

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

Kurzfassung

1. Anreizsystem als Grundlage der Entwicklung von Orphan Drugs

Die Arbeitsgemeinschaft Therapie Seltene Erkrankungen (ATSE) besteht aktuell aus fünf Unternehmen – Alexion, BioMarin, Celgene, Shire, Vertex – die sich auf die Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen (sog. Orphan Drugs) spezialisiert haben. Lange Zeit gab es kaum Investitionen in diesen speziellen Bereich, da diese – ökonomischen Zwängen geschuldet – für Hersteller nicht wirtschaftlich waren.

Die hierfür notwendigen Voraussetzungen in der Europäischen Union (EU) sind erst gegeben, seit mit der „Verordnung (EG) Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden“¹ im Jahr 2000 ein Anreizsystem für die Forschung & Entwicklung (F&E) von Orphan Drugs geschaffen wurde. Gab es zuvor 5 zugelassene Medikamente für seltene Erkrankungen, stehen den Betroffenen seitdem pro Jahr 7-8 neue Orphan Drugs zur Verfügung (aktuell in Deutschland 116 Orphan Drugs, Stand April 2016) – der Erfolg der Orphan Drug-Verordnung. Angesichts von bis zu 8.000 bekannten und meistens lebensbedrohlichen seltenen Erkrankungen kann es sich dabei jedoch nur um einen ersten Schritt handeln, von vielen weiteren, die folgen müssen.

2. Spezialisierung auf Orphan Drugs – Geschäftsfeld und Verpflichtung gleichermaßen

Das Geschäftsmodell forschender Arzneimittelhersteller unterscheidet sich von dem vieler anderer Unternehmen, da die F&E neuer Medikamente gleichzeitig

- langwierig – im Schnitt mehr als 13 Jahre² –,
- risikoreich – lediglich 1 von 10 Präparaten in der Entwicklung kommt durchschnittlich auf den Markt³ –
- und kostenintensiv ist – jüngste Untersuchungen gehen von Kosten zwischen €1,2 Mrd. und €2,6 Mrd. pro neu entwickeltem Medikament aus. Ein großer Teil davon – bis zu 50 %⁴ – lässt sich auf sog. Opportunitätskosten⁵ zurückführen.

Im Gegensatz zu vielen anderen Branchen ist der Markt für innovative Arzneimittel auch stärker durch einen Innovations- als durch einen Preiswettbewerb geprägt – dies lässt sich auf die zentrale Rolle des Patentschutzes zurückführen, der den Hersteller für den aufwendigen Schöpfungsprozess entlohnen und Anreize für weitere Investitionen schaffen soll.

Während die F&E-Kosten bei Orphan Drugs mit denen anderer Arzneimittel vergleichbar sind – allerdings bei deutlich geringeren Marktvolumina bezogen auf die Patientenzahlen – machen die erschwerte Evidenzgenerierung⁶ sowie ethische Herausforderungen⁷ diese in hohem Maße riskant. Klinischen Studien zu seltenen Erkrankungen sind i.d.R. Grenzen der Machbarkeit hinsichtlich der Generierung von Evidenz gesetzt.

Die Unternehmen der ATSE sind das Wagnis der Investition in die F&E von Orphan Drugs eingegangen, neben wirtschaftlichen Erwägungen auch getragen durch den gesellschaftlichen Konsens des Rechts auf wirksame Therapien unabhängig von der Seltenheit der Erkrankung sowie einem „Forschungsgeist“, die F&E-Projekte in diesem Bereich voranzutreiben. Darüber hinaus teilen sie, in unterschiedlicher Ausprägung, weitere Gemeinsamkeiten:

- Beginn als „biotechnologisches Startup“,
- hohe Kosten der (Risiko)Kapitalgenerierung die teilweise auch mit lange anhaltender Verschuldung einherging
- sowie höhere Abhängigkeit von einzelnen Produkten aufgrund der meist geringen Portfoliobreite.

3. Hohe Preise nicht gleichzusetzen mit überteuerten Präparaten

In Deutschland wird die Festlegung von Erstattungspreisen für innovative Medikamente durch das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) geregelt. Die Preisbildung bei Arzneimitteln basiert jedoch auf ökonomischen Prinzipien, die oftmals in der Diskussion außer Acht gelassen werden. Das Verständnis der Arzneimittelbranche und ihrer Logik der Preissetzung ist essentiell, um den Arzneimittelmarkt so zu regulieren, dass Gemeinwohlziele bestmöglich erfüllt werden können.

