Arzneimittel-Fokus

Pillen, Preise und Patente

aQua
ZUKUNFT DURCH QUALITÄT

Die Techniker

Vorwort

Die Ausgaben für Arzneimittel sind einer der größten Kostenblöcke in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Vor allem die patentgeschützten Arzneimittel treiben die Kosten in die Höhe. Sie sind für knapp 50 Prozent der Ausgaben verantwortlich, machen aber nur rund sechs Prozent des Gesamtverbrauchs aus.

Mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) wurde 2011 ein Mechanismus geschaffen, der die Ausgaben für patentgeschützte Arzneimittel reduzieren sollte, indem er die Innovationskraft neuer Arzneimittel bewertet. Trotz Einsparungen von etwa 14 Milliarden Euro in mehr als zehn Jahren AMNOG steigen jedoch die Ausgaben für patentgeschützte Arzneimittel immer weiter an. Für 2022 wird ein Anstieg von etwa 15 Prozent im Vergleich zum Vorjahr prognostiziert, 2021 lag dieser bei mehr als 18 Prozent. Da im AMNOG-Verfahren der Preis eines neuen Arzneimittels immer im Verhältnis zur sogenannten zweckmäßigen Vergleichstherapie verhandelt wird, ist das Grundniveau für die Preisbildung meist schon viel zu hoch. Es ist eine Spirale entstanden, welche die Preise für die neu auf den Markt kommenden Arzneimittel immer weiter in die Höhe treibt.

Die Marktexklusivität durch den Patentschutz macht die Entwicklung neuer Arzneimittel für die pharmazeutische Industrie zusätzlich interessant und schafft Anreize, Strategien zu entwickeln, mit möglichst wenig Aufwand die Vorteile des Patentschutzes möglichst lange aufrechtzuerhalten.

Einige dieser Strategien haben die Autorinnen und Autoren vom aQua-Institut in diesem Report dargelegt. Zum Beispiel ist der Wirkstoff Alemtuzumab heute 42-mal teurer als bei seiner Markteinführung. Die einfache Formel hinter dieser Preissteigerung: Neue Indikation, neuer Preis – obwohl es sich um den gleichen Wirkstoff handelt. So nahm der Hersteller den Wirkstoff Alemtuzumab 2012 in seiner ursprünglichen Indikation (Leukämie) vom Markt, um ihn ein Jahr später in einer neuen Indikation (Multiple Sklerose) wieder einzuführen – zum 42-fachen Preis. Ein ähnliches Vorgehen war in den

vergangenen Jahren bei den Wirkstoffen Ofatumumab und Cladribin zu beobachten.

Der Antikörper Rituximab ist seit vielen Jahren für die Behandlung von Rheuma und Krebserkrankungen zugelassen. Parallel wurde die Anwendung bei Multipler Sklerose erforscht. Obwohl umfangreiche Daten vorliegen, entschied sich der Hersteller, die Zulassung nicht auf diese Indikation zu erweitern, sondern 2018 einen leicht abgewandelten Antikörper in den Markt einzuführen, der etwa das 3,5-Fache im Vergleich zu Rituximab kostet. Das Medikament kann bei Multipler Sklerose deshalb nur im Off Label Use angewendet werden.

Viele der im Report genannten Beispiele finden sich in dem Anwendungsgebiet Multiple Sklerose. Warum das so ist und wie Ärztinnen und Ärzte mit diesen Pseudo-Innovationen in der täglichen Arbeit umgehen, erläutert Prof. Achim Berthele von der TU München in einem Interview. Um es klar zu sagen: Rechtlich ist der pharmazeutischen Industrie nichts vorzuwerfen. Alle aufgezeigten Strategien sind legal. In einem solidarischen Gesundheitssystem muss es sich jedoch auch im Preis niederschlagen, wenn Präparate im Wesentlichen gar nicht neu und innovativ sind, sondern nur in einer anderen Form, leicht modifiziert oder für eine andere Indikation auf den Markt kommen.

Daneben sollen echte Fortschritte und Verbesserungen selbstverständlich auch weiterhin angemessen honoriert werden. Deshalb ist mehr Transparenz über Forschungs- und Entwicklungskosten erforderlich.

Damit unser Gesundheitssystem langfristig finanzierbar bleibt, bedarf es eines Wegs, wirkliche Innovationen sicher identifizieren zu können, um sie anschließend angemessen bepreisen zu können. Dahin muss das AMNOG weiterentwickelt werden.

Dr. Jens Baas
Im März 2023

Inhalt

1 Einleitung 6

2 Arzneimittelmarkt 13

2.1 (Steigende) Arzneimittelkosten – das Thema geht uns alle an 13
2.2 Ist der Verbrauch gestiegen? 14
2.3 Hohe Kosten – durch Neuentwicklungen 15
2.4 Ist neu gleich neuartig? Kehren neue Besen besser? 20
2.5 Wie wird der Nutzen neuer Arzneimittel beurteilt? 21
2.6 Welche Auswirkung hat die Nutzenbewertung auf die Preisgestaltung? 22
2.7 Orphan Drug – was bedeutet selten und was hat das für Folgen? 23
2.8 Biologische Arzneimittel – kostenintensive Innovationen 25
2.9 Zulassung von Arzneimitteln – was ist eigentlich darunter zu verstehen? . . . 27
2.10 Nun mal „Butter bei die Fische“ 29

3 Marktstrategien der Pharmaindustrie 32

3.1 „Es ist nicht alles neu, was glänzt“ – Strategien zur Patentverlängerung („Evergreening“) 33
3.1.1 Am Ende egal? 35
3.1.2 Zum Ver(stoff)wechseln ähnlich? 37
3.1.3 Hersteller haben den Dreh raus 38
3.1.4 Es geht unter die Haut 39
3.1.5 Die Dosis macht das Gift … und das Patent 41
3.1.6 Verwaiste Salami-Taktik 42

3.2 „Keine Konkurrenz für den Goldesel“ – Nichtzulassung aus kommerziellen Gründen 43
3.3 „Alter Wein in neuen Schläuchen“ – Marktrücknahme und Zulassung in neuer Indikation 46
3.3.1 Der eine macht´s vor… 46
3.3.2 …der andere macht´s nach 48
3.4 „Supersize it“ – Ungeeignete Packungsgrößen als Profitmodell 49

4 Kleiner Aufwand, großer Ertrag 58
4.1 Krankheitsbild Multiple Sklerose 58
4.2 Geschichte der MS-Therapie 59
4.3 Die TK im Interview mit Professor Achim Berthele 63
4.4 Ökonomische Aspekte 66
4.4.1 Dimethylfumarat/Diroximelfumarat 66
4.4.2 Fingolimod 67
4.4.3 Rituximab 67
4.4.4 Alemtuzumab/Ofatumumab 68
4.5 Fazit 69

1 Einleitung

Arzneimittel sind keine gewöhnlichen Konsumgüter. Das zeigt sich schon daran, dass ihr Preis nicht primär durch Angebot und Nachfrage bestimmt, sondern gesetzlich reguliert wird. Trotzdem waren bereits im Jahr 1977 Berichten zufolge Arzneimittel in der Bundesrepublik neunmal teurer als Gold (Friedrich 1977). Ein Blick auf die aktuellen Arzneimittelausgaben der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verrät, dass die ambulante Arzneimittelversorgung zu den größten Ausgabenposten im Gesundheitssystem gehört. Mit 46,6 Milliarden Euro belegten Arzneimittel im Jahr 2021 Rang zwei hinter den Ausgaben für Krankenhausbehandlungen (85,9 Milliarden Euro) und lagen vor den ärztlichen Honoraren (44,8 Milliarden Euro) (GKV-SV 2022). Für das Jahr 2022 wird ein zusätzliches Wachstum von etwa 5 Prozent prognostiziert. Maßgebliche Treiber für diese Entwicklung sind patentgeschützte Arzneimittel. So haben sich deren Ausgaben innerhalb von fünf Jahren verdoppelt – von 14,6 Milliarden Euro im Jahr 2018 auf 28,0 Milliarden Euro im Jahr 2022. Bemerkenswert ist, dass die Ausgaben für patentgeschützte Arzneimittel zwar 49,2 Prozent der Gesamtausgaben, aber lediglich 6,1 Prozent des Verbrauchs gemessen in definierten Tagesdosen (DDD) entsprechen. Bei weiterer Betrachtung lässt sich erkennen, dass das Wachstum der Arzneimittelausgaben auf bestimmte Arzneimittelklassen zurückzuführen ist. So waren Arzneimittel gegen Krebserkrankungen (Onkologika) im Jahr 2022 für 18,2 Prozent (10,4 Milliarden Euro) der Gesamtausgaben und Arzneimittel zur Unterdrückung des körpereigenen Immunsystems (Immunsuppressiva) für 15,3 Prozent (8,7 Milliarden Euro) verantwortlich. Weiterhin verzeichneten Medikamente gegen seltene Erkrankungen, sogenannte Orphan Drugs, mit einem Umsatz von 6,7 Milliarden Euro im Jahr 2022 einen kontinuierlichen Anstieg in den letzten 5 Jahren (2,9 Milliarden Euro in 2018) (TK 2023) (siehe Tabelle).

Als Anerkennung für den zeitlichen und finanziellen Aufwand, der in die Entwick-

lung eines neuen Arzneimittels geflossen ist, und als Anreiz, weitere innovative Produkte zu entwickeln, erhält der Hersteller über den Patentschutz für eine gewisse Zeit eine Monopolstellung. Darüber hinaus darf er in Deutschland den Preis seines Arzneimittels in den ersten sechs Monaten nach Markteintritt frei wählen. Dies führt seit Jahren zu kontinuierlich steigenden Preisen für patentgeschützte Arzneimittel.

Dass Innovationen honoriert und gefördert werden müssen, ist gesamtgesellschaftlich unstrittig. Auch, dass für Arzneimittel, die einen therapeutischen Fortschritt darstellen und deren Zusatznutzen nachgewiesen ist, entsprechend höhere Preise berechtigt sind, ist Konsens. Nichtsdestotrotz können diese Preissteigerungen langfristig nicht vom deutschen Gesundheitssystem getragen werden. In Anbetracht des Gewinns vor Zinsen und

Bruttoausgaben wichtiger Arzneimittelgruppen im Rahmen der GKV

Arzneimittelgruppen	Bruttoausgaben (2022)
Onkologika	10.403.505.630 €
Immunsuppressiva	8.748.552.509 €
Antithrombotika	2.985.936.850 €
Antidiabetika	2.623.678.748 €
Ophthalmika	2.119.567.931 €
Antiasthmatika	1.872.623.570 €
Analgetika	1.761.636.431 €
Angiotensinhemmstoffe	1.582.585.911 €
Endokrine Therapie - zytostatische Hormone	1.540.973.734 €
Virustatika	1.126.165.839 €

Tabelle
Die genannten Angaben basieren auf einer Hochrechnung von Daten der TK-Versicherten aus den Jahren 2018 bis 2022 auf GKV-Niveau (TK 2023)

Steuern (sogenannte EBIT-Margen) der pharmazeutischen Industrie von bis zu über 40 Prozent (Nuyken 2021) muss auch die Frage erlaubt sein, ob die aktuellen Preise für patentgeschützte Arzneimittel in einem Solidarsystem angemessen und fair sind.

Es stellt sich außerdem die Frage, ob jedes neue Arzneimittel auch eine echte Innovation ist. Im vorliegenden Report werden Beispiele dargelegt, auf Grundlage derer man diese Frage vermutlich mit „nein“ beantworten würde. Nachdenklich stimmen sollte auch eine Untersuchung der von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA (Food and Drug Administration) zwischen 1992 und 2007 beschleunigt zugelassenen onkologischen Wirkstoffe. Nur bei etwa 20 Prozent dieser Arzneimittel konnte in Studien nach der Zulassung eine Verbesserung im Gesamtüberleben nachgewiesen werden (Gyawali et al. 2019). Eine weitere umfassende Analyse aus den USA zeigt, dass 78 Prozent der dort patentgeschützten Medikamente keine neuen Arzneimittel sind, sondern bestehende Arzneimittel, für die der Patentschutz verlängert worden ist. Der Autor analysierte alle Medikamente auf dem Markt zwischen 2005 und 2015 und durchforstete 60.000 Datenpunkte, um jeden Fall zu untersuchen, in dem ein Unternehmen ein neues Patent oder eine Exklusivität hinzugefügt hatte (Feldman 2018). Eine vergleichbare Untersuchung gibt es für den deutschen Markt zwar nicht, doch das Ergebnis dürfte sich wenig unterscheiden, da viele der analysierten Arzneimittel auch hierzulande verfügbar sind. Dafür spricht eine Untersuchung des unabhängigen deutschen Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aus dem Jahr 2022, die zeigte, dass nur knapp 50 Prozent der Orphan Drugs einen Zusatznutzen mit sich bringen (Habich 2022).

Das Product-Life-Cycle-Management, zu Deutsch Produktlebenszyklus-Management, spielt auch bei Arzneimitteln eine große Rolle. Betriebswirtschaftlich sind darunter alle Maßnahmen – insbesondere im Bereich des Marketings – zu verstehen, die ergriffen werden können, um den Lebenszyklus eines Konsumgutes positiv zu beeinflussen. Der Produktlebenszyklus eines Arzneimittels beginnt bereits vor der Entstehung des Produkts, nämlich mit der Entscheidung darüber, welche Erkrankungen erforscht, welche Produkte entwickelt und welche Märkte erobert werden sollen. Hierbei fokussiert die pharmazeutische Industrie überwiegend auf Indikationen, die beträchtliche Gewinne versprechen – entweder aufgrund einer großen Zahl Erkrankter oder aufgrund hoher zu erwartender Preise für das einzelne Arzneimittel. So ist zu erklären, dass es für manche Erkrankungen, die beispielsweise wie Malaria oder Denguefieber nur in bestimmten Regionen (endemisch) auftreten, in den letzten Jahrzehnten kaum Neuzulassungen

gab, weil die Aussichten auf Gewinne relativ gering sind.

Anders sieht es bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen aus, sogenannte Orphan Drugs. Rund ein Drittel der Neuzulassungen in den vergangenen fünf Jahren entfiel auf diese Arzneimittel (vfa 2023). Die Orphan Drug-Verordnung aus dem Jahr 2000 sowie die privilegierte Behandlung von Orphan Drugs in der frühen Nutzenbewertung zeigen hier Wirkung. Der Versorgungsforscher Professor Glaeske bemängelte bereits vor einigen Jahren: *„[Die] Förderung, die Anreize und die Gewinnaussichten bei der Forschung im Bereich der seltenen Krankheiten [stellen leider Gründe dar], warum die notwendige Forschung in anderen Indikationen vernachlässigt wird. Forschungsentscheidungen in kapitalistischen Systemen werden sich immer auch an den Profiterwartungen orientieren“* (Glaeske et al. 2019). *„Neue Arzneimittel werden (…) vor allem in solchen Indikationsbereichen angeboten, in denen hohe Preise, oft auch als „Mondpreise“ charakterisiert, verlangt werden können. Die Onkologie hat sich in diesem Zusammenhang als besonders lukrativ für die pharmazeutischen Unternehmer herausgestellt, weil in diesem Behandlungsfeld kaum über hohe Preise diskutiert wird“* (Glaeske et al. 2018).

Die Entwicklung neuer Antibiotika ist für die pharmazeutische Industrie hingegen kaum attraktiv, da sie zu wenig Gewinn verspricht. Mit einem Gutscheinsystem möchte die Europäische Union hier neue Anreize setzen. Demnach soll das Unternehmen, das ein neues Antibiotikum entwickelt hat, einen Gutschein erhalten, mit dem es die Marktexklusivität eines anderen Arzneimittels verlängern kann. Der Ansatz ist nachvollziehbar, wird aber das Problem der „Mondpreise“ und der damit verbundenen steigenden Arzneimittelkosten wahrscheinlich nicht lösen können.

Um ihre Gewinne mit möglichst wenig Aufwand zu maximieren, bedient sich die Pharmaindustrie unterschiedlicher Strategien. „Slicing“, „Me Too“ und „Evergreening“ sind Begriffe, die in diesem Zusammenhang fallen und auf die in den nachfolgenden Kapiteln näher eingegangen wird. So soll der Ausdruck „Evergreening“ an immergrüne Bäume erinnern. Ein Beispiel dafür ist die Einführung einer neuen Darreichungsform kurz vor Patentablauf des Ursprungsprodukts, die dem Hersteller längere Marktexklusivität und damit einen höheren Umsatz und mehr Gewinn zusichert.

Dieser Report zeigt die genannten Strategien und deren Auswirkungen auf die Arzneimittelpreise auf. Dass all diese Vorgehensweisen legal sind, steht außer Frage. Ob ihre Ausschöpfung aus ethischer und moralischer Sicht in einem Solidarsystem vertretbar ist, muss man zu mindestens aus Sicht der Versichertengemeinschaft bezweifeln dürfen.

Anzahl der MS-Erkrankten pro 100.000 Einwohner

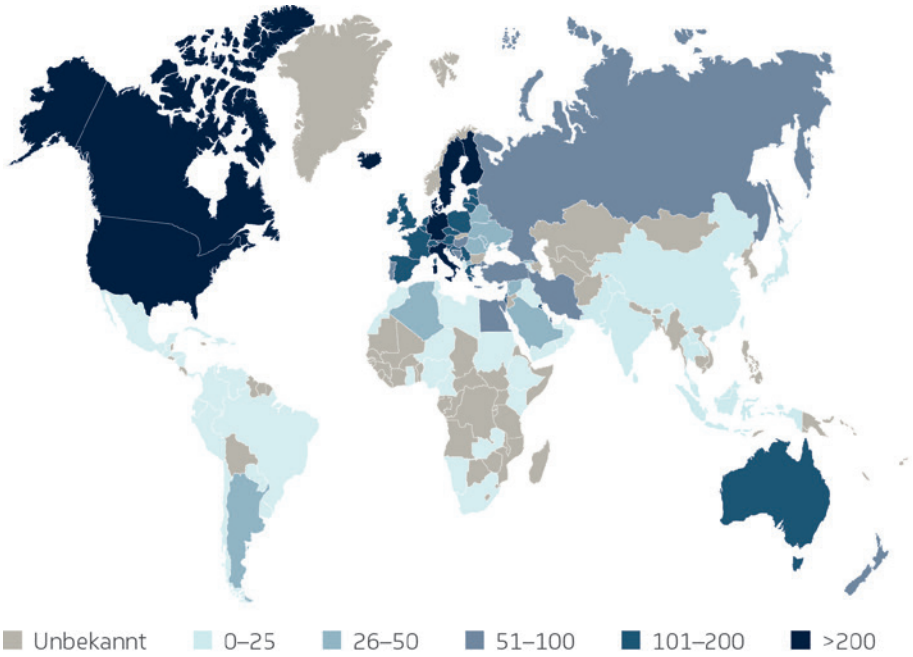


Abbildung 1
Quelle: (MSIF 2020)

Für viele der beschriebenen Strategien finden sich Beispiele in der Behandlung der Multiplen Sklerose (MS). Ein Blick auf die Karte zeigt, dass die Prävalenz dieser Erkrankung in den laut der Weltbank vermeintlich wohlhabenderen Ländern besonders hoch ist (siehe Abbildung 1 und Abbildung 2). Die hohe Zahlungskraft in diesen Ländern gepaart mit großen Patientenzahlen lässt die Entwicklung von Medikamenten in dieser Indikation besonders lukrativ erscheinen.

Einkommen laut Weltbank

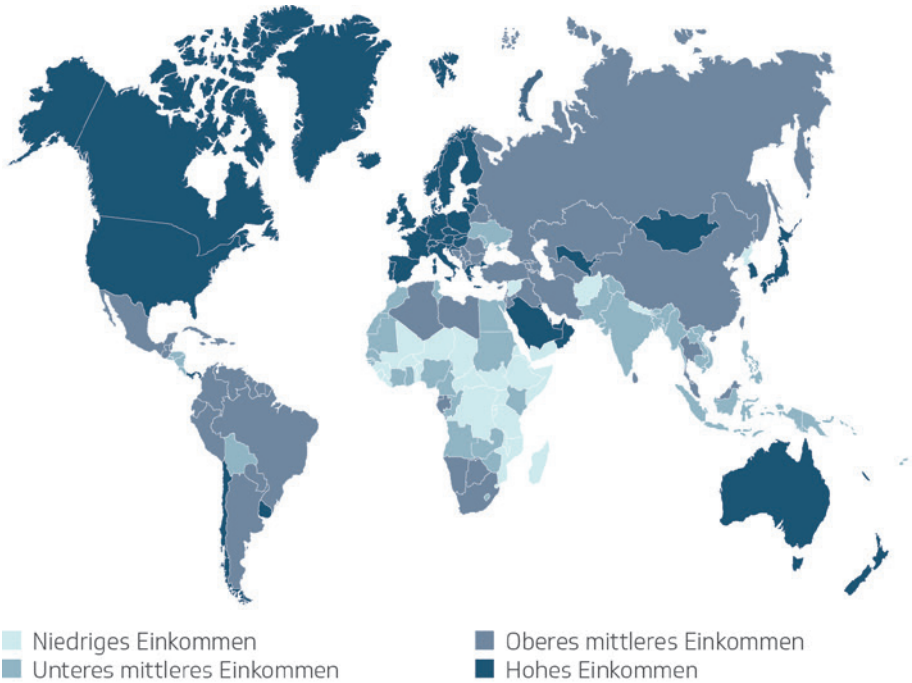


Abbildung 2
Quelle: (MSIF 2020)

Im Gespräch mit der TK beschreibt der Neurologe Professor Achim Berthele von der TU München, welche Bedeutung unter anderem die Nicht-Zulassung von Rituximab für die Indikation MS aus kommerziellen Gründen für Patientinnen und Patienten hat (siehe Kapitel 4.3).

