziell attraktive Rahmenbedingungen gefördert. Dies hat dazu geführt, dass seit Beginn dieses Politikwechsels von Seiten der pharmazeutischen Industrie in Europa pro Jahr ca. 10 neue Medikamente als sogenannte „orphan drugs“ (OD) zugelassen werden. Diese erfüllen für eine Vielzahl von Erkrankten erstmalig die Hoffnung auf Zustandsverbesserung und Lebensverlängerung und haben auf Seiten der pharmazeutischen Industrie zu verstärkten Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten geführt. Der Zugang zu diesen sehr teuren therapeutischen Optionen droht jedoch zunehmend nur noch in einem Gesundheitswesen möglich zu sein, welches in der Lage ist, die hohen Subventionskosten hierfür zu tragen. Hieraus ergeben sich Fragen der gesellschaftlichen Akzeptanz sowohl im Hinblick auf die Kosteneffektivität dieser Arzneimittel als auch bezüglich der Berücksichtigung der assoziierten Opportunitätskosten, welche sich zu Lasten der Versorgung von gängigen Erkrankungen ergeben. Für die Schweiz, die aktuell noch in der Konzeptionsphase bezüglich einer einheitlichen „orphan disease policy“ steht, stellt sich die Frage, wie weit sie von den europäischen und US-amerikanischen Erfahrungen profitieren kann, um Strukturen anzulegen, die den unterschiedlichen Interessen im Gesundheitswesen auch in der Zukunft noch gerecht werden können.

Die ethischen Herausforderungen, vor denen die Gesundheitspolitik in der Betreuung von Menschen mit einer seltenen Erkrankung steht, sollen anhand der zwei folgenden Thesen diskutiert werden.

a.) Vergl. das „Recht auf körperliche und geistige Unversehrtheit“ nach Art. 10 Abs. 2 der Bundesverfassung der Schweizerischen Eidgenossenschaft

These 1:

Menschen mit selten auftretenden Erkrankungen haben den gleichen Anspruch auf eine medizinische Versorgung wie Menschen mit häufig auftretenden Erkrankungen. (Deontologische Sichtweise)

These 2:

Bei begrenzt zur Verfügung stehenden Mitteln ist es moralisch nicht zu vertreten, dass hohe Ausgaben für wenige zu einer Mittelverknappung für viele führt. (Utilitaristische Sichtweise)

Die Verfolgung einer der beiden Thesen scheint auf den ersten Blick nur zu Lasten der Alternativthese möglich. Es handelt sich hierbei um eine häufig auftretende Dilemmasituation auf der Grundlage unterschiedlicher ethischer Grundüberzeugungen. Vertreter unterschiedlicher ethischer Provenienz können jeweils für sich geltend machen, dass sie dem Anspruch auf „Gerechtigkeit“ genügen. Andere etablierte ethische Entscheidungskriterien wie das Bestreben, das Selbstbestimmungsrecht der Betroffenen zu wahren, Schaden für diese zu vermeiden bzw. „Gutes“ für sie zu veranlassen, lassen sich für beide Thesen ins Feld führen und können nicht zu einer eindeutigen Präferenzentscheidung führen. Bei Fehlen einer eindeutigen Präferenz erscheint es sowohl ethisch als auch gesundheitsökonomisch sinnvoll, durch gesetzliche Vorgaben die Ansprüche beider Thesen weitestgehend zu berücksichtigen.

Wer ist betroffen?

Man spricht von „Seltenen Erkrankungen“, wenn diese in Europa bei weniger als 5 auf 10'000 Einwohner auftreten. In den Vereinigten Staaten wird diese Gruppe in absoluten Zahlen (< 200'000 Einwohner entsprechend einem geschätzten relativen Anteil von 7,5 auf 10'000 Einwohner) definiert. Für die Epilepsie und ihre unterschiedlichen Subformen liegen epidemiologische Daten nur unvollständig vor. Die Prävalenz der Juvenilen Absence-Epilepsie wird auf 5,6/100'000 Einwohner geschätzt. Für seltenere Epilepsiesyndrome wie zum Beispiel die Frühkindliche Myoklonische Enzephalopathie oder die Pyridoxin-abhängige Epilepsie werden weit geringere Prävalenzen angenommen. Die vorgegebenen Prävalenzgrenzen für die Definition einer „Seltenen Erkrankung“ dürfen in einigen europäischen Ländern nach oben hin überschritten werden, wenn es sich um lebensbedrohliche bzw. schwer beeinträchtigende und chronisch verlaufende Erkrankungen handelt. Übertragen auf die Schweiz bedeutet dies, dass es für eine gegebene seltene Erkrankung nicht mehr als 4'000 Betroffene geben darf. Wenn es sich auch für die einzelnen Krankheitsbilder jeweils nur um geringe Patientenzahlen handelt, gehen wir bei zur Zeit 6'000 bekannten seltenen Erkrankungsentitäten für die Schweiz von insgesamt ca. 450'000 betroffenen Menschen aus.