Arzneimittelpreise als Anreiz für die riskante F&E von Arzneimitteln

Um eine Deckung der F&E Kosten und weiterer Vertriebs- und Betriebskosten sowie eine risikogerechte Verzinsung der Investitionen zu erzielen, liegt jedem F&E-Projekt eine langfristige Investitionsrechnung zugrunde. Diese wird durch das theoretische Konzept des Nettobarwertes („net present value“ – NPV) gefasst, was verkürzt die Differenz zwischen Ein- und Auszahlungen zu einem bestimmten Zeitpunkt wiedergibt.⁸ Fällt der erwartete Nettobarwert positiv aus verspricht das Projekt rentabel zu sein und es wird investiert. In der Realität ist es allerdings oftmals kompliziert den Nettobarwert valide zu berechnen.

Der Wettbewerb um möglichst rentable Investitionsmöglichkeiten („competitive rent-seeking behavior“) kanalisiert sich in der pharmazeutischen Industrie in einem Rennen zwischen den Herstellern darum, innovative Arzneimittel zur Marktreife zu bringen und entsprechende Schutzrechte zu erlangen.⁹ Dies verspricht die angemessene Verzinsung des eingegangenen Risikos im Erfolgsfall. Ansonsten drohen Verluste bis zur Komplettabschreibung der Forschungskosten – nach einer Untersuchung von DiMasi / Grabowski / Hansen spielen lediglich 30 % der Präparate ihre F&E-Kosten wieder ein.¹⁰ Die Suche nach diesen „Gewinner-Produkten“ ist der entscheidende Treiber für den Innovationswettbewerb und damit die Entwicklung innovativer Therapien.

Orphan Drugs mit einem hohen Nutzen für den einzelnen Patienten und die gesamte Gesellschaft

Während hauptsächlich der Innovationswettbewerb den Arzneimittelpreis auf der Angebotsseite beeinflusst, steht auf der Nachfrageseite der relative Wert des Präparats als Hauptdeterminante. Dieser drückt sich zunächst durch den therapeutischen Zusatznutzen aus, der bei Orphan Drugs bereits mit der Ausweisung als solches durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) belegt – erstes zugelassenes Arzneimittel, oder Überlegenheit gegenüber bestehender Therapie nachgewiesen¹¹ – und durch den deutschen Gesetzgeber im Sozialgesetzbuch V (§ 35a Abs. 1. S. 10 SGB V) anerkannt ist. Der hohe Nutzen von Orphan Drugs für die Patienten findet seinen Beleg auch in der Anwendung:

- Bislang tödlich verlaufende Erkrankungen lassen sich chronifizieren oder zumindest die Lebenserwartung der Patienten steigern.
- Fortlaufend verschlimmernde Behinderungen können aufgehalten oder verlangsamt werden.
- Betroffenen wird die Teilhabe am gesellschaftlichen Alltag bzw. ein selbstbestimmteres Leben ermöglicht – bspw. Besuch einer öffentlichen Schule, (Wieder-)Aufnahme eines Berufes.

Aus volkswirtschaftlicher Sicht sind außerdem die Möglichkeit der Produktivitätssteigerung und Einsparung von Kosten weniger wirksamer Therapien und Folgekosten, sowie die Verfügbarkeit der wirksamen Medikamente für künftige Generationen zu einem Bruchteil der Kosten aufgrund auslaufender Patente zu berücksichtigen. Die Ausgaben für Orphan Drugs sind, betrachtet aus einer gesamtgesellschaftlichen Perspektive, insgesamt überschaubar: 2015 beliefen sich die GKV-Kosten für Orphan Drugs auf insgesamt €1,3 Mrd. was ca. 4 % der GKV-Arzneimittelausgaben, 0,6 % der gesamten GKV-Ausgaben sowie 0,033 % des Bruttoinlandsprodukts (BIP) entspricht.¹²

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

1. Europäisches Anreizsystem erhalten und auf nationaler Ebene stärken

Es ist grundlegend, dass mit der Orphan Drug-Verordnung geschaffene Anreizsystem in seiner jetzigen Form zu erhalten, um die erzielten Erfolge fortzuführen – erforderlich angesichts des weiterhin hohen Bedarfs an Orphan Drugs. Darüber hinaus sollten die gesetzten notwendigen Anreize nicht durch nationale Erstattungsrealitäten und kurzfristig gedachte Kostendämpfungsmaßnahmen konterkariert werden. Vielmehr sollte auf nationaler Ebene über Maßnahmen nachgedacht werden, um die positive Entwicklung hinsichtlich der Verfügbarkeit neuer Orphan Drugs weiter zu dynamisieren.