Literatur

Feldman, R (2018). May your drug price be evergreen. J Law Biosci 5(3): 590-647.

Friedrich, VH, A.; Rosenbrock, R. (1977). Neunmal teurer als Gold. Die Arzneimittelversorgung in der Bundesrepublik. Hamburg: Rowohlt Verlag.

GKV-SV (2022). Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung. Berlin: GKV-Spitzenverband.

Glaeske, G; Ludwig, W-D (2019). Innovationsreport 2019. Bremen: Universität Bremen, SOCIUM.

Glaeske, G; Ludwig, W-D (2018). Innovationsreport 2018. Bremen: Universität Bremen, SOCIUM.

Gyawali, B; Hey, SP; Kesselheim, AS (2019). Assessment of the Clinical Benefit of Cancer Drugs Receiving Accelerated Approval. JAMA Intern Med 179(7)(2168-6114 (Electronic)): 906-913.

Habich, I (2022). IQWiG kritisiert Sonderstatus - Orphan Drugs: Keine Ausnahmen mehr beim Zusatznutzen? DAZ Online. https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2022/01/26/orphan-drugs-keine-ausnahmen-mehr-beim-zusatznutzen/ (letzte Aktualisierung am 26.01.2022)

MSIF (2020). Atlas of MS 3rd edition. (Part 1): Mapping multiple sclerosis around the world (key epidemiology findings). federation, mi. England, Wales: The Multiple Sclerosis International Federation.

Nuyken, AWO, K. (2021). Die größten Pharmafirmen weltweit - Analyse der wichtigsten Finanzkennzahlen der Geschäftsjahre 2018, 2019 und 2020. Eschborn: Ernest & Young GmbH.

TK (2023). Hochrechnung der TK Zahlen auf GKV-Niveau auf Basis der KM6-Statistik. Zahlen für Dezember 2022 wurden prognostiziert. Hamburg: TK.

vfa (2023). Medikamente gegen seltene Erkrankungen. https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/seltene-erkrankungen
Stand März 2023; Zugriff 31.03.2023

2 Arzneimittelmarkt

2.1 (Steigende) Arzneimittelkosten – das Thema geht uns alle an

Die Sicherstellung der Versorgung mit Arzneimitteln und die damit verbundenen Kosten betreffen jeden – egal ob jung oder alt, gesund oder krankheitsbelastet. Dieses Kapitel gibt kurz und prägnant einen kleinen Überblick über den Arzneimittelmarkt im Kontext der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Deutschland. Mit Fokus auf besonders kostenintensive Bereiche werden nachfolgend einige Begrifflichkeiten und Zusammenhänge erläutert, die für das Verständnis der übrigen Kapitel hilfreich sind.

Von den rund 83 Millionen Deutschen sind etwa 74 Millionen (circa 90 Prozent) über die GKV versichert (GKV-SV 2022). Um einerseits die Beiträge zur Krankenversicherung möglichst stabil zu halten und andererseits eine gute Gesundheitsversorgung für alle zu gewährleisten, muss mit den vorhandenen Ressourcen sinnvoll und schonend umgegangen werden. Auch in Bezug auf die GKV gilt das altbekannte Prinzip: „Jeder Euro kann nur einmal ausgegeben werden“. Die Kosten für Arzneimittel in der GKV sind beträchtlich – sie sind in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich, aber sehr deutlich gestiegen und liegen nunmehr bei etwa 50 Milliarden Euro pro Jahr (Ludwig et al. 2021).

Der **Gemeinsame Bundesausschuss** (G-BA) ist das höchste Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung im deutschen Gesundheitswesen. Er bestimmt unter anderem in Form von Richtlinien, welche medizinischen Leistungen die circa 74 Millionen Versicherten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) beanspruchen können. Der G-BA wird von vier Selbstverwaltungsorganisationen gebildet: Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung (KZBV), Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG) und Spitzenverband Bund der Krankenkassen.

2.2 Ist der Verbrauch gestiegen?

Für welche Arzneimittel entstehen in Deutschland besonders hohe Kosten? Werden Jahr für Jahr mehr und/oder kostenintensivere Arzneimittel verordnet? Gibt es bestimmte Kostentreiber? Um solche Fragen zu beantworten, muss man den Arzneimittelmarkt etwas genauer unter die Lupe nehmen.

*In Fachkreisen wird statt des Verordnungsvolumens der **Verbrauch** anhand der sogenannten **definierten Tagesdosis** (englisch für: **Defined Daily Dose, DDD**) beurteilt.*
Bei der DDD handelt es sich um eine rechnerische Größe, die für Zwecke der Verbrauchsforschung entwickelt wurde und wirkstoffspezifisch von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) festgelegt wird. Sie lässt einen anwendungs- und länderübergreifenden Vergleich des Arzneimittelverbrauchs zu. Anders als das Verordnungsvolumen berücksichtigt die DDD-Angabe neben Packungsgröße, Gehalt, gegebenenfalls auch Anwendungsweise (zum Beispiel per Mund oder Injektion) und Anwendungszweck (Indikation). Die Angabe der Tagesdosis ist für Außenstehende etwas abstrakt, aber genauer als die Angabe in Form von Verordnungen.

Der Verbrauch an Arzneimitteln lässt sich zum Beispiel über die Zahl an ärztlichen **Verordnungen** beurteilen; dabei entspricht eine Verordnung einer Zeile im Verordnungsblatt (Rezept). Im Jahr 2005 wurden circa 591 Millionen Verordnungen zu Lasten der GKV ausgestellt, deren Kostenvolumen 23,6 Milliarden Euro betrug. Fünfzehn Jahre später, im Jahr 2020, wurden zu Lasten der GKV circa 684 Millionen Verordnungen für 49,2 Milliarden Euro getätigt (Ludwig et al. 2021). Während also das Verordnungsvolumen als Kennzahl für den Verbrauch von 2005 bis 2020 (nur) um 15,7 Prozent gestiegen ist, haben sich die Kosten mehr als verdoppelt (+ 108,5 Prozent). Wenn die beschriebene Kostenentwicklung maßgeblich nicht durch den gestiegenen Verbrauch erklärbar ist, müssen es andere Gründe sein, die dafür verantwortlich sind. Diese werden im Folgenden dargelegt.

2.3 Hohe Kosten – durch Neuentwicklungen

Zu den zehn Arzneimittelgruppen mit dem höchsten Bruttoumsatz im Rahmen des GKV-Arzneimittelmarktes zählen solche, die zur Krebstherapie (Onkologika 10,4 Milliarden Euro) eingesetzt werden, die das Immunsystem beeinflussen (Immunsuppressiva 8,7 Milliarden Euro), die die Blutgerinnung herabsetzen (Antithrombotika 3,0 Milliarden Euro), die den Blutzuckerspiegel senken (Antidiabetika 2,6 Milliarden Euro), Mittel gegen Augenkrankheiten (Ophthalmika 2,1 Milliarden Euro) sowie Mittel gegen Asthma und dauerhaft atemwegsverengende Lungenerkrankungen (Antiasthmatika 1,9 Milliarden Euro), Schmerzmittel (Analgetika 1,8 Milliarden Euro), Mittel zur Senkung des hohen Blutdrucks (Renin-Angiotensin-Hemmstoffe 1,6 Milliarden Euro), endokrine Hormontherapeutika (1,5 Milliarden Euro) und Mittel gegen Viruserkrankungen (Virustatika 1,1 Milliarden Euro). Der höchste prozentuale Zuwachs war bei den blutzuckersenkenden Arzneimitteln zu verzeichnen; hier lag der Bruttoumsatz für 2022 um 16 Prozent über dem des Vorjahres. Die genannten Angaben basieren auf einer Hochrechnung von TK-eigenen Daten des Jahres 2022 auf GKV-Niveau (TK 2023). Näheres zur Methodik wird unter Abbildung 3 erläutert.

Zu den Arzneimitteln mit den höchsten Kosten pro Tagesdosis und dem höchsten Umsatz gehören insbesondere neuere mit Patent- oder Unterlagenschutz (sogenannte **Patentarzneimittel**), die exklusiv von einem pharmazeutischen Unternehmer vermarktet werden dürfen. Im Jahr 2022 hatten patentgeschützte Arzneimittel im Rahmen der GKV laut Hochrechnung der TK ein Bruttoumsatzvolumen von 28 Milliarden Euro (TK 2023). Das entspricht 49,2 Prozent der gesamten Arzneimittelausgaben (in Höhe von circa 57 Milliarden Euro). Der prozentuale Anteil der patentgeschützten Arzneimittel am Gesamtverbrauch lag hingegen nur bei 6,1 Prozent (2,4 Milliarden DDD). Zum Vergleich: Arzneimittel, die nicht mehr dem Patentschutz unterlagen, hatten laut Hochrechnung der TK im Jahr 2022 ein Umsatzvolumen von knapp 29 Milli-

*Der deutsche Arzneimittelmarkt lässt sich zum Beispiel hinsichtlich der Verordnung von **patentierten** (sogenannten nicht generikafähigen) und **patentfreien** (sogenannten generikafähigen) **Arzneimitteln** betrachten. Während der generikafähige Markt alle Arzneimittel umfasst, deren Patent- und Unterlagenschutz abgelaufen ist, umfasst der Begriff „nicht generikafähiger Markt" alle Präparate, die geschützt sind und die somit nicht von anderen Firmen nachgeahmt werden dürfen.*

Patentgeschützte Arzneimittel

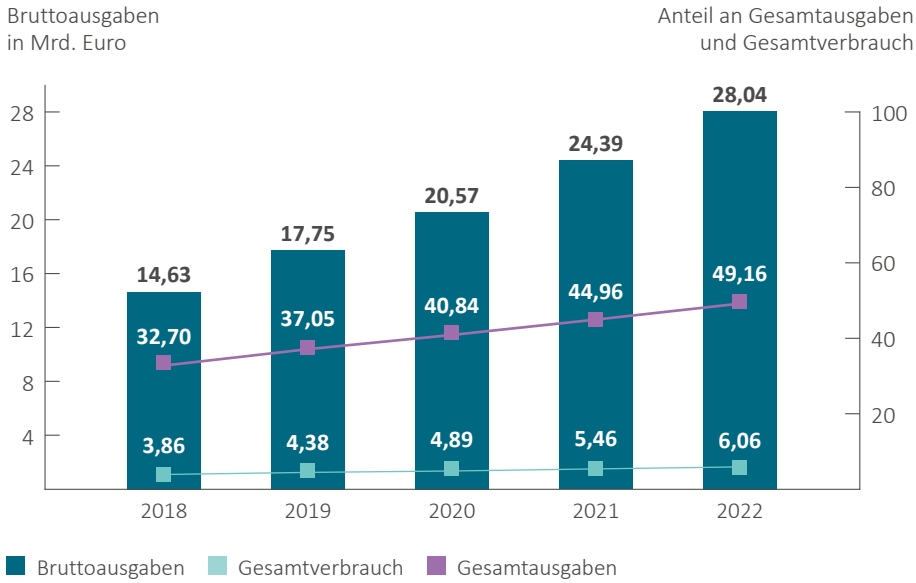
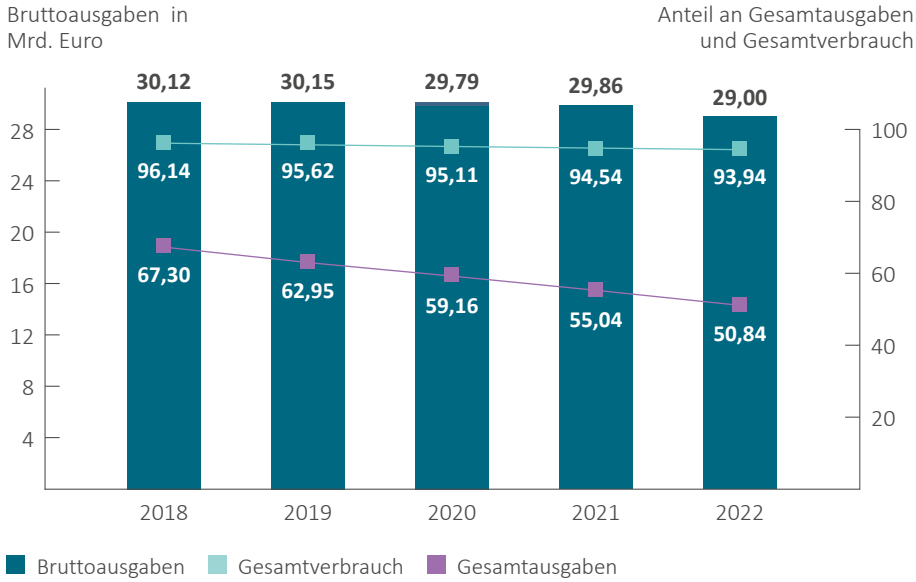


Abbildung 3
Vergleich von patengeschützten (links) und patentfreien (rechts) Arzneimitteln für die Jahre 2018 – 2022 hinsichtlich der Bruttoausgaben und des prozentualen Anteils an den Gesamtausgaben für Arzneimittel (Anteil Gesamtausgaben) bzw. am Gesamtverbrauch (Anteil DDD).
Die genannten Angaben basieren auf einer Hochrechnung von Daten der TK-Versicherten aus den Jahren 2018 bis 2022 auf GKV-Niveau. Den Auswertungen liegen die Abrechnungsdaten aller TK-Versicherten zugrunde. Dazu wurden Abrechnungsdaten der TK für Dezember 2022 auf Basis der Werte für die Monate

arden Euro (50,8 Prozent der gesamten Kosten für Arzneimittel); ihr Verbrauch lag bei 37,8 Milliarden DDD, was 93,9 Prozent des gesamten Arzneimittelmarktes entspricht (siehe Abbildung 3).

Dazu ein kleiner Exkurs zu Schutzrechten, die einem pharmazeutischen Unternehmen eine Monopolstellung hinsichtlich der Nutzung seiner Neuentwicklung einräumen und meist unter dem Begriff „Patent“ subsummiert werden. Der eigentliche Patentschutz ist laut Patent-

Patentfreie Arzneimittel



Fortsetzung: Abbildung 3
Januar bis November 2022 hochgerechnet, da sie zum Auswertungszeitpunkt noch nicht vorlagen.
Alle Daten wurden auf Basis der KM6-Statistiken für die Beobachtungsjahre auf GKV-Niveau hochgerechnet. Das heißt, dass es sich bei den Ergebnissen um Werte handelt, die sich ergeben würden, wenn die TK-Versicherten die Alters- und Geschlechtsverteilung der GKV aufweisen würden. Die Bruttoausgaben entsprechen den Brutto-Apothekenabgabepreisen. Die Zuordnung zu den Clustern erfolgte auf Basis der Kennzeichnung in der ABDA-Datenbank (TK 2023).

gesetz grundsätzlich für alle technischen Erfindungen möglich. Für ein und dasselbe Arzneimittel können sogar mehrere Patente angemeldet werden (Beggerow 2019). So unterscheidet man primäre Stoffpatente, die ganz allgemein die Anwendung eines neuen Wirkstoffs als Arzneimittel schützen, von sogenannten sekundären, die beispielsweise Herstellungsverfahren, Darreichungsformen oder die Anwendung bei bestimmten Erkrankungen betreffen. Ein Patent gilt ab seiner Anmeldung für 20 Jahre. Allerdings vergehen bei Arzneimitteln in der Regel

viele Jahre von der Patentanmeldung bis zur Zulassung. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, kann mit sogenannten ergänzenden Schutzzertifikaten (Supplementary Protection Certificates, SPC) die Dauer des Patentschutzes für zugelassene Arzneimittel um maximal fünf Jahre verlängert werden. Wird ein ergänzendes Schutzzertifikat erteilt, beträgt der gesamte Schutzzeitraum des primären Patents inklusive des ergänzenden Schutzzertifikats maximal fünfzehn Jahre ab erstmaliger Zulassung des Arzneimittels. Werden zusätzlich auch bestimmte Kriterien hinsichtlich der Zulassung für Kinderarzneimittel erfüllt, verlängert sich die Laufzeit des Schutzes ab Erstzulassung um weitere sechs Monate. Darüber hinaus sind in Bezug auf Arzneimittel auch der regulatorische Unterlagen- und Vermarktungsschutz von großer Bedeutung (sogenannte 8+2+1-Formel). So unterbindet der Unterlagenschutz, dass ein Generikahersteller Bezug auf die Zulassungsunterlagen des Patentarzneimittels nehmen kann. Der Unterlagenschutz gilt für einen Zeitraum von acht Jahren ab Zulassung des Patentarzneimittels. Der Vermarktungsschutz verhindert zudem, dass Generika des Patentarzneimittels in den Verkehr gebracht werden dürfen. Er beträgt zehn Jahre ab Zulassung des Patentarzneimittels und kann einmalig um ein Jahr verlängert werden, wenn das Arzneimittel für ein neues Anwendungsgebiet zugelassen wird.

Auf der Internetseite des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller (www.vfa.de) wird beschrieben, dass von 5.000 bis 10.000 Substanzen, die im Rahmen einer Wirkstoffentwicklung nach der ersten systematischen Durchsicht (dem Screening) chemisch hergestellt und untersucht werden, im Durchschnitt nur neun am Menschen erprobt werden und nur eine Substanz tatsächlich später den Arzneimittelmarkt erreicht. Die genauen Kosten für Forschung und Entwicklung eines neuen Arzneimittels gelten dabei als intransparent; Angaben hierzu variieren je nach verwendeter Quelle und betrachtetem Arzneimittel, liegen in der Gesamtschau in der Größenordnung von etwa einer Milliarde US-Dollar, Tendenz steigend (Simoens et al. 2021; a-t 2017). Demgegenüber stehen allerdings auch Gewinnmargen vor Zinsen und Steuern von bis zu über 40 Prozent (Nuyken 2021).

Der sogenannte Lebenszyklus eines Arzneimittels umfasst den gesamten Prozess ausgehend von der Wirkstoffentdeckung im Rahmen der Grundlagenforschung über die vorklinischen und klinischen Studien, die Zulassung bis gegebenenfalls hin zum Marktrückzug. Abhängig vom jeweiligen Arzneimittel nimmt der Lebenszyklus Jahre bis Jahrzehnte in Anspruch. Bei der Acetylsalicylsäure (Aspirin®) ist der Zyklus zum Beispiel noch nicht abgeschlossen und beträgt mittlerweile über ein Jahrhundert – wie lange er bei Arzneimitteln dauert, die heutzutage sehr kostenintensiv sind, ist derzeit natürlich

nicht abzusehen. Nicht jedes Arzneimittel durchläuft alle Stufen des Lebenszyklus. So sind zum Beispiel für Generika (siehe unten) keine Wirkstoffentwicklung und nur eine eingeschränkte Arzneimittelentwicklung erforderlich.

Läuft der Patent- und Unterlagenschutz ab, wird der Wirkstoff **generikafähig**. Dann spricht man nicht mehr von einem Patentarzneimittel, sondern von einem **generikafähigen Erstanbieterpräparat**. Arzneimittel mit generikafähigen Wirkstoffen können auch von anderen Herstellern angeboten werden. In diesem Fall spricht man von einem **Generikum**. Generika sind üblicherweise preisgünstiger als das Erstanbieterpräparat (Original), da bis zur Marktreife in wesentlich geringerem Umfang Entwicklungskosten anfallen. Zudem sinken durch den Wettbewerb die Preise – in der Regel sowohl für das generikafähige Erstanbieterpräparat als auch für die Generika (Ludwig et al. 2021). Während laut Hochrechnung der TK für das Jahr 2022 die durchschnittlichen Kosten pro Tagesdosis im Rahmen der GKV für patentgeschützte Arzneimittel 11,51 Euro betrugen, lagen diese im nicht patentgeschützten Segment bei 0,77 Euro (TK 2023).