Diese Zahl entspricht der Zahl der von einer Diabetes Mellitus-Erkrankung betroffenen Menschen und steht damit für eine gesundheitspolitisch zu beachtende Prävalenz.

Patienten mit „Seltene Erkrankungen“ leiden zweifach. Primär unter dem chronisch progressiven und meist nicht therapierbaren Fortschreiten ihrer Störung, sekundär unter der Tatsache, dass das ärztliche Wissen um die Diagnostik und Therapierbarkeit ihrer Erkrankungen gering ist. Mehr als 2/3 der Betroffenen erkranken bereits im Kindesalter und 1/3 von ihnen versterben vor dem 5. Lebensjahr. Da die behandelnden Pädiater und die Allgemeinpraktiker Patienten mit einer seltenen Erkrankung durchschnittlich nur 1-mal pro Jahr sehen, sind sie besonders auf Informationen bezüglich des natürlichen Verlaufes und einer eventuellen Behandelbarkeit angewiesen. Aufgrund der spärlichen Informationslage ist es nicht erstaunlich, dass, wie kürzlich aus Belgien berichtet, bei 44 % der von einer seltenen Erkrankung Betroffenen primär eine Fehldiagnose erhoben wurde, und dass ca. 75 % von ihnen eine nicht indizierte Therapie verabreicht bekamen [1]. Vergleichbare Daten sind auch für die anderen westeuropäischen Länder zu erwarten.

Wie reagiert die Gesundheitspolitik?

Auf dem Hintergrund dieser unbefriedigenden Situation wurde 2000, dem amerikanischen^b, japanischen und australischen Beispiel folgend, in einer europäischen Gesetzgebung festgehalten, dass Patienten mit einer seltenen Erkrankung die gleiche Therapiequalität wie Menschen mit häufiger auftretenden Erkrankungen bekommen sollten^c. Hierfür sollen in den Mitgliedsländern die notwendigen infrastrukturellen, finanziellen und rechtlichen Voraussetzungen geschaffen werden. Diesem Postulat folgend sind in den letzten zehn Jahren europaweit mehr als € 500 Millionen allein an Forschungsgelder geflossen, um Ätiologie und Therapierbarkeit dieser Erkrankungen besser zu verstehen. In der Schweiz ist es bislang nicht gelungen, sich auf eine

b.) 1983 US Orphan Drug Act

c.) Whereas some conditions occur so infrequently that the cost of developing and bringing to the market a medicinal product to diagnose, prevent or treat the condition would not be recovered by the expected sales of the medicinal product; the pharmaceutical industry would be unwilling to develop the medicinal product under normal market conditions; these medicinal products are called 'orphan'; patients suffering from rare conditions should be entitled to the same quality of treatment as other patients; it is therefore necessary to stimulate the research, development and bringing to the market of appropriate medications by the pharmaceutical industry; incentives for the development of orphan medicinal products have been available in the United States of America since 1983 and in Japan since 1993. EC 141/2000 Preamble 7, Article 3.1.b