2. Stabile Rahmenbedingungen schaffen

Angesichts der bei Medikamenten allgemein langen Entwicklungszeiten und den enormen Kosten ist es erforderlich, dass die pharmazeutischen Hersteller unter stabilen politischen, regulatorischen und erstattungsrechtlichen Rahmenbedingungen operieren können. Unsicherheit und wechselnde Rahmenbedingungen erschweren es Herstellern, langfristige Investitionsrechnungen aufzustellen und erhöhen das Risiko in der Entwicklung neuer Medikamente weiter. Dies gilt in besonderem Maße für Orphan Drugs, wobei hier hinsichtlich des AMNOG vor allem auch die Grenzen der Machbarkeit in klinischen Studien zu berücksichtigen sind.

3. Strukturen für nachhaltige Optimierung der Versorgung erweitern

Auch organisatorische Verpflichtungen können Anreize schaffen, da sie ebenfalls Planungssicherheit und eine andauernde Verpflichtung zu F&E-Investitionen sicherstellen. Um die Wirkung verfügbarer Maßnahmen zu erhöhen, sollten die besonderen Anforderungen von Patienten mit seltenen Erkrankungen in der deutschen Gesundheitspolitik systematischer berücksichtigt werden. Denkbar wäre hier bspw. die Schaffung einer Organisationsstruktur, die eine vollständige und zeitnahe Umsetzung der vorgeschlagenen Maßnahmen zu gewährleisten imstande ist, sowie ein Methodenwechsel weg von einem Ad-hoc-Ansatz mit verstreuten Zuständigkeiten hin zu einem systematischeren und einheitlicheren Ansatz.

Annex

1. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Online im Internet unter <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:de:PDF> (26.04.2016).
2. Informationen zur F&E neuer Arzneimittel auf der Website des vfa. Online im Internet unter <https://www.vfa.de/de/anzneimittel-forschung/so-funktio-niert-pharmaforschung/so-entsteht-ein-medikament.html> (26.04.2016).
3. DiMasi J. A., Grabowski H. G. & Hansen R. W. (2016): Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. In: *Journal of Health Economics*, Vol. 47, S. 20-33.
4. DiMasi J. A., Grabowski H. G. & Hansen R. W. (2016): Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. In: *Journal of Health Economics*, Vol. 47, S. 20-33.
5. Opportunitätskosten ergeben sich aus der möglichen alternativen Nutzung der aktivierten finanziellen Mittel in dem langen Zeitraum zwischen Investition und den ersten Einnahmen bei der Vermarktung eines Arzneimittels.
6. Erschwerte Evidenzgenerierung aufgrund der sehr kleiner Studienpopulationen, des erhöhten Aufwands pro Studienteilnehmer, der unbekannteren Krankheitsverläufe („natural history“) und nur schlecht validierter Endpunkte.
7. Ethische Herausforderungen resultieren vor allem aus der Abwägung zwischen schneller Verfügbarkeit der häufig lebensrettenden Medikamente bei fehlender Therapiealternative („access vs. evidence trade off“) sowie der oftmals notwendigen frühzeitigen Auflösung der Kontrollarme in klinischen Studien („cross over“) bei hinreichend belegter Wirksamkeit.
8. Brealey R., Stewart M. & Allen F. (2010): *Principles of Corporate Finance* (10th Edition). New York, S. 101ff.
9. Scherer F. M. (2010): Pharmaceutical Innovation. In: *Handbooks in Economics*, Vol. 01, S. 564.
10. DiMasi J. A., Grabowski H. G. (2012): R&D Costs And Returns To New Drug Development – A Review of the Evidence. In: *The Oxford Handbook of The Economics of the Biopharmaceutical Industry*. Oxford, S. 38ff.
11. In der EU-Verordnung 141/2000 ist als drittes Kriterium für die Designation des Orphan Drug-Status neben der Seltenheit – nicht mehr als 5 von 10.000 Personen in der EU betroffen – und der Schwere der Erkrankungen – lebensbedrohlich oder zu chronischer Invalidität führend – ein nachgewiesener Zusatznutzen festgelegt. Dieser ergibt sich, da es sich um das erste Medikament zur Behandlung der seltenen Erkrankung handeln, oder ein erheblicher Nutzen („significant benefit“) gegenüber einer bestehenden Therapie vorliegen muss.
12. IMS Health Database by IMS (Stand Januar 2016).