In der GKV werden die Festbetragsregelungen als wichtiges Instrument zur Kostenstabilisierung angesehen. Es wird davon ausgegangen, dass durch die Festbeträge jährlich Einsparungen von über 8 Milliarden Euro im Bereich der GKV erzielt werden (Ludwig et al. 2021).

Gerade in Deutschland gibt es eine Vielzahl von Arzneimitteln, bei denen Qualität, Wirkung und Wirksamkeit vergleichbar sind und die zum Teil auch eine identische Wirkstoffzusammensetzung haben. Dennoch können die Preise von Präparat zu Präparat sehr unterschiedlich sein. Um die GKV nicht unnötig mit überhöhten Preisen zu belasten, wenn qualitativ gleichwertige, aber preisgünstigere Präparate zur Verfügung stehen, wurden 1989 für bestimmte Arzneimittel **Festbeträge** eingeführt. Dabei handelt es sich um Erstattungsobergrenzen im Rahmen der GKV, die sich nach festgelegten Kriterien anhand der von den Herstellern gewählten Preise errechnen. In diesen Festbetragsgruppen werden Arzneimittel mit denselben oder pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen sowie mit therapeutisch vergleichbarer Wirkung zusammengefasst (G-BA 2021). Die Kosten, die für die Krankenkasse entstehen, orientieren sich am Festbetrag, sofern dieser für das betreffende Arzneimittel festgelegt ist. Falls ärztlicherseits ein Arzneimittel verordnet wird, dessen Preis über dem Festbetrag liegt, so müssen die Versicherten in der Apotheke den Differenzbetrag zusätzlich zur gesetzlichen Zuzahlung entrichten; das gilt auch bei einer Befreiung von der Zuzahlung.

2.4 Ist neu gleich neuartig? Kehren neue Besen besser?

Der Patentschutz allein ist aber kein zwingender Beweis dafür, dass ein Wirkstoff aus therapeutischer Sicht wirklich neu ist, also ein neues Wirkprinzip aufweist. Oder dass der Wirkstoff besser wirksam ist als andere bereits auf dem Markt befindliche für den gleichen Anwendungszweck. Patentiert werden auch chemische Varianten bereits bekannter Wirkstoffe, die pharmakologisch gleiche oder sehr ähnliche Wirkungen besitzen wie andere bereits auf dem Markt befindliche Präparate der betreffenden Wirkstoffgruppe. Solche Arzneimittel bezeichnet man im Fachjargon als **„Analogpräparate“** oder **„Me Too-Präparate“**.

Patentierbarkeit und Ausweitung bzw. Verlängerung von Patenten sind ein komplexes und vielschichtiges Thema. Pro Arzneimittel können eine Vielzahl von primären und sekundären Patenten bestehen (siehe oben). So kann nicht nur der Wirkstoff, sondern beispielsweise allein eine neue **Darreichungsform** patentrechtlich relevant sein. Unter einer Darreichungsform versteht man die Art der Zubereitung, in der der Wirkstoff verabreicht wird (zum Beispiel als Tablette, Tropfen, Zäpfchen). Ein Beispiel: Ende der 1980er-Jahre kam als erster Vertreter einer neuen Gruppe von Magensäure-blockierenden Substanzen (Protonenpumpenhemmer) der Wirkstoff Omeprazol auf den Markt. Kurz vor dem Patentablauf Ende der 1990er-Jahre wurde der gleiche Wirkstoff in einer neuen Darreichungsform angeboten. Das führte zu einer Verlängerung der Marktexklusivität und zu (weiterhin) hohen Kosten im Rahmen der GKV. Bei der neuen Darreichungsform MUPS („Multiple Unit Pellet System“) wird der Wirkstoff zusammen mit bestimmten Hilfsstoffen (Sprengmittel und Füllstoffe) in winzige Kügelchen (Pellets) verpresst, wodurch die Wirkstofffreisetzung beeinflusst wird. Nach dem Patentablauf wurde das Vorgehen dann von dem gleichen pharmazeutischen Unternehmer mit einer Abwandlung des ersten Wirkstoffs Omeprazol, dem chemischen Spiegelbild (sogenanntes Enantiomer) Esomeprazol, wiederholt. Eine Strategie, die in Fachkreisen als „Evergreening“ bezeichnet wird und für die in Kapitel 3 weitere Beispiele angeführt werden. Während die Darreichungsform MUPS für bestimmte Wirkstoffe als Meilenstein gilt, ist der klinisch relevante Unterschied von Esomeprazol zur „Muttersubstanz“ Omeprazol in Fachkreisen umstritten. Für viele Expertinnen und Experten gilt Esomeprazol als klassisches Analogpräparat.

2.5 Wie wird der Nutzen neuer Arzneimittel beurteilt?

Früher wurden die Preise für neue Arzneimittel allein durch den pharmazeutischen Unternehmer festgelegt und durch die Marktsituation bestimmt. Trotz vieler gesetzgeberischer Versuche zur Kostendämpfung kam es dennoch zu dem eingangs beschriebenen deutlichen Anstieg der Arzneimittelausgaben. Vor diesem Hintergrund wurde mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) im Jahr 2011 die Preisfestlegung für neue Arzneimittel umstrukturiert – der Nutzen sollte den Preis prägen (Haas 2021). Im Gegensatz zu vielen anderen europäischen Ländern, in denen die Eindämmung der Arzneimittelausgaben auch über eine Beschränkung des Zugangs zu Arzneimitteln erfolgt, sollen einerseits die Versicherten in Deutschland auch weiterhin Zugang zu Neuentwicklungen haben, sofern diese den erstattungsfähigen Anwendungsbereich betreffen. Andererseits wurde zur Eindämmung des Ausgabenanstiegs die zuvor fast unbeschränkte Freiheit der pharmazeutischen Unternehmer, die Preise für neue Arzneimittel selbst zu bestimmen, auf die ersten zwölf Monate nach Markteintritt beziehungsweise mit Inkrafttreten des GKV-Finanzstabilisierungsgesetz (Bundestag 2022) seit Ende 2022 auf die ersten sechs Monate nach dem Markteintritt beschränkt (www.g-ba.de).

Seit dem 1. Januar 2011 hat der G-BA die gesetzliche Aufgabe, für alle neu zugelassenen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen sofort nach Markteintritt eine frühe Nutzenbewertung durchzuführen (§ 35a Sozialgesetzbuch Fünf, SGB V). Grundlage dafür sind die vom pharmazeutischen Unternehmer einzureichenden Unterlagen. Im Auftrag des G-BA prüft das IQWiG nach international üblichen, wissenschaftlichen Standards der evidenzbasierten Medizin, ob das neue Arzneimittel einen zusätzlichen patientenrelevanten Behandlungseffekt („therapeutischen Zusatznutzen“) gegenüber der bisherigen Standardbehandlung („zweckmäßige Vergleichstherapie“) für die jeweilige Erkrankung aufweist.

*Neben der **Erstbewertung** neuer Arzneimittel und gegebenenfalls der **Neubewertung** bereits vorbewerteter Arzneimittel wird ggf. auch eine **Nutzenbewertung** neuer Anwendungsgebiete von bereits zugelassenen und vorbewerteten Arzneimitteln durchgeführt. Im Jahr 2020 erfolgten 26 Erstbewertungen, 36 Bewertungen neu beantragter Anwendungsgebiete und 11 Neubewertungen.*
Neubewertungen werden dann durchgeführt, wenn dem G-BA anfänglich vorläufige Daten vorgelegt werden, die nach Markteinführung aktualisiert und somit neu bewertet werden müssen.

Zur Bewertung des therapeutischen Zusatznutzens werden Aspekte wie Verlängerung des Überlebens, Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zur bisherigen zweckmäßigen Vergleichstherapie einbezogen. Reicht der pharmazeutische Unternehmer innerhalb einer bestimmten Frist keine entsprechenden oder unvollständige Unterlagen ein, gilt der Zusatznutzen als nicht belegt. Näheres zur frühen Nutzenbewertung ist auf der Internetseite des G-BA zu finden (www.g-ba.de).

2.6 Welche Auswirkung hat die Nutzenbewertung auf die Preisgestaltung?

Basierend auf dem Beschluss des G-BA zum therapeutischen Zusatznutzen finden anschließend Verhandlungen zur Vereinbarung eines Erstattungsbetrages zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und dem GKV-Spitzenverband statt. Der vereinbarte Erstattungsbetrag gilt dann rückwirkend ab dem siebten Monat nach der erstmaligen Markteinführung bundesweit als einheitlicher Abgabepreis für gesetzlich Versicherte, Privatversicherte und Selbstzahler (www.g-ba.de).

Der GKV-Spitzenverband stellt die Preisfindung auf seiner Internetseite folgendermaßen dar (GKV-SV 2023): *„Die Vorgaben der Verhandlung des Erstattungsbetrages richten sich nach dem Ergebnis der Nutzenbewertung durch den G-BA. Für Arzneimittel mit Zusatznutzen gelten andere Verhandlungsvorgaben als für Arzneimittel ohne Zusatznutzen. Die jeweiligen Vorgaben ergeben sich aus dem Gesetz, vor allem § 130b SGB V, sowie aus der zwischen dem GKV-SV und den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer auf Bundesebene getroffenen Rahmenvereinbarung nach § 130b Absatz 9 SGB V. Nach der Rahmenvereinbarung wird der Erstattungsbetrag für Arzneimittel mit Zusatznutzen durch einen Zuschlag auf die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie vereinbart. Laut Gesetz sollen die Jahrestherapiekosten vergleichbarer Arzneimittel sowie die tatsächlichen Abgabepreise in anderen europäischen Ländern gewichtet nach den jeweiligen Umsätzen und Kaufkraftparitäten zusätzlich berücksichtigt werden. Für Arzneimittel, für die der G-BA keinen Zusatznutzen festgestellt hat, soll jedoch ein Erstattungsbetrag vereinbart werden, der nicht höher ist als die Jahrestherapiekosten der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die regulativen Vorgaben für Erstattungsbetragsvereinbarungen kön-*

nen im Einzelnen maßgeblich § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, AM-NutzenV) sowie im fünften Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA und den dazugehörigen Anlagen entnommen werden."

Im Rahmen der gesetzlichen Anpassung durch das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz ist es zu einer Verschärfung gekommen (Bundestag 2022). Der therapeutische Zusatznutzen muss nunmehr beträchtlich oder erheblich sein, damit sich der resultierende Erstattungsbetrag aus den Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem zwischen pharmazeutischem Unternehmer und Krankenkassen zu verhandelndem Zuschlag zusammensetzt. Anderenfalls, also bei nicht belegtem, nicht vorhandenem, nicht quantifizierbarem oder geringem Zusatznutzen orientiert sich der Erstattungsbetrag an der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder gegebenenfalls an der betreffenden Festbetragsgruppe, sofern vorhanden. Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie dürfen nicht überschritten werden. Je nach Ausmaß des Zusatznutzens müssen sie zum Teil sogar mehr als 10 Prozent unter den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen.

Einigen sich pharmazeutischer Unternehmer und GKV-SV nicht auf einen Erstattungsbetrag oder ist der Erstattungsbetrag aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers nicht hoch genug, kann dieser sein Präparat vom deutschen Markt nehmen.

Von der Nutzenbewertung gemäß AMNOG gibt es in bestimmten Fällen Ausnahmen. Das gilt insbesondere auch für neue Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Erkrankungen, sogenannte Orphan Drugs.

2.7 Orphan Drug – was bedeutet selten und was hat das für Folgen?

Seit mehr als 20 Jahren gibt es in der Europäischen Union (EU) die Orphan Drug-Verordnung (EG-Verordnung 141/2000). Deren Ziel ist es, ein gemeinsames Verfahren für die Ausweisung von Arzneimitteln für seltene Leiden festzulegen und Anreize für die Erforschung, Entwicklung und das Inverkehrbringen von solchen Arzneimitteln zu schaffen. Bisher wurden in der EU-Verordnung circa 150 Erkrankungen aufgenommen. Eine Krankheit wird in der EU dann als selten eingestuft, wenn nicht mehr als fünf von 10.000 Menschen daran leiden.

Die Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen ist einerseits für die Betroffenen aufgrund anderer fehlender Behandlungsoptionen sehr wichtig, andererseits für die pharmazeuti-

schen Unternehmen aus verschiedenen Gründen aber auch eine Herausforderung. Möglicherweise sind bezüglich Entstehung und Behandlungsmöglichkeiten der betreffenden Erkrankung noch viele Fragen offen, so dass die Entwicklung eines Arzneimittels erschwert ist. Dann gibt es – das liegt in der Natur der Sache bei Orphan Drugs – nur wenige Erkrankte für klinische Studien, die üblicherweise zum Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines neuen Arzneimittels durchzuführen sind, bevor dieses auf den Markt gebracht wird (siehe unten). Zudem sind solche Studien aufgrund der geringen Zahl an Betroffenen und einer fehlenden Vergleichstherapie schwierig zu beurteilen. Darüber hinaus ist die Entwicklung von Orphan Drugs für pharmazeutische Unternehmen auch mit einem wirtschaftlichen Risiko verbunden, weil die Refinanzierung der Forschungs- und Entwicklungskosten angesichts des mutmaßlich zu erwartenden geringen Umsatzpotenzials fraglich ist – genau das gilt als Begründung für ihren hohen Preis.

Um die medikamentöse Versorgung von Erkrankten mit seltenen Leiden dennoch sicherzustellen, wurden mit der oben genannten EU-Verordnung gesetzliche Rahmenbedingungen geschaffen, die die Entwicklung von Orphan Drugs fördern sollen. Während die grundsätzlichen Regeln für eine Arzneimittelzulassung (siehe unten) unverändert auch für Orphan Drugs gelten, gewährt die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) für Orphan Drugs während der Entwicklung noch vor der Zulassung Vergünstigungen bei der wissenschaftlichen, regulatorischen Beratung sowie bei den anfallenden Gebühren. Wird der Orphan Drug-Status bei der Zulassung bestätigt, dann besitzt das Arzneimittel für 10 Jahre eine Marktexklusivität gegenüber ähnlichen Substanzen – ein weiterer Vorteil gegenüber dem oben beschriebenen rein wirkstoffbezogenen Patent- und Unterlagenschutz bei anderen Neuentwicklungen, die nicht als Orphan Drugs gelten. Diese Marktexklusivität kann auf 12 Jahre verlängert werden, wenn innerhalb der ersten 10 Jahre auch die Anforderungen für die Zulassung als Kinderarzneimittel erfüllt wurden (Näheres siehe www.bfarm.de).

Seit Einführung des GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetzes (AMVSG) im Jahr 2017 bieten Orphan Drugs zudem den Vorteil, vom Nachweis des Zusatznutzens auf Basis klinischer Studiendaten teilentlastet beziehungsweise gänzlich freigestellt zu werden (Haas 2021). Im Rahmen des AMNOG-Verfahrens gilt der therapeutische Zusatznutzen für Orphan Drugs von vornherein als belegt. Davon wird nur abgewichen, wenn für das Orphan Drug neue Anwendungsgebiete beansprucht werden oder gemäß GKV-Finanzstabilisierungsgesetz das Umsatzvolumen die 30-Millionen-Euro-Grenze in den letzten 12 Kalendermonaten überschreitet (Bundestag 2022). Aufgrund der hohen Preise vieler Orphan Drugs

wird diese Schwelle trotz der geringen Zahl der zu Behandelnden relativ oft überschritten, so dass sie dann trotz des Orphan Drug-Status einer vollständigen Nutzenbewertung durch den G-BA unterzogen werden (Ludwig et al. 2021). So führte der G-BA allein im Jahr 2020 für 14 Orphan Drugs eine Nutzenbewertung durch – nur einigen wurde dann allerdings ein therapeutischer Zusatznutzen zuerkannt (Ludwig et al. 2021).

Im Internet ist eine Liste von Orphan Drugs inklusive der Anwendungsgebiete der zu behandelnden Krankheiten verfügbar (www.vfa.de/orphans). Die Ausgaben für Orphan Drugs im Rahmen der GKV betrugen laut Hochrechnung der TK im Jahr 2022 etwa 6,7 Milliarden Euro, was circa 11,7 Prozent der gesamten GKV-Ausgaben für Arzneimittel entspricht. Dies stellt einen Anstieg um fast 12 Prozent im Vergleich zum Vorjahr dar. In Bezug auf den gesamten Arzneimittelverbrauch lag der DDD-Anteil für Orphan Drugs bei 0,06 Prozent (TK 2023).

2.8 Biologische Arzneimittel – kostenintensive Innovationen

Bei biologischen Arzneimitteln handelt sich nicht – wie der Name vielleicht vermuten lässt – um Naturheilmittel. Für biologische Arzneimittel kursieren verschiedene Namen: Biologikum (Einzahl), Biologika (Mehrzahl) oder Biologicals (englisch, Mehrzahl). Vereinfacht ausgedrückt, entstehen Biologika in lebenden Zellen (AkdÄ 2019). Ihre industrielle Herstellung erfolgt zumeist mit Hilfe von Mikroorganismen auf biotechnologischem Weg unter Anwendung gentechnischer Methoden (AkdÄ 2021). Das chemische Spektrum biologischer Arzneimittel ist sehr weit und reicht von kleinen, sog. niedermolekularen Wirkstoffen, bis hin zu sehr großen, eiweißbasierten Wirkstoffen mit komplexem Aufbau (zum Beispiel Antikörper).

Aufgrund der biotechnologischen Herstellung in lebenden Zellen weisen Biologika bei vergleichbarer chemischer Zusammensetzung (zum Beispiel hinsichtlich der Aminosäuresequenz) typischerweise von Produktion zu Produktion geringe sog. chargenspezifische Abweichungen auf. Diese werden in Fachkreisen als Mikrovariabilität oder Mikroheterogenität bezeichnet. Sie bewegen sich in einem genau definierten Rahmen und dürfen die Wirksamkeit und die Sicherheit nicht beeinträchtigen (AkdÄ 2021). Bei jeder neuen Produktion sowie bei jeder Änderung des Produktionsprozesses muss der Hersteller des Biologikums nachweisen, dass der vorgegebene, definierte Korridor in Bezug auf die Mikrovariabilität eingehalten wird und dass das Präparat hinsichtlich der Qualität, Wirk-

samkeit und Unbedenklichkeit jenem entspricht, für das die Zulassung erteilt wurde. Das erstmalig zugelassene Biologikum wird als Referenzarzneimittel bezeichnet.

***Biosimilars** unterscheiden sich nicht in ihrer pharmazeutischen Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit von den betreffenden Referenzarzneimitteln. Sofern verfügbar, sollten die Erkrankten bei der Ersteinstellung auf ein Biologikum ein Biosimilar erhalten beziehungsweise darauf umgestellt werden („Switch"). Viele Studien haben gezeigt, dass eine Umstellung unproblematisch ist und dass die Biosimilars die gleiche Wirksamkeit wie die entsprechenden Originale aufweisen (AkdÄ 2021).*

Typische Anwendungsgebiete für Biologika sind die Bereiche Onkologie (Krebsheilkunde), Endokrinologie (innere Drüsen, Hormone), Nephrologie (Niere), Reproduktionsmedizin (Fortpflanzung, Zeugungsfähigkeit) und Autoimmunerkrankungen wie Rheuma, Psoriasis und Multiple Sklerose. Andere Biologika werden zur Beeinflussung der Blutgerinnungsfähigkeit eingesetzt (zum Beispiel Enoxaparin) oder zur Behandlung erhöhter Blutzuckerwerte (Insuline). Der Markt an Biologika ist gewaltig und weist gerade in den letzten Jahren hohe Zuwachsraten auf. Er hatte laut Hochrechnung der TK im Jahr 2022 im Bereich der GKV ein Umsatzvolumen von etwa 20,2 Milliarden Euro (TK 2023).