vergleichbare nationale Strategie für die Erforschung und Betreuung von Menschen mit einer „Seltene Erkrankung“ zu einigen. Es fehlt weiterhin an Mitteln zur Erhebung von epidemiologischen Daten bezüglich der Prävalenz und dem natürlichen Verlauf dieser Erkrankungen als auch an einem situationsgerechten Vergütungssystem, welches die zeitaufwendige und komplexe Betreuung dieser Patienten berücksichtigt. Die vereinfachte Zulassung von OD in der Schweiz wurde 2006 analog der Situation in Europa gesetzlich geregelt (Art. 4 – 7,24-26 VAZV). Im Februar 2013 wurde für die Deutschschweiz am Kinderspital Zürich eine Anlauf- und Koordinationsstelle (radiz) für Patienten mit „Seltene Erkrankungen“ eröffnet. Eine vergleichbare Koordination der Aktivitäten wird in der Westschweiz gemeinsam durch die Universitätskliniken in Lausanne und Genf gewährleistet. Für die zweite Hälfte des Jahres 2014 ist vom Bund geplant, dass die Ziele einer nationalen Politik mit Unterstützung der Kompetenzzentren, einer vermehrten Zusammenarbeit mit den Patientenorganisationen^d und dem Aufbau von Datenbanken und Registern konkret umgesetzt sind.

d.) u.a.: orphanet.ch, IG Seltene Erkrankungen, Pro Raris, EIVE, mehrere unterstützende Stiftungen

Zulassung und Erstattung der „Orphan Drugs“

In der EU leiden ca. 30 Millionen Menschen bzw. 6 - 8 % der Bevölkerung unter seltenen Erkrankungen. Bei dem chronischen Charakter dieser Erkrankungen und der gesundheitspolitischen Zusicherung auf einen erleichterten Marktzugang eröffnet sich auf diesem Feld für die pharmazeutische Industrie ein ökonomisch interessanter Markt, der von einer grossen Erwartungshaltung der Erkrankten bezüglich einer innovativen Therapie begleitet wird. Der Schwerpunkt der Neuentwicklung von Arzneimitteln liegt hierbei im Bereich der metabolischen, onkologischen und neurologischen Erkrankungen. Um von einer erleichterten Zulassung als OD zu profitieren, müssen die potenziellen Arzneimittel durch das „Comittee für Orphan Medicinal Products“ (COMP) der „European Medicines Agency“ (EMA) designiert werden, um in einem zweiten Schritt durch das „Comittee für Medicinal Products for Human Use“ (CHMP) bei Vorliegen entsprechender Voraussetzungen den OD-Status zugesprochen zu bekommen. Um eine Doppelspurigkeit in verschiedenen Ländern zu vermeiden, verläuft dieser Zulassungsprozess in gegenseitiger Anerkennung zwischen der EMA, der FDA („Food and Drug Administration“) der USA und Partnerorganisationen in Japan, Australien und Kanada. Die Swissmedic orientiert sich bezüglich der Zulassung weitestgehend an den Vorgaben der EMA bzw. der FDA. Arzneimittel zur Behandlung von „Seltene Erkrankungen“ werden

nicht nur neu entwickelt, sondern auch bereits eingeführte Medikamente werden neu als OD indiziert. So hat beispielsweise inhalatives Tobramycin zur Behandlung einer Pseudomonas aeruginosa-Erkrankung bei einer Zystischen Fibrose oder Sildenafil für die pulmonäre Hypertension durch die COMP einen OD-Status zugesprochen bekommen. In seltenen Fällen (zum Beispiel beim Morbus Fabry) tragen mehr als ein Arzneimittel einen OD-Status. Die jeweils aktuelle europäische Liste der designierten bzw. zugelassenen OD wird regelmässig in den Publikationen der EMA (<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>) und auf der Homepage von „orphanet“ im jeweiligen Land veröffentlicht (zum Beispiel www.orphanet.ch). Für die Behandlung von Epilepsieerkrankungen hat aktuell Diacomit (Stiripentol[®]) für die therapierefraktäre Schwere Myoklonische Epilepsie, sowie Rufinamide (Inovelon[®]) als Zusatztherapie beim Lennox-Gastaut-Syndrom einen OD-Status erhalten.

Bei Erfüllung der genannten Kriterien kann der Produzent einer OD in Europa inklusive der Schweiz von einer 10-jährigen Marktexklusivität und von einem finanziell erleichterten und einem verkürzten Zulassungsprozess durch die EMA, der FDA und der Swissmedic profitieren. Der Zugang der betroffenen Patienten zu diesen Medikamenten wird durch nationale Gesetze geregelt. Zurzeit haben 96 Arzneimittel durch die EMA einen OD-Status zugesprochen bekommen, hiervon sind jedoch nur 45 von der Swissmedic zugelassen (<http://www.swissmedic.ch/daten/00081/index.html?lang=de>). 41 von ihnen sind auf der Spezialitätenliste (SL) aufgeführt. Für die Arzneimittel, die nicht auf der SL oder auf der Geburtsgebrechenmedikamentenliste (GGML) aufgeführt sind, besteht die Möglichkeit, dass sie als „off-label-use“ durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) vergütet werden. Hierfür wird von dem Einsatz des Arzneimittels ein „grosser therapeutischer Nutzen gegen eine Krankheit erwartet, die für den Betroffenen ansonsten schwere gesundheitliche Beeinträchtigungen nach sich ziehen würde“. Eine Kostenübernahme für OD durch die OKP war bis zum Bundesgerichtsurteil bezüglich der Behandlung des Morbus Pompe mit einer Enzyersatztherapie (ERT) kaum umstritten^e. Seit 2011 gilt neu, dass eine Kostenübernahme von OD durch die Krankenversicherungen abgelehnt werden kann, wenn ein „grobes Missverhältnis zwischen Aufwand und Heilerfolg“ besteht^f. Die aktuelle Situation der Kostenerstattung ist durch Intransparenz und Rechtsunsicherheit geprägt und kann im Einzelfall dazu führen, dass die

Entscheidung, ob eine Erkrankte eine Therapie refinanziert bekommt, abhängig vom Einzelentscheid des Regionalärztlichen Dienstes einer Krankenkasse erfolgen kann. Die Gesundheitsbehörden und Krankenversicherungsträger sind häufig überfordert, sich zwischen den Preisforderungen der Industrie und den Ansprüchen der Patienten für eine Finanzierung neuerer Medikamente zu positionieren. Exemplarisch mag hierfür die kürzlich getroffene Entscheidung der schottischen Gesundheitsbehörden sein, ein Extrabudget von £ 21 Millionen zur Finanzierung einer Therapie mit Ivacaftor (Kalydeco[®]) für Patienten mit einer Unterform der Zystischen Fibrose bereitzustellen. Das Erzeugen von Opportunitätskosten zu Lasten anderer Erkrankter kann nur vermieden werden, wenn im jeweiligen Gesundheitsbudget zusätzliche Mittel für die Behandlung von Menschen mit seltenen Erkrankungen bereitgestellt werden.

Die wirtschaftliche Seite

Ethisch umstritten mag es erscheinen, dass aus der Situation einer schweren und meist unheilbaren Erkrankung ein überproportional grosser ökonomischer Vorteil für die Arzneimittelproduzenten entstehen kann. Als ein häufig zitiertes Beispiel kann hier die Produktion des monoklonalen Antikörpers Rituximab (MabThera[®]), zugelassen als OD für die chronisch lymphozytische Leukämie und für das Non-Hodgkin-Lymphom, gelten. Er ist nach Atorvastatin (Sortis[®]) weltweit das Medikament mit den höchsten Umsatzmargen. Wie vorteilhaft es für die pharmazeutische Industrie ist, sich im OD-Markt zu engagieren, zeigt eine 2012 veröffentlichte Studie von Thomson Reuters [2]. Die Wachstumsrate durch den Verkauf von OD war in dieser Studie mit 25,8 % im Vergleich zur Wachstumsrate der nicht-OD mit 20,1 % deutlich erhöht. Von den 10 Arzneimitteln mit den höchsten Umsatzmargen tragen sechs einen OD-Status. Verschiedene Faktoren sprechen trotz geringer Patientenzahlen für ein Investment in den OD-Sektor. Hierzu zählen die deutlich verkürzte und vereinfachte Marktzulassung, der patentunabhängige Schutz vor Konkurrenzprodukten über 7 (USA) bzw. 10 Jahre (EU) sowie das unwahrscheinliche Auftreten einer Marktkonkurrenz durch Generika. Da die meisten OD als Biologika entwickelt sind, erreichen nur wenige Nachfolgeprodukte nach Beendigung des Patentschutzes des Originalpräparates eine Marktzulassung. Dieser pharmakoökonomische Vorteil lässt sich weiter ausbauen, wenn die Indikationsbreite für eine zugelassene OD mit bereits etabliertem Marktpreis ausgedehnt werden kann. Als Beispiel mag hierfür Imatinib (Glivec[®]) gelten, welches 2001 als OD für die chronische myeloische Leukämie zugelassen wurde. Diese Indikation hat es somit nach 10 Jahren verloren, zeitgleich aber den OD-Status für acht andere, zumeist proliferative, seltene Erkan-