Vor diesem Hintergrund stellt sich auch hier die Frage, ob und wo es unter Umständen Einsparpotenziale gibt, ohne dass Versicherte auf eine erforderliche und wirksame Behandlung verzichten müssen. Eine Möglichkeit ist die Nutzung eines sogenannten biosimilaren Arzneimittels (englisch für: Biosimilar). Dabei handelt es sich um ein Nachfolgepräparat des ursprünglich zugelassenen Referenzarzneimittels des Erstanbieters (AkdÄ 2019) – also stark vereinfacht ausgedrückt, ist das Biosimilar die generische Alternative des Referenzarzneimittels nach Ablauf des Patentes. Die Hersteller der Biosimilars müssen in Studien nachweisen, dass diese hinsichtlich Qualität, biologischer Aktivität, Sicherheit und Wirksamkeit ähnlich (im Sinne von gleichwertig) zum Referenzarzneimittel sind. Der Begriff „ähnlich" bezeichnet hier den gleichen Korridor für die oben beschriebene Mikrovariabilität, die bei jeweils neuer Produktionscharge oder Änderung im Herstellungsprozess auch für das Referenzarzneimittel gilt (AkdÄ 2021). Funktionell nicht relevante Unterschiede des Biosimilars im Vergleich zum Referenzarzneimittel sind somit nicht größer als zu erwartende Unterschiede zwischen verschiedenen Produktionschargen des betreffenden Biologikums zum Referenzarzneimittel (AkdÄ

2021). Allerdings steht nicht für jedes Biologikum ein alternatives, vergleichbares Biosimilar zur Verfügung. Der sogenannte biosimilarfähige Markt umfasst ausschließlich Biologika, für die Biosimilars verfügbar sind.

Da im Vergleich zu den jeweiligen Referenzarzneimitteln die Biosimilars zwar auch kostenintensiv, aber meist preisgünstiger sind, kann die Nutzung von Biosimilars – ähnlich wie der Einsatz von Generika – zur Senkung der Ausgaben im Arzneimittelbereich beitragen und dadurch die Finanzierbarkeit der Krankenversicherung nachhaltig stärken (AkdÄ 2021). Letztlich muss wie bei allen Arzneimittelverordnungen auch bei der Verordnung von biologischen Arzneimitteln neben medizinischen Aspekten das **Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 SGB V** beachtet werden. Dies besagt, dass die Leistungen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein müssen; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Eine Umstellung auf Biosimilars in der Apotheke ist nur dann zulässig, wenn der G-BA zuvor in seinen Richtlinien die Austauschbarkeit für das betreffende Biologikum festgestellt hat (AkdÄ 2021).

2.9 Zulassung von Arzneimitteln – was ist eigentlich darunter zu verstehen?

Jedes Fertigarzneimittel, das in Deutschland auf den Markt gebracht wird, muss in der Regel eine **Zulassung** haben, also eine behördlich erteilte Genehmigung zur Vermarktung. Sie wird vom sogenannten pharmazeutischen Unternehmer (umgangssprachlich: Hersteller) beantragt, der das Arzneimittel in Verkehr bringen möchte. Seit dem Jahr 1995 gilt für die Mitgliedstaaten der EU ein einheitliches Zulassungssystem für Arzneimittel. Abhängig vom Therapiegebiet und davon, ob es sich um ein Erstanbieterpräparat oder ein Generikum handelt, können pharmazeutische Unternehmer die Zulassung für Deutschland (beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM, oder beim Paul-Ehrlich-Institut, PEI) oder europaweit (bei der EMA) beantragen. Bei bestimmten Therapiegebieten (zum Beispiel Krebs, Diabetes, Multiple Sklerose) muss allerdings eine zentrale EU-Zulassung beantragt werden. Die genannten Behörden sind neben der

*Bei einem **Fertigarzneimittel** handelt es sich um ein Arzneimittel, das im Voraus – in der Regel von einem pharmazeutischen Unternehmen – in größerem Maßstab hergestellt und in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Packung auf den Markt gebracht wird („Inverkehrbringen“).*

Zulassung auch für die Beurteilung und Überwachung von in Verkehr gebrachten Arzneimitteln zuständig.

In Deutschland ist die Zulassung von Arzneimitteln im Arzneimittelgesetz (AMG) geregelt. An die Zulassung werden sehr hohe Anforderungen gestellt. Für die Zulassung hat der pharmazeutische Unternehmer bestimmte Unterlagen einzureichen, die auf einer sehr aufwendigen Entwicklung im vorklinischen und klinischen Bereich basieren. Die vorgelegten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers müssen die **pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit** belegen.

Am Menschen wird ein neuer Wirkstoff erstmals in sogenannten **klinischen Studien** getestet, deren Ergebnisse Teil der Zulassung sind. Bei den klinischen Studien unterscheidet man drei Studienphasen, die aufeinander aufbauen: Anfangs wird der neue Wirkstoff an wenigen gesunden Freiwilligen, den Probandinnen und Probanden, getestet (Phase I). In der sich anschließenden Phase II folgen Tests an wenigen Erkrankten (zum Beispiel an Diabetikerinnen und Diabetikern, wenn der neue Wirkstoff den krankhaft erhöhten Blutzucker senken soll). Erst in der Phase III erfolgt dann die Erprobung an einer großen Zahl von Erkrankten. Jede Studienphase muss vorab von den zuständigen Stellen genehmigt werden und unterliegt einer engmaschigen Überprüfung über die komplette Studiendauer.

Die Hürden für eine Zulassung von Arzneimitteln für Kinder sind allein aus rechtlichen Gründen noch einmal sehr viel höher, was nicht zuletzt auch ein Grund dafür ist, dass es nur wenige Arzneimittel gibt, die ausdrücklich (auch) für Kinder zugelassen sind (TK 2022).

Aus verschiedenen Gründen sind die Zulassungsanträge von den pharmazeutischen Unternehmern oftmals bewusst eng gefasst. Zum einen sind die Kosten für die erforderlichen klinischen Studien immens hoch, andererseits gibt es neben Aspekten der Patientensicherheit (hohes Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Hochaltrigen) und ethischen, rechtlichen Hürden (Studien bei Kindern) sicherlich auch marktstrategische Überlegungen (Näheres siehe Kapitel 3). Dementsprechend wird die Zulassung von der zuständigen Behörde immer nur für genau festgelegte Anwendungsgebiete erteilt – dies kann im Übrigen auch bestimmte Altersgruppen betreffen (zum Beispiel zugelassen für Kinder ab 12 Jahren).

Der Einsatz eines Arzneimittels außerhalb seines genehmigten Anwendungsgebietes wird als **Off Label-Anwendung** („Off Label Use“) bezeichnet. Gerade im Bereich der Krebsheilkunde und der Kinderheilkunde kommt es in Ermangelung anderer geeigneter, zugelassener Arzneimittel häufiger zu einer Off Label-Anwendung.

Die Off Label-Anwendung ist aus verschiedenen Gründen nicht unproblematisch. Einerseits gibt es aufgrund fehlender Behandlungsalternativen zum Teil gute Gründe für einen Off Label Use (TK 2020). Andererseits kann die Off Label-Anwendung die Patientensicherheit gefährden, zum Beispiel durch mangelnde Verträglichkeit bei Kindern, weil das Präparat nur bei Erwachsenen getestet und anders dosiert wurde. Zudem ergibt sich unter Umständen ein Haftungsproblem. Bei der Off Label-Anwendung haftet der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin für die medizinische Richtigkeit sowie für die Folgen eventueller unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Die ärztlichen Fachgesellschaften empfehlen daher, gerade auch bei der Off Label-Anwendung die gültigen Leitlinien zu beachten und die Patienten und Patientinnen intensiv über den Sachverhalt aufzuklären. Zudem kann bei einer Off Label-Anwendung auch die Kostenerstattung im Rahmen der GKV ein Problem sein. Eine Kostenerstattung ist nur möglich, wenn es sich um die Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung handelt, für die keine andere Therapie verfügbar ist und wenn auf Grund der Datenlage die begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg durch die Off Label-Anwendung besteht. Entsprechende Wirkstoffe sind in der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie aufgeführt (www.g-ba.de).

2.10 Nun mal „Butter bei die Fische“

Vor dem Hintergrund des Wirtschaftlichkeitsgebots gemäß § 12 SGB V bemüht sich der Gesetzgeber durch entsprechende Vorgaben seit vielen Jahrzehnten darum, Wirtschaftlichkeitsreserven zu mobilisieren, damit auch weiterhin eine gute Versorgung möglich ist und das Gesundheitssystem für uns alle finanzierbar bleibt. Als wichtige Instrumente zur Ausschöpfung von Wirtschaftlichkeitsreserven im Bereich der Versorgung mit Arzneimitteln gelten neben dem Einsatz von Generika der Verzicht auf Analogpräparate und insbesondere auch Rabattverträge zwischen pharmazeutischen Unternehmen und Krankenkassen, Herstellerabschläge sowie das Festbetragssystem (Ludwig et al. 2021). Nichtsdestotrotz wirken bestimmte Segmente des Arzneimittelmarktes weiterhin kostentreibend. Das betrifft insbesondere den nicht generikafähigen Markt und gilt nicht nur für neue Arzneimittel (Patentarzneimittel), sondern vor allem auch für Orphan Drugs und Biologika. Ein geringes Verordnungsvolumen verursacht hier Kosten in Milliardenhöhe (siehe Abbildung 3 auf Seite 16). In Anbetracht dessen ist es umso wichtiger, den therapeutischen Nutzen von kostenintensiven Präparaten zu beurteilen und bei den Preisverhandlungen zu berücksichtigen, wie es im Rah-

men der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V erfolgt. Dieses Vorgehen spielt eine entscheidende Rolle bei der Ausschöpfung von Wirtschaftlichkeitsreserven (Ludwig et al. 2021). Allerdings sind Entwicklung und Herstellung von Arzneimitteln kostenintensiv. Einerseits soll die Entwicklung innovativer Arzneimittel mit echtem therapeutischen Nutzen möglich, aber andererseits auch weiterhin finanzierbar sein. Hier ist eine ausgewogene Preispolitik mit Augenmaß wichtig – Forschung ist unverzichtbar und muss sich für die Unternehmen rentieren – aber Versicherte dürfen nicht unnötig belastet oder mit Scheininnovationen und taktischen Erwägungen zum Narren gehalten und „zur Kasse gebeten“ werden.

Literatur

a-t (2017). INTRANSPARENTE FORSCHUNGSKOSTEN DER PHARMAINDUSTRIE ... absurde Hochrechnungen ohne Relevanz. arznei-telegramm 48(10): 87-88.

AkdÄ (2021). Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Biosimilars. Berlin: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.

AkdÄ (2019). Patienteninformation: Was für Arzneimittel sind Biosimilars?

Beggerow, EK, M.; Haas, A (2019). AMNOG – und dann? Arzneimittel zwischen Erstattungs- und Festbetrag. Das E-magazin des GKV-Spitzenverbandes 2019(13).

Bundestag (2022). Gesetz zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz). Bundesgesetzblatt 2022 (Teil 1 Nr. 42): 1990-2001.

G-BA (2021). Festbetragsgruppenbildung. https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/festbetragsgruppenbildung/ (Zugriff am 14.05.2021).

GKV-SV (2022). Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung. Berlin: GKV-Spitzenverband.

GKV-SV (2023). Das AMNOG. GKV-Spitzenverband. https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/verhandlungen_nach_amnog/rabatt_verhandlungen_nach_amnog.jsp (Zugriff am 21.3.2023).

Haas, AT-O, A.; Zentner, A.; Pietsch, K.; Erdmann, D; Henck, S.; Nickel, A., Hastedt, M; Hönzke, S.; Müller, G (2021). 10 Jahre AMNOG: Eine Erfolgsgeschichte mit angezogener Handbremse. G+S 2021(1): 8-17.

Ludwig, W-D; Mühlbauer, B; Seifert, R (2021). Arzneiverordnungs-Report 2021. Berlin: Springer-Verlag GmbH.

Nuyken, AWO, K. (2021). Die größten Pharmafirmen weltweit - Analyse der wichtigsten Finanzkennzahlen der Geschäftsjahre 2018, 2019 und 2020. Eschborn: Ernest & Young GmbH.

Simoens, S; Huys, I (2021). R&D Costs of New Medicines: A Landscape Analysis. Front Med (Lausanne) 8: 760762.

TK (2023). Hochrechnung der TK Zahlen auf GKV-Niveau auf Basis der KM6-Statistik. Zahlen für Dezember 2022 wurden prognostiziert. Hamburg: TK.

TK (2022). Kinder und Arzneimittel - Verordnungsreport 2022. Hamburg: Techniker Krankenkasse.

TK (2020). Kopfschmerzreport 2020 - Prävalenz, Pillen und Perspektiven. Hamburg: Techniker Krankenkasse.

3 Marktstrategien der Pharmaindustrie

Innovative Therapieansätze durch neue Arzneimittel bedeuten für Erkrankte eine große Hoffnung, vor allem wenn es für eine Erkrankung noch keine Medikamente gibt oder diese bislang als nicht heilbar gilt. Doch neue Arzneimittel fallen nicht vom Himmel. Die pharmazeutische Industrie benötigt für ein neues Arzneimittel in der Regel mehrere Jahre bis zur Marktreife. Es können Kosten in Milliardenhöhe resultieren (siehe Kapitel 2). Trotz vieler gesetzlicher Regulierungen im Arzneimittelmarkt bewegen sich pharmazeutische Unternehmen dabei wie andere Industriezweige in einem stark umkämpften Markt und sind entsprechend gewinnorientiert ausgerichtet. Auch wenn die Pharmaindustrie sich der Gesundheitsforschung verschrieben hat und gegenüber der Gesellschaft eine Verantwortung in der Arzneimittelversorgung trägt, herrscht allein aus wirtschaftlichen Gründen ein enormer Innovationsdruck.

Ein Teil der Einnahmen, die Pharmaunternehmen durch den Verkauf ihrer Arzneimittel verdienen, wird wieder für die Forschung und Entwicklung neuer Medikamente aufgewendet, von der nicht nur die Zukunft des Unternehmens abhängt, sondern letztlich auch die Gesellschaft wieder profitieren soll. *„Die Umsätze von heute finanzieren den Fortschritt von morgen, der dann nach Zulassung den Fortschritt von übermorgen finanziert.“* (Steutel 2021). Rund 11 Prozent ihres Umsatzes reinvestiert die Pharmaindustrie hierzulande nach eigenen Angaben in Forschung und Entwicklung (BPI 2022).

Auf der einen Seite spielen die Ausgaben für Forschung und Entwicklung somit für die Kalkulation des Arzneimittelpreises bei Markteintritt eine wichtige Rolle. Auf der anderen Seite gilt die pharmazeutische Industrie als einer der profitabelsten Industriezweige (a-t 2019). Die Kritik an mitunter unverhältnismäßig hohen Preisen, die das Gesundheitssystem belasten und Gewinnmargen, welche die von

den Unternehmen entstandenen Kosten und Investitionsausgaben (siehe Kapitel 2) mehr als ausreichend abdecken dürften, ist vielfältig.

Die ständig steigenden Arzneimittelausgaben sind eine Belastung für das Gesundheitssystem. Entsprechend haben die Solidargemeinschaft bzw. die Krankenkassen als Kostenträger ein Interesse an einer sicheren, rationalen und kostensparenden Arzneimittelversorgung. Die zentrale Frage ist, welchen Preis ein neues Arzneimittel zu Lasten der Versichertengemeinschaft haben darf. Mit welchem Betrag ist beispielweise die Innovation einer neuen Wirkstoffklasse, einer erstmaligen Therapiemöglichkeit bzw. eines medizinischen Zusatznutzens angemessen bezahlt? Und wie sieht es aus, wenn ein vermeintlich innovatives Arzneimittel gar nicht so neu ist? Die Preisfindung von Arzneimitteln ist und bleibt ein Spannungsfeld trotz der frühen Nutzenbewertung (siehe Kapitel 2) nach § 35a SGB V und den darauf basierenden Erstattungsbetragsverhandlungen nach § 130b SGB V.

Verschiedene in Kapitel 2 beschriebene Instrumente sollen für pharmazeutische Unternehmen Innovationsanreize schaffen bzw. sie für ihre Investitionsleistungen belohnen, dazu gehört zum Beispiel eine vorübergehende, mehrjährige Marktexklusivität durch den Patentschutz. Dieser hat für die pharmazeutische Industrie eine herausragende Bedeutung. Denn er garantiert Gewinne. Daher wurden von Unternehmen verschiedene Strategien entwickelt, die Schutzrechte einer Erfindung so lange wie möglich aufrechtzuerhalten oder gar auszuweiten, um mit ihrem Arzneimittel langfristig maximale Profite zu erwirtschaften. Welche das sind und wie Pharmaunternehmen abseits der Patentsituation ihre Gewinne optimieren, erfahren Sie in diesem Kapitel.

3.1 „Es ist nicht alles neu, was glänzt“ – Strategien zur Patentverlängerung („Evergreening“)

Wie in Kapitel 2 beschrieben, umfasst der Produktlebenszyklus eines Arzneimittels verschiedene Phasen – von der Wirkstoffentwicklung über die Markteinführung hin zum Ablauf des Unterlagen- bzw. Patentschutzes. Nach Letzterem können bezugnehmende Arzneimittel („Generika“ bei chemischen Wirkstoffen,„Biosimilars“ bei Biologika wie zum Beispiel Antikörpern, siehe Kapitel 2) in den Markt eintreten und für Wettbewerbsorgen. Der Preis von Generika bei Markteinführung liegt im Durchschnitt 50 Prozent unter dem Einführungspreis des entsprechenden Originalpräparates (Europäische Kommission 2018). Originalpräparate verlieren dadurch in der Regel zunehmend Marktanteile an die patent-

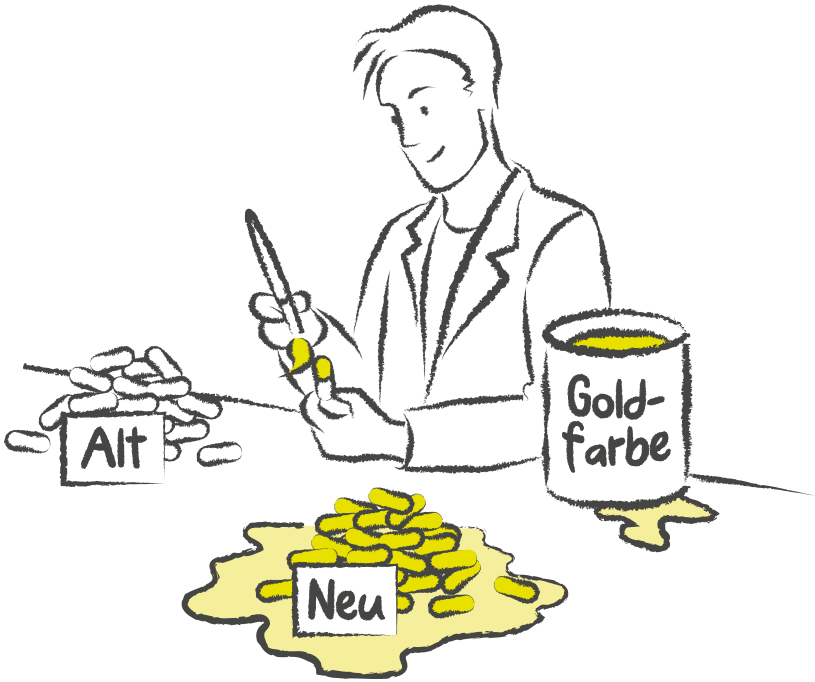
freien Arzneimittel. Nachfolgend kommt es meist zu weiteren Preissenkungen durch den Wettbewerb der konkurrierenden Anbieter. Dies verdeutlicht das erhebliche Einsparpotenzial für das Gesundheitssystem durch patentfreie Arzneimittel.

„Evergreening“
(Evergreen, englisch für: Immergrün) Strategie von pharmazeutischen Unternehmen, die Patent- und Monopoldauer erfolgreicher Arzneimittel durch geringfügige Änderungen zu verlängern.

Umgekehrt bedeutet dies: Mit Ablauf des Patentschutzes und dem Eintritt bezugnehmender Arzneimittel verlieren pharmazeutische Unternehmen eines Originalarzneimittels drastisch an Umsatz, die Einnahmen sinken deutlich. Dieses Phänomen wird im Englischsprachigen passend als „Patent Cliff“ (Patentklippe) bezeichnet (Song et al. 2016). Nach Markteintritt der Generika sinken die Preise von Originalarzneimitteln innerhalb weniger Quartale um durchschnittlich 40 Prozent gegenüber dem Markteinführungspreis (Europäische Kommission 2019). Dementsprechend verfolgen pharmazeutische Unternehmer vielfältige Strategien, das Erreichen der Patentklippe und die damit verbundenen Umsatzeinbußen hinauszuzögern.

Eine denkbar einfache Methode ist beispielsweise, dass pharmazeutische Unternehmen von umsatzstarken Originalarzneimitteln die Hersteller bezugnehmender Arzneimittel dafür bezahlen, für einen gewissen Zeitraum nicht mit ihren Produkten in den Markt einzutreten, um somit nicht die bisherige Marktexklusivität zu bedrohen. Eine Win-Win-Situation für beide Unternehmen – aber zum Nachteil für den Wettbewerb im Gesundheitssystem und somit für die Versichertengemeinschaft. Diese sogenannten „Pay-for-Delay“-Vereinbarungen scheinen, wie verschiedene Beispiele aus der Vergangenheit zeigen, nicht unüblich zu sein, sind in der Europäischen Union jedoch wettbewerbswidrig und wurden bereits mehrfach geahndet (Europäische Kommission 2020; Europäische Kommission 2019).

Eine legale Strategie ist das sogenannte „Evergreening“. Unter dem Begriff versteht man, dass pharmazeutische Unternehmen die Patentgesetze nutzen, um die Exklusivität bzw. Monopolstellung insbesondere bei Arzneimitteln mit hohen Erträgen künstlich zu verlängern (Feldman 2018; Dwivedi et al. 2010). Vereinfacht gesagt: Hersteller innovativer, umsatzstarker Arzneimittel, deren Patente auslaufen, bringen bekannte Arzneimittel rechtzeitig in geringfügig abgewandelter Form „neu“ auf den Markt. Diese



genießen somit weiterhin Vermarktungsschutz (Feldman 2022; a-t 2016). Während die therapeutische Innovation derartiger Präparate zumeist diskutabel ist, werden in der Regel höhere Preise im Vergleich zu patentfreien Arzneimitteln fällig (siehe Kapitel 2).

Anhand weniger Beispiele soll stellvertretend dargestellt werden, wie durch moderate Veränderung eines bereits bestehenden Medikaments ein neues Arzneimittel auf den Markt gebracht wurde, dessen Innovationskraft und zusätzlicher medizinischer Nutzen zu hinterfragen sind.

3.1.1 Am Ende egal?

Bei vielen Arzneimitteln handelt es sich um sogenannte „Prodrugs“, Vorstufen ohne Wirkung, die erst im Körper in die aktive Wirkform überführt werden. Prodrugs werden meist entwickelt, um die Eigenschaften einer Substanz zu verändern, sodass diese dem Körper bestmöglich zur Verfügung steht. Das bedeutet, dass es zum Beispiel erst mit Hilfe eines Prodrugs möglich wird, überhaupt eine Tablette herzustellen oder die notwendigen Wirkstoffspiegel im Körper zu erzeugen. Aber auch aus kommerziellen Gründen kann der Einsatz von Prodrugs

lohnenswert sein. Denn ein weiteres Prodrug eines bereits bekannten Wirkstoffs wird von den Zulassungsbehörden häufig als neuer Arzneistoff eingestuft und erhält dementsprechend erneuten Patent- und Unterlagenschutz wie das folgende Beispiel zeigt.

Seit 2014 ist in Europa das Arzneimittel Tecfidera® mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat zur Behandlung der schubförmig wiederkehrenden Form der Autoimmunerkrankung Multiple Sklerose (MS) verfügbar. Der Wirkstoff Dimethylfumarat war zu diesem Zeitpunkt keine neuartige Substanz mehr, sondern bereits viele Jahre aus der Behandlung der Schuppenflechte als Teil des Arzneimittels Fumaderm® bekannt. So stellte der G-BA damals in Frage, ob es sich bei Dimethylfumarat um einen neuen Wirkstoff handelt (G-BA 2014).

Bei Markteinführung galt Dimethylfumarat dennoch als innovativ, weil es als Kapsel eingenommen den Erkrankten regelmäßige Injektionen der vergleichbaren Immuntherapien ersparen konnte und nach Erprobung in großen, kontrollierten Studien eine breite Zulassung für die MS-Behandlung erhielt (Paul et al. 2022). Magen- und Darmbeschwerden treten unter Dimethylfumarat jedoch häufiger auf als unter vergleichbaren Therapieoptionen (DGN 2021).

Die Verordnung von Tecfidera® kostete die GKV in den letzten Jahren über 200 Millionen Euro pro Jahr. Somit befand sich Tecfidera® hierzulande wiederholt unter den Top 30 der umsatzstärksten Arzneimittel (Schwabe et al. 2020; Schwabe et al. 2019). Mit im Jahr 2019 weltweit erzielten Einnahmen in Höhe von 4,4 Milliarden US-Dollar gilt es als das umsatzstärkste Arzneimittel des Herstellers Biogen (a-t 2022). Im November 2021 hat Biogen die europaweite Zulassung für ein neues weiteres MS-Präparats namens Vumerity® erhalten. Das Timing stimmte, denn im Mai 2022 wurden die ersten Generika mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat von verschiedenen Anbietern in Deutschland zugelassen. Jedoch mussten diese Präparate nach einem Urteil des Europäischen Gerichtshofs im März 2023 wieder vom Markt genommen werden, da Vermarktungsschutz für Tecfidera® bis zum Jahr 2024 besteht (EuGH 2023; Mitteilung Biogen 2023). Der Wirkstoff von Vumerity® ist Diroximelfumarat.

Der Unterschied zwischen den Wirkstoffen Dimethylfumarat und Diroximelfumarat ist der Austausch eines Endstücks in der Molekülstruktur. Beide Substanzen sind „Prodrugs“, welche erst im Körper in ein- und dieselbe aktive Form namens Monomethylfumarat umgewandelt werden, ungeachtet des Diroximel- oder Dimethylendstücks in der Molekülstruktur. Diese Anpassung dürfte für die Wirksamkeit der Therapie keine Relevanz haben. In den empfohlenen Dosierungen führen beide Arzneimittel zu vergleichbaren

Blutspiegeln der aktiven Form. Daher wird auch seitens der Zulassungsbehörden erwartet, dass sowohl die Wirksamkeit als auch das Nebenwirkungsprofil von Diroximelfumarat dem von Dimethylfumarat ähnlich ist. So basiert die Zulassung von Vumerity® mitunter auf Verweisen zur Wirksamkeit von Dimethylfumarat, große klinische Studien waren nicht erforderlich (CHMP 2021a). Diroximelfumarat wird einerseits als Weiterentwicklung von Dimethylfumarat bezeichnet, *„[um] das Nebenwirkungsprofil zu verbessern und zu verhindern, dass es unter der Behandlung zu einem Therapieabbruch kommt […]“* (Faissner 2021). Anderseits wird die Neueinführung als „klassisches Evergreening“ kritisiert, um die Generika-Konkurrenz mit einer Variante des Dimethylfumarat-Moleküls auszubremsen (a-t 2022). Ob Vumerity® für den Magen-Darm-Trakt entscheidend verträglicher als Tecfidera® ist, wird anhand der zur Verfügung stehenden Studienlage kritisch hinterfragt (N.N. 2023b; a-t 2022). Zumindest die Autoren einer von Biogen finanzierten Studie interpretieren die vorhandenen Ergebnisse dahingehend, dass die Umstellung von Dimethylfumarat auf Diroximelfumarat eine sinnvolle Behandlungsstrategie ist, die mit geringen Abbruchquoten einhergeht (Wray et al. 2022). Eine mutmaßlich profitable Umstellung für Biogen: Zur Markteinführung kostete die Behandlung mit Vumerity® jährlich circa 10 Prozent mehr als mit Tecfidera® (a-t 2022). Ob und inwiefern die Behandlung der MS durch Vumerity® im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen überzeugend verbessert wird, bleibt abzuwarten.

3.1.2 Zum Ver(stoff)wechseln ähnlich?

Für die Hersteller kann es jedoch nicht nur attraktiv sein, verschiedene Prodrugs auf den Markt zu bringen, um sich möglichst lange eine Marktexklusivität zu sichern. Auch die aktive Wirkform stellt ein attraktives Molekül dar, wenn sie sich zu einer entsprechenden Arzneiform verarbeiten lässt.

Im Jahr 1999 wurde von der Firma Hoechst das Arzneimittel Arava® mit dem Wirkstoff Leflunomid für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingeführt, dessen Marktexklusivität 2009 auslief (GaBI online 2015; a-t 1999). Auch Leflunomid ist ein Prodrug und unterdrückt nach Umwandlung in seine aktive Form Teriflunomid das Immunsystem. Für Teriflunomid wurden weitere Untersuchungen in Hinblick auf Autoimmunerkrankungen verfolgt, bei denen sich das Immunsystem gegen den eigenen Körper richtet.

Hoechst fusionierte 1999 mit dem französischen Pharma-Unternehmen Rhône-Poulenc zu Aventis, welches im Jahr 2004 von der französischen Firma Sanofi-Synthelabo übernommen wurde (Sanofi). Im Jahr 2013 brachte die Konzerngruppe Sanofi-Aventis zur Behandlung der schubförmig wiederkehrenden Form der MS das Arzneimittel Aubagio® mit dem

Wirkstoff Teriflunomid in den Handel – also das bekannte aktive Stoffwechselprodukt, nun als eigener neuer Wirkstoff. Zum damaligen Zeitpunkt bedeutete dies zwar eine neue Behandlungsoption, zumal es erst das zweite MS-Medikament war, das nicht gespritzt werden musste. Gänzlich neu erfinden musste Sanofi den Wirkstoff seines neuen Erstanbieter-Präparates Aubagio® zumindest nicht.

3.1.3 Hersteller haben den Dreh raus

Arzneimittelwirkstoffe sind oftmals komplexe Moleküle. Ein Wirkstoff kann zum Beispiel eine Mischung aus zwei Molekülen sein, die gleich zusammengesetzt sind, aber sich wie die rechte und linke Hand des Körpers als Spiegelbilder zueinander verhalten. Häufig ist nur ein Spiegelbild eines Wirkstoffs wirksam, das andere hingegen unwirksam. Die Spiegelbilder bei der Herstellung voneinander zu trennen, ist mitunter aufwendig, sodass vielfach das Gemisch dieser Spiegelbilder verwendet wird. Damit man weiß, von welchem Spiegelbild gesprochen wird, erhalten diese eine kleine Zusatzbezeichnung vor den Wirkstoffnamen, in Abhängigkeit davon, wie man es zum Erkennen „drehen“ muss. Dass die Patentierung und Vermarktung zunächst beider Spiegelbilder und danach einzelner Spiegelbilder eines Wirkstoffes lukrativ zu sein scheinen, zeigt neben dem bereits erwähnten Omeprazol/**Es**omeprazol (siehe Kapitel 2) das nachfolgende Beispiel.

Zur Behandlung der Depression wurde vom dänischen Unternehmen Lundbeck das Antidepressivum Citalopram entwickelt und im Jahr 1989 erstmalig in Dänemark vermarktet, ab 1996 als Cipramil® auch in Deutschland; Patentschutz bestand bis zum Jahr 2003 (N.N. 2023a; a-t 1996). Citalopram wurde zu Lundbecks größtem „Kassenschlager“. Damit dem Patentauslauf die Umsätze erheblich einzubrechen drohten, traf Lundbeck im Jahr 2002 mit mehreren generischen Herstellern „Pay-for-Delay“-Vereinbarungen und erhielt dafür im Jahr 2013 eine Strafe in Höhe von über 93 Millionen Euro (Europäische Kommission 2013).

Des Weiteren wurde sich des Evergreenings durch Nutzung nur eines Spiegelbilds des Wirkstoffs bedient. Kurz nach Ablauf des Patentschutzes und des Vermarktungsmonopols brachte Lundbeck das als „kräftige Innovation“ beworbene Arzneimittel Cipralex® mit dem Wirkstoff **Es**citalopram auf den Markt (N.N. 2011), für welches das Unternehmen ein weiteres Patent hielt. Der Name klingt wieder einmal vertraut. Escitalopram ist dabei schlussendlich eines von zwei möglichen Spiegelbildern des Citaloprams, und zwar das wirksame, welches auch in Cipramil® für die antidepressive Wirkung verantwortlich ist. Das unwirksame Spiegelbild wurde aus dem Produkt entfernt. Folgerichtig wird Escitalopram halb so hoch dosiert wie Citalopram. Ungeachtet starker Bewerbung durch die Firma Lundbeck zeigten sich für Escitalopram gegenüber

Citalopram keine Behandlungsvorteile (N.N. 2011; Svensson et al. 2004; a-t 2003). Wirtschaftlich ergaben sich für den Hersteller hingegen große Vorteile. Im Jahr 2013 – ein Jahr bevor das Patent für Escitalopram auslief – kostete eine DDD Escitalopram noch 1,16 Euro im Vergleich zu 0,24 Euro für die Mischung der Citalopram-Spiegelbilder. Bei einem Verbrauch von 44,2 Millionen DDD Escitalopram im Jahr 2013 entstanden der GKV so Mehrkosten in Höhe von rund 40,7 Millionen Euro (Schwabe et al. 2014).

Beachtet werden sollte jedoch, dass nicht zwingend jeder Wirkstoff, der eine Spiegelbildbezeichnung im Namen trägt, lediglich als Verlängerung der Marktexklusivität entwickelt wurde, wie zum Beispiel das Schilddrüsenhormon **Levo**-thyroxin bzw. **L**-Thyroxin. Sofern jedoch neue Arzneimittel in den Handel kommen, welche lediglich ein Spiegelbild bestehender Medikamente enthalten, ist eine gesunde Skepsis und ein kritischer Blick auf die Studienlage angebracht.

3.1.4 Es geht unter die Haut

Nicht nur verschiedene Abwandlungen eines Wirkstoffs lassen sich patentieren, auch die Einführung einer neuen Darreichungsform kann dem pharmazeutischen Unternehmer zu einer verlängerten Marktexklusivität verhelfen. Diese neuen Darreichungsformen sollen meist Vorteile für die Patientinnen und Patienten mit sich bringen. Auffällig ist jedoch, dass sie vielfach erst kurz vor Ablauf des ursprünglichen Formulierungspatents auf den Markt gebracht werden, wie auch im folgenden Beispiel.

Natalizumab ist ein Antikörper, der gezielt in Abläufe des Immunsystems eingreift. Es wird als Reservemedikament angewendet, wenn die schubförmig wiederkehrende Form der MS-Erkrankung schwer ausgeprägt ist oder rasch fortschreitet. Natalizumab ist einerseits hoch wirksam, andererseits kann als eine mögliche Nebenwirkung eine schwerwiegende Erkrankung im zentralen Nervensystem auftreten. Da Natalizumab ein Eiweiß ist, kann es nicht als Tablette eingenommen werden. Daher erfolgte bisher die Anwendung durch Infusion in eine Vene. Die Infusion dauert circa eine Stunde und sollte in Zentren mit entsprechender Erfahrung erfolgen.

Natalizumab wurde im Jahr 2006 von der Firma Biogen als Tysabri® auf den Markt gebracht. Das letzte Hauptpatent von Biogen lief 2020 aus (Mehr 2022). 2019 startete die Firma Sandoz, zuständig für die Generika- und Biosimilarsparte (siehe Kapitel 2) des Schweizer Pharmakonzerns Novartis, in Zusammenarbeit mit dem polnischen Unternehmen Polpharm Biologics eine Vergleichsstudie zu Tysabri®, um das erste Biosimilar zu Natalizumab auf den Markt zu bringen (GaBI Journal Editor 2020). Die zuständige europäische Zulassungsbehörde hat den entsprechenden Zulassungsantrag im Juli 2022 angenommen (Novartis 2022).

Die Firma Biogen reagierte auf zweierlei Weise: Auf der einen Seite hat Biogen englischsprachigen Onlinemedien zufolge rechtliche Schritte eingeleitet, aufgrund angeblicher Verletzungen von Patenten (Gunn et al. 2022). Auf der anderen Seite hat Biogen im Frühjahr 2021 für Tysabri® eine alternative Darreichungsform auf den Markt gebracht: Fertigspritzen. Die Dosierung bleibt dieselbe, nur die Art der Anwendung ändert sich dahingehend, dass keine Infusion in ausgewählten Zentren mehr erforderlich ist, sondern Natalizumab, ähnlich wie Insulin, von Erkrankten selbst in das Unterhautfettgewebe gespritzt werden kann. Jedoch bedarf es zwei Fertigspritzen, um eine Infusion zu ersetzen. Dem Beurteilungsbericht der Zulassungsbehörde ist zu entnehmen, dass Biogen diesen weiteren Verabreichungsweg aus Gründen der Patientenfreundlichkeit beantragt hat (CHMP 2021b). Die Anwendung per Spritze gilt als bequemer und kann durchaus den erforderlichen Zeitaufwand für die Anwendung verkürzen. Des Weiteren soll die Anwendung dahingehend flexibler werden, dass nicht mehr ausschließlich spezialisierte Zentren aufgesucht werden müssen. Die Wirksamkeit von Natalizumab-Fertigspritzen ist nach bisherigen Erkenntnissen weder besser noch schlechter als die Wirksamkeit von Natalizumab-Infusion (CHMP 2021b).

Wer profitiert von dieser zeitlich interessant platzierten Zulassungserweiterung? Für Patientinnen und Patienten kann es eine größere Flexibilität und Zeitersparnis im Vergleich zur Infusionstherapie bedeuten (siehe Fachinformation Tysabri® 2022) und für Biogen Marktexklusivität und Umsatzpotenzial. Denn *„[im] Geschäft mit Medikamenten gegen multiple Sklerose rangeln Pharmafirmen wie in fast keinem anderen Therapiegebiet“*, wie die Neue Zürcher Zeitung titelte (Feldges 2020).

Den Krankenkassen entstehen zwar durch die Einführung der Fertigspritzen vorerst keine Mehrausgaben im Vergleich zur Infusion (MMI Pharmindex Plus, Version 2023.1, Daten und Preise Stand 01.03.2023). Sofern jedoch perspektivisch günstigere Biosimilars verfügbar werden, dürften die Preise für die Infusionslösungen sinken, wohingegen die der Fertigspritzen vermutlich eher unverändert bleiben werden.

Neue patentgeschützte Darreichungsformen in zeitlicher Nähe zum Markteintritt von Konkurrenz-Präparaten, wie hier beschrieben, sind kein Einzelfall (Höhn 2022). Ob dabei immer die Anwendungserleichterung oder eher der Patentschutz die größere Motivation für die Unternehmen darstellt, darf hinterfragt werden. Ebenso muss die Frage gestellt werden, ob die Verwendung einer alternativen, zumeist bekannten Darreichungsform eine echte Innovation darstellt, die es mit zusätzlicher Marktexklusivität zu belohnen gilt.

3.1.5 Die Dosis macht das Gift … und das Patent

Es mag absurd klingen, aber auch für unterschiedliche Dosierungen ein und desselben Arzneistoffs ist es möglich, verschiedene Patente zu erlangen.

Seit 2011 ist Gilenya® mit dem Wirkstoff Fingolimod der Firma Novartis zur Behandlung der schweren bzw. rasch fortschreitenden schubförmig wiederkehrenden MS bei Versagen der Basistherapie bei Erwachsenen zugelassen. Aufgrund seines neuartigen Wirkungsmechanismus galt es damals als echte Innovation. Außerdem konnte mit Gilenya® erstmals ein MS-Arzneimittel einfach per Kapsel eingenommen werden, was ein neues Kapitel in der MS-Therapie einläutete. Im Jahr 2018 erfolgte die Zulassungserweiterung für Kinder und Jugendliche, für welche Novartis mit einem zusätzlichen Vermarktungsschutz von einem Jahr belohnt wurde. Gilenya® ist in zwei Stärken verfügbar: 0,5 mg und 0,25 mg, wobei letztere bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von unter 40 kg eingesetzt wird.

Die Verordnungszahlen von Gilenya® stiegen hierzulande kontinuierlich (Schwabe et al. 2020). Nach Ablauf der Marktexklusivität im März 2022 wurden mehrere Generika in Deutschland im Handel verfügbar. Diese erlauben je nach Anbieter deutliche Ersparnisse: Während eine große Packung der 0,5 mg Stärke von Gilenya® Hartkapseln in etwa 6.300 Euro pro Packung kostet, bietet beispielsweise die Firma Zentiva ihr Generikum für circa 570 Euro an (Stand: 15. Dezember 2022, Apothekenverkaufspreis), was weniger als ein Zehntel des Originals ist (AG AMV 2022).

Novartis klagte international vor Gericht gegen verschiedene pharmazeutische Unternehmer von Fingolimod-Generika, unter anderem auch in Deutschland. Es geht um ein Patent, welches nicht den Wirkstoff Fingolimod selbst, sondern die für die Behandlung von Erwachsenen empfohlene Dosierung von täglich 0,5 mg schützt. Das Patent war nach Ablauf der Marktexklusivität noch nicht offiziell erteilt, da es zunächst abgelehnt wurde, ist aber mittlerweile gültig und dürfte noch mehrere Jahre Schutzrechte verbriefen. Anfang Januar 2023 entschied das Landgericht Düsseldorf zugunsten Novartis, dass verschiedene Anbieter daher ihre Generika in Deutschland nicht mehr verkaufen dürfen. Über ein Dutzend Firmen legen nun Einspruch gegen die Patentvergabe ein. Beobachter sprechen gar von Europas größtem pharmazeutischen Rechtsstreit (Klos 2023). Ausgang: offen.