e.) Bundesgerichtsurteil 9C_334/2010 Beurteilung der Wirksamkeit eines Arzneimittels

f.) Art.71a, 71b KVV, SR 832.102 vom 1.3.2011 Vergütung von Medikamenten ausserhalb der Legitimierung der Spezialitätenliste

kungen erworben. Ökonomisch attraktiv ist es weiterhin, wenn das gleiche Arzneimittel sowohl für seltene als auch für häufige Erkrankungen eingesetzt wird. Dieses Vorgehen wird als „rare into common“ beschrieben und lässt sich am Endothelin-Rezeptor-Antagonist Bosentan (Tracleer®) beobachten. Neben der ursprünglichen Indikation für die selten auftretende pulmonale Hypertension hat dieses Arzneimittel inzwischen eine deutlich breitere Anwendung in der Therapie der Herzinsuffizienz gefunden. Die gegenläufige Tendenz, bekannt als „common into rare“ lässt sich am Einsatz des Ibuprofen (Peda®) darstellen. In der Behandlung des offenen Duktus Arteriosus hat das schon lange auf dem Markt existierende Medikament im Jahre 2000 die Designation und im Jahre 2004 den ökonomisch attraktiven OD-Status zugesprochen bekommen.

Die wirtschaftliche Attraktivität eines solchen Vorgehens lässt sich auch für die Epileptologie am Beispiel des ACTH gut illustrieren. Während in den Vereinigten Staaten bis vor einigen Jahren eine 5 ml-Ampulle des ACTH-Gels für \$ 5 verkauft wurde, wird die gleiche Wirkstoffmenge nun als OD mit \$ 28'000 in Rechnung gestellt [3]. Dies kann dazu führen, dass der Einsatz des ACTH in der Behandlung des West-Syndroms von den Krankenversicherern nicht mehr übernommen werden kann. Bis das europäische Konkurrenzmodell Synacthen® die langwierigen amerikanischen Zulassungsverfahren durchlaufen hat, kann die herstellende amerikanische Firma weiterhin von den konkurrenzlos hohen Preisen und zusätzlich von der inzwischen erweiterten Anwendung bei Autoimmunerkrankungen wie bei dem Nephrotischen Syndrom, der Multiplen Sklerose und der Rheumatoiden Arthritis profitieren. Ein vergleichbarer Vorgang hat kürzlich dazu geführt, dass in Grossbritannien eine Petition von niedergelassenen Ärzten an den britischen Premierminister D. Cameron gestellt wurde, um den Einsatz von 3,4 Aminopyridin (Firnapse®) weiterhin für Patienten mit einem Lambert-Eaton-Syndrom sicherzustellen [4]. Vorausgegangen war eine 60-fache Preiserhöhung zwischen dem nicht als Medikament zugelassenen chemischen Wirkstoff und der offiziell zugelassenen OD.

Die Kostenerstattung wird in den unterschiedlichen europäischen Staaten uneinheitlich gehandhabt. In Schweden und Grossbritannien erfolgt die Kostenübernahme der OD durch die jeweiligen Krankenkassen auf der Basis von Kosteneffektivitätsberechnungen. In Belgien, Frankreich, Italien und Holland wird die Kostenübernahme nach Abwägung der relativen Belastung für das Gesundheitssystem durch die jeweils anfallenden Kosten entschieden. In Frankreich gilt der klinische Mehrwert durch eine Therapie mit einer OD als ein zu berücksichtigender Entscheidungsfaktor für eine Kostenübernahme. Somit unterscheiden sich die einzelnen Mitgliedsländer der EU [5] deutlich in der Auswahl der für eine Rückerstattung qualifizierenden OD.

Zwei Sichtweisen

Die hohen Medikamentenpreise werden von der Industrie gerechtfertigt, da sich für sie die Produktion und der Vertrieb bei einem sehr umschriebenen kleinen Patientenstamm ökonomisch ansonsten nicht mehr rentieren würden. Durch einen Rechtsanspruch der Betroffenen auf Zugang zu diesen Arzneimitteln würde sich für den Produzenten ökonomische Sicherheit ergeben, welche die hohen Investitionskosten bei der Neuentwicklung rechtfertigen könnte. Für die Solidargemeinschaft der Krankenversicherten wird hingegen die Bereitschaft zur Kostenübernahme für solche hochpreisigen Therapien geschwächt, wenn nur unzureichende Daten bezüglich des natürlichen Verlaufs und der Therapierbarkeit von diesen Erkrankungen vorliegen. Aufgrund der niedrigen Prävalenz können Therapiestudien häufig nur auf einem deutlich verminderten Evidenzniveau als gemeinhin erwartet, durchgeführt werden. So brauchte die Zulassungsstudie für das Antimykotikum Itraconazol mehr als 10 Jahre um lediglich 39 Patienten zu rekrutieren. Klinische Studien der Phase II und Phase III müssen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung zum Teil kombiniert durchgeführt werden [6]. Häufig kann die Effektivität einer Therapie nicht an dem erwünschten Langzeiteffekt sondern nur an stellvertretenden Kurzzeiteffektmasstäben (Surrogatwerten) evaluiert werden. Die objektive Beurteilung der Studienergebnisse wird zusätzlich erschwert dadurch, dass die Teilnehmer der klinischen Studien zum Teil identisch mit der Patientengruppe sind, die von der Therapie profitieren könnte. Letztere sind in einem solchen Fall sowohl den Prüf- als auch den Behandlungsärzten gut bekannt. Solche Patienten erhoffen sich zudem die Berücksichtigung eines „compassionate use“-Vorgehens bei der Kostenerstattung, wenn das geprüfte Medikament nicht die Zulassung für die SL erreicht.

Trotz der zum Teil exzessiven Preisfestsetzungen bleibt es festzuhalten, dass eine Vielzahl von innovativen Therapieansätzen nicht entwickelt worden wäre, wenn es nicht die rechtliche und finanzielle Unterstützung durch die europäische und nordamerikanische Gesundheitspolitik gegeben hätte. Dies wird eindrücklich durch die kontinuierlich erweiterte Marktpräsenz von Medikamenten für bislang als nicht beeinflussbar beurteilte Erkrankungen abgebildet. Manche auch von der WHO als essenziell eingestufte Medikamente würden möglicherweise vom Markt verschwinden, wenn die Produzenten nicht die Möglichkeit besäßen, für sie einen ökonomisch interessanten Preis zu bekommen. Die Belastung für das Gesundheitssystem ist trotz der hohen Einzelkosten aufgrund des seltenen Auftretens der Erkrankungen geringer als auf den ersten Blick angenommen. Eine sich entwickelnde Gesellschaft fühlt sich zudem seit alters her auch unabhängig vom Einzelschicksal der Betroffenen dem übergeordneten Ziel, Krankheitsprozesse zu verstehen und aus diesem Ver-

ständnis Therapieansätze für häufig vorkommende Erkrankungen zu entwickeln, verpflichtet^g.

Eine zusätzliche ethisch tragbare Lösung

Um den eingangs zitierten Thesen 1 und 2 gerecht zu werden und sowohl Patienten mit einer seltenen als auch Patienten mit einer häufigen Erkrankung weiterhin den Zugang zu effektiven Therapieverfahren zu ermöglichen, bedarf es meines Erachtens einer restriktiveren Definition des OD-Status und strengerer Ansätze bei der Preisfestsetzung. Mögliche Vorschläge werden im Folgenden aufgeführt, ohne dass im Rahmen dieses Artikels hierüber eine ausführliche Diskussion erfolgen kann. Gemeinsames Ziel dieser Ansätze ist, dass der von der Solidargemeinschaft zu leistende Extraaufwand bzw. der Zugewinn der Arzneimittelhersteller sich an einem messbaren und systematisch erfassbaren Zusatznutzen für die jeweilig Erkrankte orientiert [7]. Um verwertbare Daten bezüglich der Ansprüche der betroffenen Interessenträger zu generieren, läuft seit 2010 ein auf drei Jahre ausgerichtetes EU-weites „Health Technology Assessment“-Forschungsvorhaben mit dem Ziel, die sozioökonomischen Kosten und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit seltenen Erkrankungen und ihren Betreuern länderspezifisch zu erfassen^h. Die Bezugsgrösse einer nachhaltigen Lebensqualitätsverbesserung wird auch vom Deutschen Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gefordert [8]. Dies könnte beispielsweise durch eine Anpassung der Arzneimittelpreise für OD an den durch sie erreichten „quality adjusted life years“ (QALY) bzw. „disability adjusted life years“ umgesetzt werden. Ein solcher Politikwechsel wird sowohl von den Vertretern der Betroffenen als auch von den Produzenten nicht unwidersprochen bleiben und bedarf einer gesundheitspolitischen Diskussion, welche sowohl Anspruchs- als auch Gerechtigkeitsfragen berücksichtigen sollte. Als Anstoss für eine solche Diskussion werden hier sechs Kriterien aufgeführt, die wiederholt für die Beurteilung