Die 0,25 mg Dosierung war von dieser Entscheidung nicht betroffen, weshalb sich nun die absurde Situation ergibt, dass es für Fingolimod in der Stärke 0,25 mg in Deutschland Generika gibt und für die Stärke 0,5 mg nicht.

3.1.6 Verwaiste Salami-Taktik

Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen, sogenannte Orphan Drugs (englisch für: Waisen-Arzneimittel, siehe Kapitel 2), sind für Betroffene eine große Hoffnung. Zumal es für viele seltene Erkrankungen bisher keine medikamentöse Behandlung gibt. Orphan Drugs erhalten verschiedene Begünstigungen, um aufgrund nur weniger erkrankter Menschen und folglich vergleichsweise geringem Verordnungsvolumen dennoch wirtschaftlich attraktiv für Unternehmen zu sein. Die Arzneimittel genießen für das Orphan-Anwendungsgebiet 10- bis 12-jährige Marktexklusivität, der Zusatznutzen gemäß AMNOG gilt in Deutschland für Orphan Drugs mit der Zulassung als nachgewiesen (siehe Kapitel 2). Dementgegen steht unter anderem die Kritik hoher DDD-Kosten, so sind Orphan-Arzneimittel 27mal teurer als alle patentgeschützten Arzneimittel (Schwabe et al. 2020).

In diesem Zusammenhang wird verschiedenen Unternehmen das sogenannte „Slicing“ (englisch für : „In Scheiben schneiden“) vorgeworfen. Hierunter versteht man, dass aus häufigeren Erkrankungen seltene gemacht würden, um von einem Orphan Drug-Status inklusive hoher Arzneimittelpreise profitieren zu können. Eine analoge Bezeichnung für das „Slicing“ ist daher die „Orphanisierung“. Konkret werden aus allen Betroffenen einer Erkrankung bestimmte Untergruppen „herausgeschnitten“, für die das Arzneimittel zur Anwendung kommt. Diese Taktik wird gerade auch bei Krebserkrankungen angewendet, die anhand von molekularen Biomarkern stark präzisiert werden können. Anschließend erfolgen für das Medikament scheibchenweise, nach und nach weitere Zulassungen für andere (seltene) Anwendungsgebiete, sodass sich das Einsatzgebiet für das Arzneimittel allmählich vergrößert.

Der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller in Deutschland weist jedoch darauf hin, dass die Europäische Arzneimittelbehörde einem Medikament, das für eine Untergruppe von Personen mit einer häufigeren Erkrankung vorgesehen ist, keinen Orphan-Status gewährt, zumal dieses Vorgehen explizit verboten ist (vfa 2015).

Beispiele dürften Ausnahmen sein und nicht die Regel. Von Kritikern wird stets als Paradebeispiel das Arzneimittel Glivec® mit dem Wirkstoff Imatinib angeführt (Sucker-Sket 2016). Glivec® wurde 2001 zur Behandlung einer bestimmten Form des Blutkrebs als Orphan Drug zugelassen. Es gilt als Erfolgsgeschichte. Imatinib, erster Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, konnte die Sterberate bei dieser Erkrankung deutlich senken und die Lebenszeit verlängern. Bis Ende 2005 kamen für Glivec® anschließend sukzessive weitere Krebserkrankungen als Anwendungsgebiet hinzu, allesamt seltene Erkrankungen (EMA 2022).

Im Fall Glivec® durfte Novartis aber noch erheblich länger von der Marktexklusivität profitieren als ursprünglich anzunehmen und dies, obwohl der Konzern im Verlauf auf den Orphan-Status verzichtete (EMA 2022). Vereinfacht dargestellt lag das daran, dass Novartis mit Nilotinib ein weiteres, ähnliches Orphan-Arzneimittel zur Behandlung der Blutkrebs-Form auf den Markt brachte. Aufgrund der Ähnlichkeit schützte dessen Marktexklusivität jene von Glivec® für weitere Jahre mit und bescherte Novartis pro Jahr Milliardenumsätze. Die Einführung eines Imatinib-Generikums hätte die erweiterten Schutzrechte des Orphan-Arzneimittels (siehe Kapitel 2) Nilotinib berührt, weshalb diese abgelehnt wurde. Eine Klage der Konkurrenz, welche ein Generikum zu Glivec® einführen wollte, wurde zurückgewiesen. Folglich wurde von Evergreening auf „verwaiste" Art und Weise gesprochen (Boulet et al. 2019).

Im Jahr 2017 kamen in Deutschland die ersten Imatinib-Generika auf den Markt. Ärztinnen und Ärzte durften diese zunächst jedoch nur in sieben von acht zugelassenen Anwendungsgebieten einsetzen. Für die Anwendung bei einer bestimmten Krebsform im Magen-Darm-Trakt bestand für Glivec® Patentschutz bis ins Jahr 2021 (G-BA 2021).

3.2 „Keine Konkurrenz für den Goldesel" – Nichtzulassung aus kommerziellen Gründen

Abseits von Patentverlängerungen und Erweiterungen von Anwendungsgebieten lässt sich auch durch eine Nicht-Zulassung eines Arzneimittels profitieren. Dies erscheint zunächst paradox, entpuppt sich bei näherem Hinsehen jedoch als lukrative Strategie.

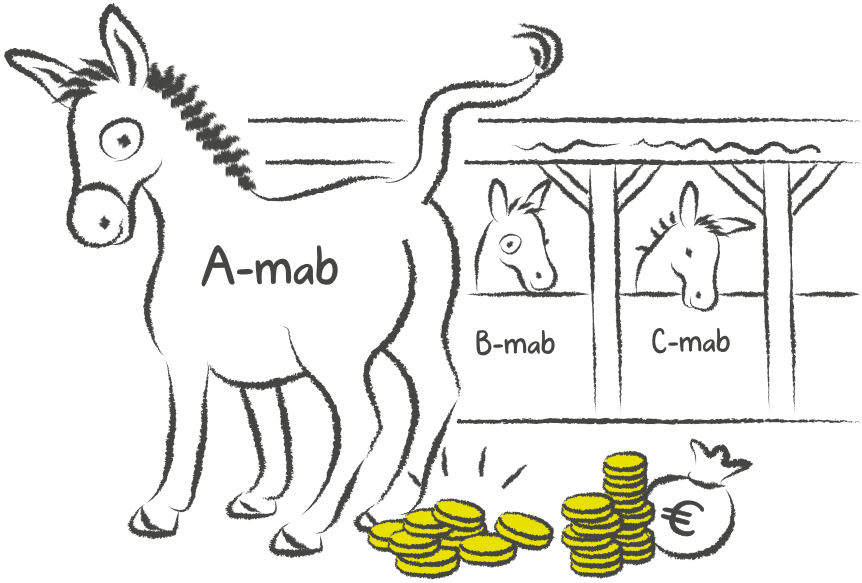
Der Wirkstoff Rituximab ist ein Antikörper und war der erste seiner Art, der eine bestimmte Struktur auf den weißen Blutkörperchen ansteuert und so das Immunsystem beeinflusst. 1998 wurde Rituximab für eine Krebsart des Lymphsystems zugelassen, weitere Anwendungsgebiete folgten (Schwabe et al. 2020).

Da weiße Blutkörperchen in der Entwicklung einer MS eine bedeutende Rolle spielen, wurde Rituximab auch zu deren Behandlung untersucht. Trotz insgesamt vielversprechender Ergebnisse aus zwei

Antikörper *sind Eiweiße, die zielgerichtet in den Ablauf eines Krankheitsprozesses eingreifen.*
Woran kann man diese rasch erkennen? Endet ein Wirkstoff auf die Endung „-mab", handelt es sich um einen Antikörper.

klinischen Studien in den Jahren 2008 und 2009, wurde eine weitere Untersuchung seitens der Industrie (Firmen Genentech/Roche, Biogen), welche die Studien unterstützt hat, eingestellt. Die Gründe hierfür mögen vielschichtig sein. Zum einen wurde in einer Studie das Hauptstudienziel, den Erkrankungsfortschritt zu bremsen, verfehlt (Hawker et al. 2009). Es wird jedoch ebenso geäußert, dass aufgrund des bevorstehenden auslaufenden Patentschutzes von Rituximab keine großen Zulassungsstudien mehr durchgeführt wurden (Diener 2018). Zudem lag der Fokus eher auf der Entwicklung von Antikörpern der nächsten Generation mit mutmaßlich besserer Verträglichkeit (Kramer et al. 2022). Für Rituximab wurde somit trotz insgesamt vielversprechender Studienergebnisse keine Zulassung für die Behandlung der MS beantragt.

Rituximab wurde jedoch Industrie-unabhängig weiter von Forschern sowohl in kontrollierten Studien als auch unter Alltagsbedingungen zur Behandlung von MS untersucht. In Schweden wurde es beispielsweise zum am häufigsten eingesetzten Arzneimittel zur Beeinflussung



des Krankheitsverlaufes über alle MS-Formen hinweg (Brancati et al. 2021). Auch die entsprechende deutsche Leitlinie empfiehlt, Rituximab nicht nur bei der hochaktiven schubförmigen, sondern vor allem bei der allmählich fortschreitenden Form der MS einzusetzen (DGN 2021). Ohne Zulassung geschieht dies jedoch nur „Off Label“, welches mit Produkthaftungs- und Regressrisiken für verschreibende Ärztinnen und Ärzte einhergeht (siehe Kapitel 2).

Im letzten Jahr erschien eine größere Vergleichsstudie vom renommierten Karolinska-Institut in Stockholm. Diese zeigte, dass Rituximab in der Behandlung der schubförmigen, wiederkehrenden Verlaufsform der oben bereits vorgestellten Substanz Dimethylfumarat überlegen ist (Svenningsson et al. 2022). Die Studie wurde daraufhin als mögliche Grundlage für eine Arzneimittelzulassung diskutiert, die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler gemeinsam mit Ärztinnen und Ärzten beantragen könnten (Aerzteblatt.de 2022). Ob dies geschieht und wenn ja, durch wen, bleibt abzuwarten.

Dass die Industrie, allen voran die Firma Roche, wenig Interesse an einer Zulassung von Rituximab zur Behandlung von MS haben dürfte, liegt mutmaßlich neben dem abgelaufenen Patentschutz und verfügbaren Biosimilars an dem Wirkstoff Ocrelizumab, einer Weiterentwicklung von Rituximab. Ocrelizumab ist ein Antikörper, der dieselbe Struktur auf den weißen Blutkörperchen wie Rituximab ansteuert. Der genaue Wirkmechanismus bei MS ist noch nicht gänzlich geklärt. Ursprünglich wurde Ocrelizumab gemeinsam von den Konzernen Roche und Biogen für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis untersucht; die weitere klinische Forschung wurde aufgrund ungünstigem Nutzen-Risiko-Profil jedoch eingestellt (Biogen 2010b). Die Zusammenarbeit für die Entwicklung des Antikörpers in der MS-Therapie hingegen wurde intensiviert, nicht zuletzt aufgrund der Erkenntnisse aus den Rituximab-Studien (Biogen 2010a).

Anfang 2018 brachte Roche Ocrelizumab unter dem Namen Ocrevus® auf den Markt. Es ist die erste zugelassene Immuntherapie zur Behandlung der allmählich fortschreitenden MS-Form, sodass Ocrevus® im Vergleich zu Rituximab „In Label“ eingesetzt werden kann. Im Jahr 2019 kam es in Deutschland zu einem deutlichen Anstieg an Ocrevus®-Verordnungen, *„[…] was einerseits mit der relativ neuen Zulassung und der zunehmenden Erfahrung der Therapeuten zusammenhängt, aber auch mit positiven Erfahrungen mit anderen Anti-CD20-Antikörpern wie Rituximab.“* (Schwabe et al. 2020).

Zum Zeitpunkt der Markteinführung von Ocrevus® betrugen die Therapiekosten des marktexklusiven Arzneimittels pro Jahr mit 33.000 Euro das 11-Fache von Rituximab, was medial Beachtung fand (Müller 2018).

Welcher Antikörper ist vorteilhafter? Inwieweit sich die beiden Antikörper in der Behandlung der MS ungeachtet einer Zulassung schlussendlich voneinander unterscheiden, kann aufgrund fehlender direkter Vergleichsstudien noch nicht beurteilt werden. Der G-BA entschied, dass es für Ocrelizumab gegenüber einer Vergleichsbehandlung je nach Erkrankungsform und vorherigem Therapieverlauf mindestens Anhaltspunkte für einen geringen Zusatznutzen gibt (G-BA 2018). Zu beachten ist: Aufgrund fehlender Zulassung zur Behandlung der MS kann für Rituximab rein formal kein Zusatznutzen-Bewertungsverfahren durchgeführt werden.

Im Jahr 2019 ergaben sich aus den verordneten Tagesdosen Nettokosten in Höhe von knapp 170 Millionen Euro, im Jahr 2020 von knapp 180 Millionen Euro (Schwabe et al. 2020, Ludwig et al. 2021). Eine Zulassung von Rituximab könnte möglicherweise zu einer Kostensenkung beitragen (Aerzteblatt.de 2022) (vergleiche dazu Kapitel 4).

3.3 „Alter Wein in neuen Schläuchen“ – Marktrücknahme und Zulassung in neuer Indikation

Gerade bei hochpreisigen Arzneimitteln kommt es in den letzten Jahren vor, dass das Anwendungsgebiet gänzlich geändert wird. Im Folgenden werden die Antikörper Alemtuzumab und Ofatumumab betrachtet, bei denen dies der Fall ist: Beide Wirkstoffe waren in der Vergangenheit für die Behandlung von Blutkrebsformen zugelassen, mittlerweile jedoch ausschließlich zur Behandlung der MS.

3.3.1 Der eine macht´s vor…

Der Wirkstoff Alemtuzumab wird seit 1991 in klinischen Studien an MS-Erkrankten erforscht (AMB 2012). Da sich jedoch in der Krebstherapie schnellere und sichtbarere Erfolge einstellten, brachte die Sanofi-Tochter Genzyme den Wirkstoff als MabCampath® zunächst zur Behandlung einer bestimmten Blutkrebsform auf den Markt, die Forschung zum Einsatz in der MS-Therapie wurde jedoch weiterverfolgt (DAZ 2013). Im Jahr 2012 beantragte Genzyme die Rücknahme der Zulassung des Antikörper-Präparates durch die europäische Arzneimittelbehörde – aus wirtschaftlichen Gründen (EMA 2012). Eine Vermarktung war somit nicht mehr möglich. Im Jahr darauf kam Alemtuzumab als Lemtrada® zur Behandlung der hochaktiven, schubförmig verlaufenden Form der MS zurück in den Handel.

Die wirtschaftlichen Erwägungen von Genzyme hinsichtlich der Marktrücknahme und Wiederzulassung dürften mitunter damit begründet sein, dass die MS im Vergleich zur selteneren Blutkrebs-

form eine größere Absatzchance für den Wirkstoff bot und bei Neueinführung ein höherer Preis angesetzt werden konnte. Jedoch sollte nach Aussagen von Genzyme mit dieser Maßnahme der Off Label-Gebrauch des Präparates in der MS-Therapie unterbunden werden (AkdÄ 2012; AMB 2012).

Wie sah die weitere Versorgung von Krebserkrankten aus, die auf MabCampath® angewiesen waren? Darf man diesen aus wirtschaftlichen Gründen (aufgrund einer fehlenden Zulassung) ein wirksames Arzneimittel vorenthalten ohne Behandlungsalternativen zu bieten? Vor allem für eine kleine Gruppe von Erkrankten mit einer aggressiven Form des Blutkrebses ist Alemtuzumab besonders gut wirksam, sodass durch das Fehlen von MabCampath® die Behandlung unnötig erschwert wurde (AkdÄ 2012). Genzyme versicherte bei Antrag auf Marktrücknahme, dass Erkrankte über spezielle Patientenprogramme weiter versorgt würden (EMA 2012), was jedoch als aufwen-

dig und mit offenen Haftungsfragen ablehnend kommentiert wurde (AkdÄ 2012).

Die Marktrücknahme aus kommerziellen Gründen wurde in der Fach- und Tagespresse wiederholt als inakzeptabel und Preistreiberei kritisiert. So schrieb die Süddeutsche Zeitung *„Wir haben da ein Krebsmittel auf dem Markt, das sich in Zukunft als Arznei gegen Multiple Sklerose wahrscheinlich viel teurer verkaufen lässt."* (Bartens 2012). Dabei galt die Blutkrebstherapie mit Kosten von 23.000 Euro für einen mehrwöchigen Behandlungszyklus bereits als profitabel; die Anwendung bei MS hingegen als noch profitabler (AMB 2013). So betrug der Preis bei Einführung als MS-Arzneimittel mit 888 Euro pro Milligramm Wirkstoff das 42-Fache seines Vorgängerpräparates in der Krebsbehandlung (21 Euro pro Milligramm). Sanofi wurde vorgeworfen, ein neues Hochpreisniveau für MS-Arzneimittel etablieren zu wollen, an welchem sich nachfolgend auch andere europäische Länder orientieren würden (a-t 2013; AMB 2013).

Genzyme argumentierte, dass im Vergleich zu einer bisherigen MS-Standardtherapie in Summe weniger Kosten entstünden und ein Vergleich auf Milligramm-Ebene wegen unterschiedlicher Dosierung nicht gemacht werden könne. Ebenso wurde hinsichtlich der Bepreisung eine mögliche Innovationsblockade erwähnt, *„[…] wenn sich Unternehmen nicht mehr an alte Substanzen für neue Indikationen wagten […]"* (DAZ 2013).

Auch wenn Alemtuzumab mittlerweile an Stellenwert verloren hat, dürfte sich der Zulassungswechsel gelohnt haben. Im Jahr 2010 betrug der Umsatz von MabCampath® hierzulande eine halbe Million Euro, von Lemtrada® im Jahr 2014, dem Jahr nach der Wiedereinführung, 5,6 Millionen Euro (Schwabe et al. 2015; Schwabe et al. 2011).

3.3.2 …der andere macht´s nach

Wer hat´s erfunden? Diesmal waren das nicht die Schweizer, denn der Novartis-Konzern folgte lediglich dem Beispiel von Sanofi/Genzyme. 2010 wurde der Wirkstoff Ofatumumab unter dem Handelsnamen Arzerra® vom Konzern GlaxoSmithKline (GSK) zur Behandlung einer Blutkrebsform zugelassen. Die Anwendung erfolgte über die Vene. Ofatumumab ist ein Antikörper, dessen Wirkmechanismus mit dem von Rituximab und Ocrelizumab vergleichbar ist. Im Jahr 2015 kaufte Novartis die Krebssparte von GSK inklusive Arzerra® auf (Novartis 2015a). Zudem sicherte sich Novartis die Rechte von GSK, Ofatumumab als MS-Arzneimittel weiterentwickeln zu dürfen, nachdem GSK hierzu bereits erste klinische Untersuchungen durchgeführt hatte (Novartis 2015b; Sorensen et al. 2014). Denn man wusste zu diesem Zeitpunkt bereits von Rituximab, dass diese Art von Antikörpern bei der Behandlung von MS wirksam ist.

Aufgrund starker Konkurrenz und geringem Marktanteil in der Blutkrebstherapie nahm Novartis Arzerra® aus dem Handel und ließ sich analog zu Sanofi/Genzyme 2019 aus kommerziellen Gründen gar auf eigenen Wunsch die Zulassung entziehen (EMA 2019; Weintraub 2019). Im Herbst 2021 kam Ofatumumab unter dem Handelsnamen Kesimpta® zur Behandlung der schubförmig verlaufenden MS bei Erwachsenen zurück auf den Markt. Mit einer im Vergleich zu Rituximab oder Ocrelizumab anderen Darreichungsform: Kesimpta® ist eine Fertigspritze, mit welcher der Wirkstoff unter die Haut injiziert wird. Ofatumumab verringerte in den Zulassungsstudien die Anzahl der MS-Schübe besser als Teriflunomid (EMA 2023). Ob hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit ein Unterschied im Vergleich zu den anderen MS-Antikörpern besteht, ist bisher noch nicht belegt.

Während der Preis von Ofatumumab als Arzerra® bei 3,20 Euro pro Milligramm Antikörper lag, kostete bei Wiedereinführung als Kesimpta® ein Milligramm in etwa 75 Euro, eine Preiserhöhung um das circa 23-Fache (Glaeske 2021). Beiden genannten Beispielen, Alemtuzumab und Ofatumumab, ist gemeinsam, dass der Wirkstoff jeweils nicht neu ist und bereits vor Inkrafttreten des AMNOG (siehe Kapitel 2) auf dem Markt war, wenn auch zur Behandlung einer gänzlich anderen Erkrankung. Eine Bewertung des Zusatznutzens inklusive Preisfindung für die Erstattung des neuen Medikaments erfolgte daher nicht mehr.