einer Kosteneffektivität der OD genannt wurden.

1. Das Ausmass der krankheitsassoziierten Morbidität und Mortalität.
2. Der Forschungs- und Herstellungsaufwand für die OD.
3. Die Therapieeffektivität der OD.
4. Das Vorhandensein von Therapiealternativen.
5. Die Gewährleistung einer langfristigen Patientensicherheit unter dem Einsatz der OD.
6. Die Möglichkeit der Indikationsausweitung.

Eine strikte Berücksichtigung aller Kriterien würde zu verminderter Marktpräsenz von OD und eventuell zu einem Verlust an therapeutischen Möglichkeiten führen. So könnte zum Beispiel die Anwendung des ersten Kriteriums dazu führen, dass bei einer Speichererkrankung wie beim Morbus Gaucher eine Enzymersatztherapie nur noch bei Patienten mit einem schweren Verlauf mit ausgeprägter Anämie und Thrombozytopenie, einer pulmonalen Hypertension oder einer Skelettkomplikation refinanziert würde. Ein vergleichbares Vorgehen wurde in Grossbritannien vom National Institute for Health and Clinical Excellence für die Zulassung von Arzneimitteln für „ultra-orphan diseases“ (Prävalenz 1:50'000) vorgeschlagen. Eine Nichtberücksichtigung der Kriterien „3“ und „5“ könnte dazu führen, dass ein Arzneimittelproduzent den privilegierten Status der OD verliert. Von strengen Vertretern einer Kosteneffektivitätspolitik werden bei Nichteinhalten der Sicherheits- und Effektivitätskriterien auch retrospektiv zu erhebende Strafgebühren vorgeschlagen. Um den zuvor realisierten Entwicklungs- und Produktionsschub innovativer Arzneimittel für eine bislang nicht betreute Patientengruppe nicht zu gefährden, erscheint es jedoch gesamtgesellschaftlich nicht sinnvoll, die gesundheitspolitischen Rahmenbedingungen nur anhand der Kosteneffektivität und der möglichen Opportunitätskosten auszurichten. Vielmehr sollte aus Steuermitteln und nicht zu Lasten der Krankenversicherung ein Subventionsbeitrag für die Behandlung der seltenen Erkrankung bereitgestellt werden. Die Höhe des Beitrages könnte sich nach dem Mehrwert richten, der durch die Forschungs- und Produktionsaktivität am jeweiligen Standort generiert wird.

g.) „Nature is nowhere accustomed more openly to display her secret mystery than in cases where she shows traces of her workings apart from the beaten path; nor is there any better way to advance the proper practice of medicine than to give our minds to the discovery of the usual law of nature by careful investigation of cases of rarer forms of disease.“ Aus einem Briefwechsel aus dem Jahre 1657. Willis R. The Works of William Harvey. London: Sydenham Society, 1847: 616

h.) Hierfür wurden folgende Erkrankungen exemplarisch ausgewählt: Zystische Fibrose, Prader-Willi-Syndrom, Hämophilie, Muskeldystrophie Duchenne, Epidermolysis Bullosa, Fragiles X-Syndrom, Sklerodermie, Mucopolysaccharidose, Juvenile Idiopathische Arthritis, Histiozytose, weitere Informationen unter: <http://www.burqol-rd.com/>

Zusammenfassung

Die Verfolgung einer aktiven und international abgestimmten Politik zur Unterstützung der Entwicklung von OD hat während der letzten 25-30 Jahre zu erweiterten Therapiemöglichkeiten für Menschen mit selten auftretenden Erkrankungen geführt, die unter dem ethischen Anspruch einer gleichberechtigten Behandlung von Erkrankten unabhängig von der Prävalenz ihrer Erkrankung zu begrüssen ist. Die Entwicklung dieser Arzneimittel wäre ohne substanzielle

finanzielle Anreize und administrative Erleichterungen nicht möglich gewesen. Die hohen Vertriebspreise begrenzen jedoch zunehmend den uneingeschränkten Zugang zu diesen Therapiemöglichkeiten und führen zu neuen Verteilungungerechtigkeiten, die nicht mehr aus der Art der Grunderkrankung sondern aus der Zugehörigkeit zu einer spezifischen Krankenversicherung resultieren. Nicht nur innerhalb eines Landes sondern auch innerhalb der EU kommt es somit zu ethisch nicht zu rechtfertigenden unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten. Bei begrenzten bzw. reduzierten nationalen Gesundheitsbudgets drohen zeitgleich mit der Subventionierung von OD die Therapiemöglichkeiten für häufig vorkommende Erkrankungen zusätzlich begrenzt zu werden. Aus Gründen der Gerechtigkeit lässt sich daher eine fortgesetzte Unterstützung der OD-Produktion zukünftig nur dann rechtfertigen, wenn Aspekte der Kosteneffektivität, der Opportunitätskosten, der Arzneimittelsicherheit und der Verhinderung von Subventionsmissbrauch beachtet werden. In diesem Zusammenhang gilt es besonders, die Zuteilung des OD-Status im Verlauf regelmässig zu überprüfen. Zur Unterstützung der Grundlagenforschung und der heimischen pharmazeutischen Industrie kann es gerechtfertigt sein, die Entwicklung von OD vermehrt aus dem Steueraufkommen zu unterstützen. Das Schweizer Bundesgericht hat im November 2010 im Zusammenhang mit einem restriktiven Finanzierungsvorschlag für eine ERT bei Patienten mit einem Morbus Pompe erstmalig eine Kosten-Nutzen-Beurteilung aufgestellt und Kriterien formuliert, nach denen eine Kostenerstattung möglich sein könnte. Die sich daran anschliessende kontrovers geführte Diskussion um eine eventuell notwendige Rationierung der solidarisch finanzierten Gesundheitsleistungen konnte aufzeigen, wie notwendig es ist, die weitreichenden Implikationen einer „orphan-disease policy“ breit und zunächst ergebnisoffen zu diskutieren. Da auch Patienten mit einer Epilepsie zu der besprochenen Patientengruppe gehören, und es zu erwarten ist, dass auch für Subgruppen dieser Erkrankung neue Therapieansätze entwickelt werden, können auch hier die vorgeschlagenen Kriterien als Diskussionsgrundlage dienen.

Interessenkonflikt: Der Autor hat wiederholt Firmenunterstützung zum Besuch von Fortbildungsveranstaltungen in Anspruch genommen. Interessenkonflikte mit Bezug zum Inhalt dieses Artikels liegen nicht vor.

Referenzen

1. Denise A. *Recommendations and proposed measures for the Belgian Plan for Rare Diseases*, p.9, Nov. 2010
2. Gaze L, Breen J. *The economic power of orphan drugs*. Thomson Reuters, 2012
3. Pollack A. *ACTH Questcor Finds Profits at \$ 28.000 a Vial*. *The New York Times*, December 29, 2012
4. Nicholl DJ, Hilton-Jones D, Palace J et al. *Open letter to prime minister David Cameron and health secretary Andrew Lansley*. *BMJ* 2010; 16: 341
5. Denis A, Mergaerta L, Fostier C et al. *A comparative study of European rare disease and orphan drug markets*. *Health Policy* 2010; 97: 173-179
6. Thornton P. *Opportunities in Orphan Drugs-Strategies for Developing Maximum Returns from Niche Indications*. London: Business Insights Ltd, 2010
7. Cote A, Keating B. *What is wrong with orphan drug policies?* *Value in Health* 2012; 15: 1185-1191
8. *Deutsches Ärzteblatt* 19.10.2012

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Oswald Hasselmann
Stiftung Ostschweizer Kinderspital
KER-Zentrum
Claudiusstrasse 6
9006 St. Gallen
Tel. 0041 71 243 73 32
Fax 0041 71 243 73 67
oswald.hasselmann@kispisg.ch