3.4 „Supersize it“ – Ungeeignete Packungsgrößen als Profitmodell

Eine andere Strategie, die zu überdurchschnittlichem Profit führen dürfte, betrifft die Packungsgrößen von Arzneimitteln. In der Regel werden Arzneimittel je nach Anwendungszweck und voraussichtlicher Therapiedauer in unterschiedlichen Packungsgrößen angeboten. So gibt es Kopfschmerztabletten vor allem in kleinen Größen, die nur bei Bedarf und kurzfristig eingenommen werden, während Arzneimittel, die längerfristig oder gar dauerhaft benötigt werden, entsprechend in größeren Packungen erhältlich sind, zum Beispiel Blutdrucktabletten mit 100 Tabletten pro Packung.

Leider ist es kein Einzelfall, dass Firmen immer wieder ungeeignete Packungsgrößen anbieten. So war zum Beispiel das Krebsmedikament Polivy® des Konzerns Roche bei Markteinführung nur in einer Packungsgröße verfügbar. Das Orphan Drug beinhaltet den Antikörper Polatuzumab Vedotin und wird in Kombination

mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung einer Lymphkrebsform angewendet, wenn eine Stammzelltransplantation nicht in Frage kommt. Polivy® wird als Infusion über eine Vene verabreicht. Die Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht. Das bedeutet, dass Krebserkrankte individuell unterschiedlich viel von Polivy® benötigen. Bei Markteinführung enthielt eine Flasche jedoch eine bestimmte Menge an Wirkstoff, die nicht jedes übliche Körpergewicht abdeckte. Ab einem Körpergewicht von circa 80 kg werden zur Behandlung zwei Packungen erforderlich, wobei von der zweiten Flasche zumeist ein Großteil übrigbleibt. Dieser Rest darf jedoch nicht mehr zu einem späteren Zeitpunkt wiederverwendet werden. Es fallen also nicht nur unnötiger Abfall, sondern vor allem erhebliche Kosten an. Zu Beginn kostete die einzig verfügbare Packungsgröße etwas über 12.300 Euro pro Packung (Stadler 2020). Die Notwendigkeit einer zweiten Ampulle führt somit zu enormen Therapiekosten. Zumal die Krankenkassen nicht allein den verwendeten Wirkstoff, sondern ebenso den nicht benötigten Rest finanzieren müssen. Umgekehrt bedeutet für Roche der Anbruch der zweiten Flasche mehr Umsatz.

„Mit unpassenden Packungsgrößen Kasse machen: das Beispiel Polivy“ wurde daraufhin in der Fachpresse getitelt, und von „Abzocke“ gesprochen (Stadler 2020). In einer Stellungnahme habe der Konzern darauf erklärt, eine weitere, kleinere Handelsform einführen zu wollen, um Zusatzkosten für die Krankenkassen und somit das Solidarsystem zu vermeiden. Des Weiteren würden Krankenkas-

Die Beispiele in diesem Kapitel für die jeweils vorgestellten Strategien sind keine Einzelfälle. Man darf sich fragen, ob es sich um echte Innovationen handelt oder eher um geringfügige Weiterentwicklungen. Und auch, ob der Preis im Verhältnis zum erforderlichen Aufwand vergleichsweise angemessen gewichtet ist. Es zeigt sich jedenfalls eindrucksvoll, dass seitens der Pharmaindustrie kreative Wege gegangen werden, um den Umsatz ihrer Arzneimittel weiter zu maximieren. Marktstrategien entwickeln sich über den Lauf der Zeit, zumal der Gesetzgeber durchaus die Rahmenbedingungen anpasst. Die hier vorgestellten Beispiele werden sicherlich nicht die letzten Marktstrategien im Gerangel der Pharmafirmen gewesen sein.

sen Teilerstattungen angeboten (Müller 2020). Zu Beginn des Jahres 2021 brachte Roche anschließend eine kleinere Packungsgröße in den Handel, welche größeren Verwurf vermeiden soll.

Da unwirtschaftliche Packungsgrößen in der Vergangenheit immer wieder zu erhöhten Ausgaben geführt haben, sollen sie in Zukunft nicht mehr vergütet werden. Daher hat der Gesetzgeber im GKV-Finanzstabilisierungsgesetz geregelt, dass das Arzneimittel weniger kosten soll, wenn es keine wirtschaftlichen Packungsgrößen gibt. Das ist dann der Fall, wenn mehr als 20 Prozent des Inhalts verworfen werden müssen (§ 130b SGB V).

Literatur

a-t (2022). EVERGREENING: NEUE FUMARSÄUREZUBEREITUNG BEI MULTIPLER SKLEROSE. arznei-telegramm 53(3): 17-19.

a-t (2019). Die Preisfrage - Was darf ein Arzneimittel kosten? arznei-telegramm 50: 105-8.

a-t (2016). INSULIN: EVERGREENING-STRATEGIE UND WELTWEITE VERSORGUNGSDEFIZITE. arznei-telegramm 47(8): 69-70.

a-t (2013). Kurz und bündig - Alemtuzumab (LEMTRADA) gegen Multiple Sklerose 29.000-mal teurer als Gold. arznei-telegramm. https://www.arznei-telegramm.de/html/2013_10/1310407_01.pdf (letzte Aktualisierung am 11.10.2013, Zugriff am 15.02.2023).

a-t (2003). DER 2. VERSUCH: ESCITALOPRAM (CIPRALEX). arznei-telegramm (34): 83-84.

a-t (1999). IMMUNSUPPRESSIVUM LEFLUNOMID (ARAVA) GEGEN RHEUMATOIDE ARTHRITIS. arznei-telegramm (12): 124-125.

a-t (1996). ANTIDEPRESSIVUM CITALOPRAM (CIPRAMIL). arznei-telegramm (11): 106-107.

Aerzteblatt.de (2022). Multiple Sklerose: Rituximab senkt Schubrate in Phase-3-Studie deutlich. https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/136017/Multiple-Sklerose-Rituximab-senkt-Schubrate-in-Phase-3-Studie-deutlich (letzte Aktualisierung am 19.07.2022, Zugriff am 13.02.2023).

AG AMV (2022). Hohes Einsparpotential bei MS-Therapeutika[1]: Gilenya®[2] und Tecfidera®[3] generisch verfügbar. Arbeitsgruppe Arzneimittelvereinbarung, Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe, Verbände der Krankenkassen in Westfalen-Lippe. https://www.kvwl.de/fileadmin/user_upload/pdf/Mitglieder/Verordnung/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/AG_AMV/Gilenya_und_Tecfidera.pdf (letzte Aktualisierung am Dezember 2022, Zugriff am 10.02.2023).

AkdÄ (2012). News 2012-168. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. http://www.akdae.de/Service/Newsletter/Archiv/News/Archiv/2012-168.html (letzte Aktualisierung am 27.08.2012, Zugriff am 15.02.2023).

AMB (2013). Sanofi-Aventis/Genzyme – Profitstreben der Pharmaindustrie zu Lasten der Kranken und des Gesundheitssystems. DER ARZNEIMITTELBRIEF 47(10).

AMB (2012). Marktrücknahme von Alemtuzumab aus kommerziellen Gründen - ein Präzedenzfall. DER ARZNEIMITTELBRIEF 46(09).

Bartens, W (2012). Preistreiberei der Pharmabranche - Wie man ein Medikament drastisch verteuert. Süddeutsche Zeitung. https://www.sueddeutsche.de/gesundheit/preistreiberei-der-pharmabranche-wie-man-ein-medikament-drastisch-verteuert-1.1444186?print=true (letzte Aktualisierung am 18.08.2012, Zugriff am 15.02.2023).

Biogen (2010a). Biogen Idec and Genentech Announce Restructuring of anti-CD20 Collaboration Agreement. https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-idec-and-genentech-announce-restructuring-anti-cd20 (letzte Aktualisierung am 21.10.2010, Zugriff am 14.02.2023).

Biogen (2010b). Roche and Biogen Idec Announce Their Decision to Discontinue the ocrelizumab Clinical Development Programme in Patients with Rheumatoid Arthritis. https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/roche-and-biogen-idec-announce-their-decision-discontinue (letzte Aktualisierung am 19.05.2010, Zugriff am 14.02.2023).

Boulet, P; Garrison, C; ´t Hoen, E (2019). Orphan Medicinal Products in the European Union: Briefing Document. Medicines Law & Policy.https://medicineslawandpolicy.org/wp-content/uploads/2019/06/European-Union-Review-of-Pharma-Incentives-Orphan-Medicinal-Products.pdf (letzte Aktualisierung am 06.2019, Zugriff am 27.02.2023).

BPI (2022). Pharma-Daten 2022. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI).https://www.bpi.de/bibliothek/pharma-daten/downloadversion (Zugriff am 31.01.2023).

Brancati, S; Gozzo, L; Longo, L; Vitale, DC; Drago, F (2021). Rituximab in Multiple Sclerosis: Are We Ready for Regulatory Approval? Front Immunol 12: 661882.

CHMP (2021a). Assessment report - Vumerity - International non-proprietary name: diroximel fumarate - Procedure No. EMEA/H/C/005437/0000. Amsterdam: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

CHMP (2021b). Assessment report - Tysabri - International non-proprietary name: natalizumab - Procedure No. EMEA/H/C/000603/X/0116. Amsterdam: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

DAZ (2013). Der Fall Alemtuzumab - Was ist ein fairer Preis für einen bekannten Wirkstoff in neuer Indikation? Deutsche Apotheker Zeitung (42): 16.

DGN (2021). Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie. AWMF-Registernummer: 030/050. Deutsche Gesellschaft für Neurologie.

Diener, HC (2018). Einsatz von Rituximab zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose. Arzneimitteltherapie 36(5): 185.

Dwivedi, G; Hallihosur, S; Rangan, L (2010). Evergreening: A deceptive device in patent rights. Technology in Society 32(4): 324-330.

EMA (2023) Kesimpta. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kesimpta (letzte Aktualisierung am 31.03.2023, Zugriff am 16.02.2023)

EMA (2022). Glivec. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/glivec (letzte Aktualisierung am 05.04.2022, Zugriff am 13.02.2023).

EMA (2019). Public statement- Arzerra- Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-arzerra-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf (letzte Aktualisierung am 28.02.2019, Zugriff am 16.02.2023).

EMA (2012). Public statement- MabCampath (alemtuzumab)- Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-mabcampath-alemtuzumab-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf (letzte Aktualisierung am 14.08.2012, Zugriff am 15.02.2023).

EuGH (2023). Gerichtshof der Europäischen Union. https://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=271334&pageIndex=0&doclang=DE&mode=req&dir=&occ=first&part=1 (letzte Aktualisierung am 16.03.2023, Zugriff am 27.03.2023).

Europäische Kommission (2020). Antitrust: Commission fines Teva and Cephalon €60.5 million for delaying entry of cheaper generic medicine. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_20_2220 (letzte Aktualisierung am 26.11.2020, Zugriff am 01.02.2023).

Europäische Kommission (2019). Bericht der Kommission an den Rat und das Europäische Parlament - Durchsetzung des Wettbewerbsrechts im Arzneimittelsektor (2009-2017) - Europäische Wettbewerbsbehörden arbeiten zusammen für erschwingliche und innovative Arzneimittel. https://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/report2019/report_de.pdf (letzte Aktualisierung am 28.01.2019, Zugriff am 01.02.2023).

Europäische Kommission (2018). Study on the economic impact of supplementary protection certificates, pharmaceutical incentives and rewards in Europe : final report. Publications Office of the European Union. https://data.europa.eu/doi/10.2873/886648 (letzte Aktualisierung am 11.09.2018, Zugriff am 02.02.2023).

Europäische Kommission (2013). Antitrust: Commission fines Lundbeck and other pharma companies for delaying market entry of generic medicines. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_13_563 (letzte Aktualisierung am 19.06.2013, Zugriff am 08.02.2023).

Fachinformation Tysabri (2022). Tysabri 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Tysabri 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Natalizumab). Biogen Netherlands B.V. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tysabri (letzte Aktualisierung am 08.03.2022).

Faissner, S (2021). ZWEITGENERATION-FUMARAT: DIROXIMELFUMARAT FÜR DIE MULTIPLE SKLEROSE THERAPIE ZUGELASSEN. Deutsche Mutiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. https://www.dmsg.de/news/detailansicht/zweitgeneration-fumarat-diroximelfumarat-fuer-die-multiple-sklerose-therapie-zugelassen (letzte Aktualisierung am 02.12.2021, Zugriff am 07.02.2023).

Feldges, D (2020). Im Geschäft mit Medikamenten gegen multiple Sklerose rangeln Pharmafirmen wie in fast keinem anderen Therapiegebiet. Neue Zürcher Zeitung. https://www.nzz.ch/wirtschaft/multiple-sklerose-novartis-und-roche-liefern-sich-wettrennen-ld.1575632 (letzte Aktualisierung am 10.09.2020, Zugriff am 09.02.2023).

Feldman, R (2022). Understanding ‚Evergreening': Making Minor Modifications Of Existing Medications To Extend Protections. Health Aff (Millwood). 41(6): 801-804.

Feldman, R (2018). May your drug price be evergreen. J Law Biosci 5(3): 590-647.

G-BA (2021). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Imatinib, Gruppe 1, in Stufe 1. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss.

G-BA (2018). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ocrelizumab. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss.

G-BA (2014). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V- Dimethylfumarat. Berlin Gemeinsamer Bundesausschuss.

GaBI Journal Editor (2020). Top developments in biosimilars during 2019. http://gabi-journal.net/top-developments-in-biosimilars-during-2019.html (letzte Aktualisierung am 25.02.2020, Zugriff am 09.02.2023).

GaBI online (2015). Sanofi launches authorized leflunomide generic in US. Generics and Biosimilars Initiative. https://gabionline.net/generics/news/Sanofi-launches-authorized-leflunomide-generic-in-US (Zugriff am 08.02.2023).

Glaeske, G (2021). Innovationsreport 2021. Bremen: Universität Bremen, SOCIUM.

Gunn, H; DeJong, KJ (2022). Biogen Seeks a Preliminary Injunction in Natalizumab BPCIA Case Against Sandoz. https://www.goodwinlaw.com/en/insights/blogs/2022/10/biogen-seeks-a-preliminary-injunction-in-natalizumab-bpcia-case-against-sandoz (letzte Aktualisierung am 27.10.2022, Zugriff am 09.02.2023).

Hawker, K; O'Connor, P; Freedman, MS; Calabresi, PA; Antel, J; Simon, J; Hauser, S; Waubant, E; Vollmer, T; Panitch, H; Zhang, J; Chin, P; Smith, CH; Olympus trial group (2009). Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. Ann Neurol 66(4): 460-71.

Höhn, M (2022). Krebsimmuntherapie - Merck & Co. will Patent auf Keytruda als subkutane Formulierung. Pharmazeutische Zeitung. https://www.pharmazeutische-zeitung.de/merck-co-will-patent-auf-keytruda-als-subkutane-formulierung-137275/ (letzte Aktualisierung am 12.12.2022, Zugriff am 22.03.2023).

Ludwig, W-D; Mühlbauer, B; Seifert, R (2021). Arzneiverordnungs-Report 2021. Berlin: Springer-Verlag GmbH.

Klos, M (2023). Novartis and Freshfields win PIs against eight generics companies in fingolimod battle. Juve Patent. https://www.juve-patent.com/cases/novartis-and-freshfields-win-pis-against-eight-generics-companies-in-fingolimod-battle/ (letzte Aktualisierung am 31.01.2023, Zugriff am 10.02.2023).

Kramer, J; Wiendl, H (2022). What Have Failed, Interrupted, and Withdrawn Antibody Therapies in Multiple Sclerosis Taught Us? Neurotherapeutics 19(3): 785-807.

Mehr, S (2022). The Interesting Scenario for a Tysabri® Biosimilar for Multiple Sclerosis. https://biosimilarsrr.com/2022/02/02/the-interesting-scenario-for-a-tysabri-biosimilar-for-multiple-sclerosis/ (letzte Aktualisierung am 02.02.2022, Zugriff am 09.02.2023).

Mitteilung Biogen (2023). Vermarktungsschutz von Tecfidera (Schreiben vom 23.03.2023).

Müller, C (2020). Stellungnahme - Polivy: Roche plant kleinere Packungen und bietet Teilerstattungen. DAZ.online. https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2020/03/06/polivy-roche-bietet-teilerstattungen-an/chapter:2 (letzte Aktualisierung am 06.03.2020, Zugriff am 16.02.2023).

Müller, C (2018). Kontraste stellt Roche wegen Ocrevus an den Pranger. DAZ.online. https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2018/02/08/kontraste-stellt-roche-an-den-pranger/chapter:2 (letzte Aktualisierung am 08.02.2018, Zugriff am 14.02.2023).

N.N. (2023a). Citalopram. Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/Citalopram (Zugriff am 08.02.2023).

N.N. (2023b). Diroximel fumarate (VUMERITY) in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prescrire International 32(245): 43-44.

N.N. (2011). Nicht besser, aber teurer. GutePillenSchlechtePillen (02): 11.

Novartis (2022). Applications for proposed first-of-a-kind multiple sclerosis biosimilar natalizumab accepted by US FDA and EMA. https://www.novartis.com/news/media-releases/applications-proposed-first-kind-multiple-sclerosis-biosimilar-natalizumab-accepted-us-fda-and-ema (letzte Aktualisierung am 25.07.2022, Zugriff am 09.02.2023).

Novartis (2015a). Novartis gibt Abschluss von Transaktionen mit GSK bekannt. Novartis. https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-gibt-abschluss-von-transaktionen-mit-gsk-bekannt (letzte Aktualisierung am 02.03.2015, Zugriff am 16.02.2023).

Novartis (2015b). Novartis acquires all remaining rights to GSK's Ofatumumab to develop treatments for MS and other autoimmune indications. Novartis. https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-acquires-all-remaining-rights-gsks-ofatumumab-develop-treatments-ms-and-other-autoimmune-indications (letzte Aktualisierung am 21.08.2015, Zugriff am 16.02.2023).

Paul, F; Berthele, A (2022). Arzneimittelversorgung bei Multipler Sklerose. In: Arzneimittel-Kompass 2022. Schröder H.; Thürmann P.; Telschow, C; Schröder M.; Busse, R (Eds.). Berlin: Springer: 139-160.

Sanofi. Historie. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. https://www.sanofi.de/de/sanofi-in-deutschland/historie (Zugriff am 08.02.2023).

Schwabe, U; Ludwig, W-D (2020). Arzneiverordnungs-Report 2020. Berlin: Springer-Verlag GmbH.

Schwabe, U; Paffrath, D (2015). Arzneiverordnungs-Report 2015. Berlin Heidelberg: Springer Verlag.

Schwabe, U; Paffrath, D (2014). Arzneiverordnungs-Report 2014. Berlin Heidelberg: Springer Verlag

Schwabe, U; Paffrath, D (2011). Arzneiverordnungs-Report 2011. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.

Schwabe, U; Paffrath, D; Ludwig, W-D; Klauber, J (2019). Arzneiverordnungs-Report 2019. Berlin: Springer-Verlag GmbH.

Song, CH; Han, JW (2016). Patent cliff and strategic switch: exploring strategic design possibilities in the pharmaceutical industry. Springerplus 5(1): 692.

Sorensen, PS; Lisby, S; Grove, R; Derosier, F; Shackelford, S; Havrdova, E; Drulovic, J; Filippi, M (2014). Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. Neurology 82(7): 573-81.

Stadler, FD (2020). Mit unpassenden Packungsgrößen Kasse machen: das Beispiel Polivy. https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2020/03/04/mit-unpassenden-packungsgroessen-kasse-machen-das-beispiel-polivy (letzte Aktualisierung am 06.03.2020, Zugriff am 31.01.2023).

Steutel, H (2021). Hochpreisige Arzneimittel: Mehr Perspektive als Herausforderung - Anmerkungen zu Preisen, Gewinnen und Fortschritten in der Arzneimitteltherapie. In: Arzneimittel-Kompass 2021. Schröder H.; Thürmann P.; Telschow, C; Schröder M.; Busse, R (Eds.). Berlin: Springer: 209-223.

Sucker-Sket, K (2016). Kassen müssen Orphan Drugs nicht fürchten. Deutsche Apotheker Zeitung - DAZ.online. https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/02/12/kassen-mussen-orphan-drugs-nicht-furchten (letzte Aktualisierung am 12.02.2016, Zugriff am 13.02.2023).

Svenningsson, A; Frisell, T; Burman, J; Salzer, J; Fink, K; Hallberg, S; Hambraeus, J; Axelsson, M; Nimer, FA; Sundstrom, P; Gunnarsson, M; Johansson, R; Mellergard, J; Rosenstein, I; Ayad, A; Sjoblom, I; Risedal, A; de Flon, P; Gilland, E; Lindeberg, J; Shawket, F; Piehl, F; Lycke, J (2022). Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a rater-blinded, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Neurol 21(8): 693-703.

Svensson, S; Mansfield, PR (2004). Escitalopram: Superior to Citalopram or a Chiral Chimera? Psychother Psychosom 73(1): 10-6.

vfa (2015). Nur Medikamente gegen seltene Krankheiten erhalten den Orphan-Drug-Status. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. https://www.vfa.de/de/wirtschaftpolitik/orphanisierung.html (letzte Aktualisierung am 09.09.2015, Zugriff am 13.02.2023).

Weintraub, A (2019). Novartis‘ repurposed cancer drug Arzerra outpaces Sanofi‘s Aubagio in multiple sclerosis trial. FiercePharma. https://www.fiercepharma.com/pharma/novartis-repurposed-cancer-drug-arzerra-outpaces-sanofi-s-aubagio-multiple-sclerosis-trial (letzte Aktualisierung am 30.08.2019, Zugriff am 16.02.2023).

Wray, S; Then Bergh, F; Wundes, A; Arnold, DL; Drulovic, J; Jasinska, E; Bowen, JD; Negroski, D; Naismith, RT; Hunter, SF; Gudesblatt, M; Chen, H; Lyons, J; Shankar, SL; Kapadia, S; Mendoza, JP; Singer, BA (2022). Efficacy and Safety Outcomes with Diroximel Fumarate After Switching from Prior Therapies or Continuing on DRF: Results from the Phase 3 EVOLVE-MS-1 Study. Adv Ther 39(4): 1810-1831.

4 Kleiner Aufwand, großer Ertrag

... über die Möglichkeiten, Gewinne zu steigern – am Beispiel der Multiplen Sklerose

4.1 Krankheitsbild Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste neurologische Erkrankung im jungen Erwachsenenalter (Kip et al. 2016). Die Erkrankung tritt erstmals überwiegend zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auf und ist durch verschiedene (multiple) Entzündungsherde im zentralen Nervensystem (ZNS) gekennzeichnet, die zu einer Zerstörung von Nervenzellfasern führen (Kip et al. 2016). Es wird angenommen, dass autoreaktive B- und T-Lymphozyten (weiße Blutkörperchen, die für die Immunabwehr wichtig sind), die durch eine gestörte Blut-Hirn-Schranke in das ZNS einwandern, an der Krankheitsentstehung (Pathogenese) beteiligt sind (Lassmann 2018). Wegen der verschiedenen lokalisierten Entzündungsherde ist die MS durch sehr unterschiedliche Symptome gekennzeichnet und wird aufgrund des variablen Krankheitsverlaufs auch als „Erkrankung mit den tausend Gesichtern“ bezeichnet (Flachenecker et al. 2018). Zu den Symptomen zählen unter anderem Blasenentleerungsstörungen, Einschränkungen der Mobilität (Gehstörungen), Depressionen, Sprachstörungen und Fatigue (abnorme Erschöpfbarkeit) (Crayton et al. 2006). Während in den Frühphasen der Erkran-

kung die nervenzellenbetreffenden (neuronalen) Schädigungen noch ausgeglichen werden können, ist der weitere Erkrankungsverlauf mit irreversiblen neuronalen Verlusten verbunden, die zu bleibenden Behinderungen führen. Die Diagnosestellung erfolgt anhand der McDonald-Kriterien und stützt sich nach Ausschluss alternativer Diagnosen vorwiegend auf die Magnetresonanztomographie(MRT)-Technik (Aktas et al. 2018). Es werden diagnostisch und therapeutisch schubförmige und zunehmend schwere (progrediente) Verlaufsformen der MS unterschieden (Lublin et al. 2014). Etwa 85 Prozent der MS-Erkrankten erfahren zu Beginn einen schubförmig-remittierenden (zeitweilig aussetzenden) Verlauf (englisch für: relapsing remitting MS, RRMS) (Sospedra et al. 2016). Die Hälfte der RRMS-Patienten und -Patientinnen entwickeln nach 10 Jahren eine sekundär progrediente MS (englisch für: secondary progressive MS, SPMS) (Trojano et al. 2003). Bei circa 15 Prozent der MS-Patienten und -Patientinnen beginnt die Erkrankung progredient (englisch für: primary progressive MS, PPMS) (Sospedra et al. 2016). Progrediente Verlaufsformen haben eine deutlich schlechtere Prognose als schubförmige MS-Formen.

In Deutschland wird derzeit von mindestens 280.000 MS-Patienten und -Patientinnen ausgegangen, wobei Frauen von der Erkrankung häufiger betroffen sind. In den letzten Jahrzehnten ist weltweit eine Zunahme der Betroffenen zu beobachten (Walton et al. 2020). Dies wird unter anderem auf eine erleichterte Diagnosestellung durch die Überarbeitung der Diagnosekriterien sowie eine gestiegene Lebenserwartung der MS-Erkrankten zurückgeführt (Koch-Henriksen et al. 2017; Kingwell et al. 2013).

4.2 Geschichte der MS-Therapie

Im Altertum verwendeten Ärzte noch Silber, Arsen und Quecksilber zu Behandlungsversuchen bei MS. Dazu kam beispielsweise eine Quecksilberschmierkur zur Anwendung, bei der für circa sechs Wochen täglich 3 bis 5 g Quecksilber in eine von sechs verschiedenen Hautpartien einmassiert wurden. Allerdings blieben über Jahrzehnte chronische Quecksilbervergiftungen unbeobachtet (Schmidt et al. 2018).

Entscheidende Fortschritte bei der Beschreibung und Abgrenzung der MS wurden erst im 19. Jahrhundert gemacht, als mehrere Wissenschaftler begannen, die Erkrankung MS zu erforschen. Der Pariser Neurologe und Psychiater Jean-Martin Charcot gilt durch seine genauen und umfassenden Beschreibungen heute als eine der wichtigsten Persönlichkeiten der MS-Forschung. Ende der 1960er Jahre lagen erste wesentliche Daten zur

Krankheitsentstehung der MS vor. Auf deren Basis wurde die Immuntherapie, die heutzutage angewendet wird, entwickelt (Schmidt et al. 2018). Die Immuntherapeutika wirken sich zwar positiv auf den Krankheitsverlauf aus, eine Heilung ist jedoch bis heute noch nicht möglich. In den 1990er Jahren wurden Interferon-beta (IFN-β)-Präparate als erste Basistherapeutika der schubförmigen MS zugelassen, die subkutan (s. c.) oder intramuskulär (i. m.) appliziert werden. Bis heute spielen sie eine Rolle in der MS-Therapie, genauso wie der 2003 zugelassene Wirkstoff Glatirameracetat (Seifert et al. 2021). Weitere Fortschritte in der MS-Therapie wurden unter anderem 2011 durch die Zulassung von Fingolimod als erstes oral (über den Mund) einzunehmendes Arzneimittel für die Eskalationstherapie der RRMS bei Erwachsenen erreicht. Als erste offiziell zugelassene Therapieoption der Verlaufsform PPMS wurde 2018 der Anti-CD20-Antikörper Ocrelizumab (Ocrevus®) zugelassen. Ocrelizumab wird im Hinblick auf wesentliche pharmakologische Eigenschaften in der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) allerdings als „quasi identisch" zur Vorläufersubstanz Rituximab eingestuft (DGN 2021), die zur Behandlung der MS in Deutschland lediglich im Rahmen einer Off Label-Anwendung eingesetzt werden kann (siehe Kapitel 2). Weil Rituximab und Ocrelizumab pharmakologisch sehr ähnlich sind und eine vergleichbare Wirksamkeit aufweisen, Rituximab jedoch zu geringen Therapiekosten führt, empfiehlt die DGN-Leitlinie den Off Label-Einsatz von Rituximab.

Das therapeutische Repertoire hat sich in den letzten Jahren noch deutlich erweitert; insbesondere durch Antikörper und orale Präparate, die eine differenzierte MS-Therapie ermöglichen (siehe Abbildung 4).

Gut zu wissen – S2k-Leitlinie zur Therapie der Multiplen Sklerose
Die Neufassung der DGN-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS aus dem Jahr 2021 stuft die Arzneimittel zur Therapie der RRMS auf Basis ihrer relativen Reduktion (Senkung) der Schubrate im Vergleich zu einem Placebo (Arzneimittel, das keinen Wirkstoff enthält) in drei Wirksamkeitskategorien ein (DGN 2021):

- Kategorie 1: Reduktion um 30 – 50 Prozent
- Kategorie 2: Reduktion um 50 – 60 Prozent
- Kategorie 3: Reduktion um > 60 Prozent

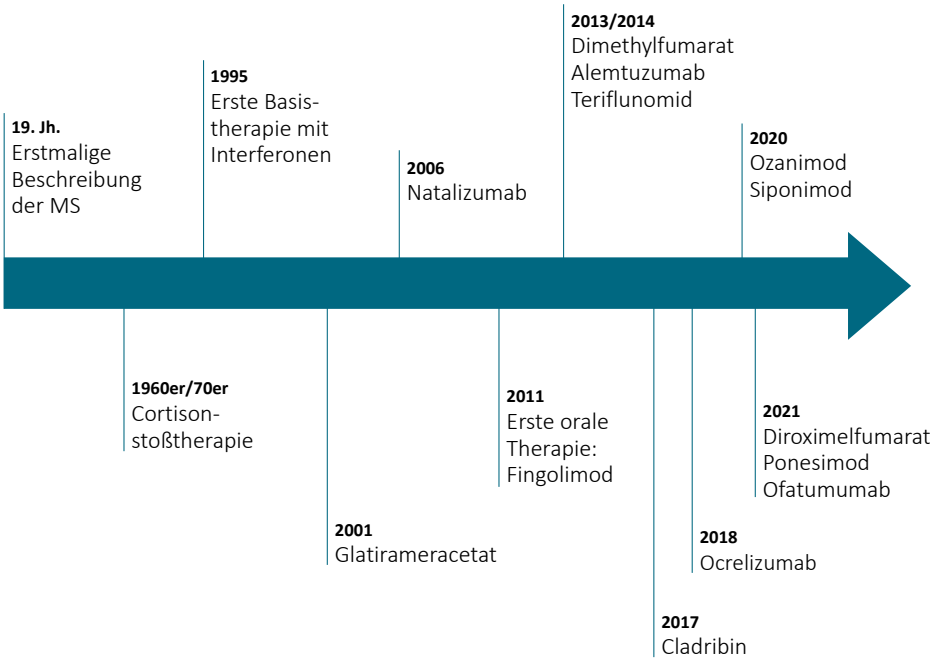


Abbildung 4
Zeitstrahl zu MS-Immuntherapeutika nach dem Jahr der Zulassung (Thompson et al. 2018)

Das erst seit kurzem auf dem Markt befindliche Diroximelfumarat gilt als Weiterentwicklung von Dimethylfumarat. Der Wirksamkeitsnachweis von Diroximelfumarat bezieht sich jedoch auf Zulassungsstudien von Dimethylfumarat – es liegen keine eigenständigen Nachweise vor (Paul et al. 2022).

Schwerpunkt der Indikationsgebiete von den zur MS-Immuntherapie zugelassenen Arzneimitteln der letzten 20 Jahre bei MS sind insbesondere die schubförmigen Verlaufsformen wie die RRMS. Diese werden anhand der relativen Schubratenreduktion in der aktuellen S2k-Leitlinie der DGN innerhalb von drei Wirksamkeitskategorien differenziert (DGN 2021). Allein für die RRMS gibt es mittlerweile 18 zugelassene Behandlungsoptionen. Im Gegensatz dazu besteht weiterhin ein großer Bedarf an Arznei-

mitteln, die zur Behandlung progredienter Verlaufsformen ohne überlagerte Schubaktivität (SPMS, PPMS) eingesetzt werden können (Paul et al. 2022).

Weiterhin stellt sich die Frage, ob es sich bei einigen Neuzulassungen der letzten Jahre um echte Arzneimittelinnovationen oder nicht vielmehr um die Wiederverwertung altbekannter Substanzen zur Anwendung bei MS aus kommerziellen Gründen handelt (siehe Kapitel 3). So sind beispielsweise Cladribin (Mavenclad®), Ofatumumab (Kesimpta®) und Alemtuzumab (Lemtrada®) keinesfalls neue Wirkstoffe. Wie bereits in Kapitel 3 beschrieben, wurden alle drei Arzneimittel zunächst bei bestimmten Blutkrebsformen eingesetzt und später unter einem neuen Handelsnamen sowie einer deutlichen Preissteigerung für die MS-Therapie auf den Markt gebracht. Für die Immuntherapeutika Azathioprin, Daclizumab und Mitoxantron hat sich der therapeutische Stellenwert aufgrund von Anwendungsrückstufungen oder Marktrücknahmen mittlerweile reduziert. Azathioprin gilt in der MS-Therapie aufgrund einer unzureichenden Datenlage lediglich als Reservemittel (DGN 2021). Gleiches gilt für den Wirkstoff Mitoxantron, der aufgrund einer dosisabhängigen Kardiotoxizität (Herzschädigung) ebenfalls nur noch als Reservemittel eingestuft wird (DGN 2021; Kingwell et al. 2010). Der Antikörper Daclizumab (Zinbryta®) wurde nach nur eineinhalb Jahren wieder vom Markt genommen, da Fälle schwerwiegender Enzephalitis (Hirnentzündung) und Meningoenzephalitis (Hirnhautentzündung) als Nebenwirkungen während der Therapie von MS-Erkrankten aufgetreten waren (Biogen 2018).

Darüber hinaus wurden für Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat und Fingolimod bereits einige sogenannte Rote-Hand-Briefe verschickt. Hierbei handelt es sich um Informationsbriefe, die vom jeweiligen pharmazeutischen Unternehmen unter anderem bei Auftreten bislang unbekannter Nebenwirkungen an Ärztinnen und Ärzte versendet werden (BfArM 2023). Eine Thematik der Rote-Hand-Briefe der MS-Immuntherapeutika betrifft das seltene, jedoch potenziell lebensbedrohliche Risiko einer Virusinfektion, der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML). Die PML ist symptomatisch durch Sehstörungen, Sprechstörungen und voranschreitende Lähmungen gekennzeichnet (Grebenciucova et al. 2018). Die Behandlung mit Immuntherapeutika ist zum Teil sehr betreuungsintensiv, da einige der Arzneimittel aufgrund potenziell schwerwiegender Risiken der Behandlung eine engmaschige Therapieüberwachung erfordern.

4.3 Die TK im Interview mit Professor Achim Berthele

„Die MS-Therapie ist ambitioniert“

Professor Achim Berthele: leitender Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Neurologie am Klinikum rechts der Isar der TU München.

Herr Professor Berthele, die MS-Behandlung wird oft als komplex dargestellt – wie lautet Ihre Beschreibung?
Für mich passt besser: Die MS-Therapie ist sehr ambitioniert. Diese Beschreibung bildet die Komplexität auch ab – komplex allein klingt aus meiner Sicht jedoch negativ, als sei die Behandlung sehr schwierig. Die Therapie hat in den vergangenen Jahren enorme Fortschritte gemacht, aber es gibt ein paar Prämissen. Zunächst ist MS eine heterogene Erkrankung. Sie wird auch als die Erkrankung der tausend Gesichter bezeichnet. Das ist richtig. Das besonders Herausfordernde ist aus meiner Sicht jedoch nicht, dass die MS sich so verschieden darstellt, sondern dass sehr viele ähnliche Erkrankungen unter der MS subsumiert werden. Lange wusste man zum Beispiel nicht, dass die NMOSD („neuromyelitis optica spectrum disorders“, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen) eine eigenständige Erkrankung ist. Man dachte, es handelt sich um MS. Das hat große Auswirkungen auf die Therapie. Eine weitere Prämisse ist, dass wir MS leider nach wie vor nicht heilen können. Wir müssen sie kontinuierlich über viele Jahre behandeln. Unser Therapieziel ist, die Erkrankung zum Stillstand zu bringen, also zu erreichen, dass der oder die Betroffene keinerlei Zeichen einer Krankheitsaktivität hat, weder Schübe noch eine langsame Verschlechterung der neurologischen Funktionen oder eine Aktivität, die man mit dem Kernspin sichtbar machen kann. Und dieses Ziel ist ambitioniert, aber möglich.

Welche Aspekte sind aus Patientensicht bei der Arzneimittelauswahl wichtig?
Die Wirksamkeit der Therapie steht im Vordergrund. Sie soll außerdem verträglich, langfristig sicher und auch „machbar” sein – damit meinen wir, dass die Therapie über diesen langen Zeitraum mit dem Leben der Menschen vereinbar sein muss. Da gibt es keinen goldenen Weg, das kann individuell sehr unterschiedlich sein.

In den vergangenen Jahren sind viele neue Medikamente auf den Markt gekommen. Was macht für Sie als praktizierenden Neurologen ein innovatives Arzneimittel aus?
Ein Arzneimittel ist vor allem dann innovativ, wenn es einen neuen Wirkmecha-

nismus bedient. Da haben wir auch noch klaren Bedarf. Nicht so sehr zur Beeinflussung der Schubaktivität, aber neue, wirksame Medikamente aus dem Bereich Regeneration, zur Erholung des Nervensystems, sowie zur Beeinflussung der sekundären Progression, also der Verschlechterung der neurologischen Funktion, wären klare Innovationen. Und natürlich war beispielsweise auch die erste Tablette im Vergleich zu den zu spritzenden Therapien eine echte Innovation, weil sie für viele Erkrankte neue Möglichkeiten eröffnet hat. Viele haben sich daraufhin das erste Mal überhaupt behandeln lassen.

Neben diesen großen Innovationen sehen wir gerade in der MS auch viele Weiterentwicklungen, die zwar als Innovationen vermarktet werden, aber doch eher kleinere Innovationen darstellen. Wie sehen Sie das aus ärztlicher Sicht?

Eine veränderte Verträglichkeit kann für sich eine Innovation sein. Die Frage ist, wie nachweisbar diese Verbesserung wirklich ist und für welche Personengruppen sie letztlich gilt. Besonders fraglich ist es, wenn aufgrund solcher vermeintlichen Vorteile Patientinnen und Patienten eine bestehende Therapie wechseln, die sie gut vertragen. Das sollte aus meiner Sicht vermieden werden, weil jeder Therapiewechsel auch ein gewisses Risiko mit sich bringt.

Graduelle Weiterentwicklungen wie längere Anwendungsintervalle oder die Möglichkeit der Selbstapplikation können durch den Einzelnen als innovativ empfunden werden, sie bringen aber nur sehr beschränkt einen Fortschritt hinsichtlich der Therapieoptionen.

Der vorliegende Report zeigt, wie die pharmazeutische Industrie mit vermeintlich wenig Aufwand zu graduellen Weiterentwicklungen kommt, deren Innovationskraft objektiv betrachtet eher gering erscheint. Wie erklären Sie sich diese Häufung in Zusammenhang mit der MS-Therapie?

MS betrifft viele Menschen. Wir gehen in Deutschland aktuell von 280.000 Betroffenen aus. Es sind junge Menschen, die über viele Jahre behandelt werden müssen und die auch, etwas verallgemeinernd ausgedrückt, vor dem Hintergrund eines hohen Leidensdrucks hinter ihrer Therapie stehen. Wir können also von einem großen Markt sprechen. Ein weiterer Faktor ist, dass im Bereich der immunologisch bedingten Erkrankungen erkannt wurde, dass dieselbe Therapie in unterschiedlichen Indikationen genutzt werden kann. Stichwort: Repurposing, also Wiederverwendung von Arzneimitteln. Dahinter steht der Gedanke, dass ein Medikament, das bei der rheumatoiden Arthritis wirkt, auch bei MS wirken könnte. Auch vor diesem Hintergrund hat sich das therapeutische Spektrum stark vergrößert.

Eine besondere Situation besteht rund um das Arzneimittel Rituximab, das zur MS-Behandlung nicht zugelassen ist. Können Sie uns diese kurz erläutern?

Die sogenannten B-Zell-gerichteten Therapien – und dazu zählt Rituximab – sind eigentlich die Innovation der vergangenen 15 Jahre. Zu erkennen, dass das Depletieren von B-Zellen bei dieser Erkrankung eine hochwirksame und auch sichere Therapieoption ist, war aus meiner Sicht ein echter Quantensprung. Insofern ist das Rituximab der Originator innerhalb dieser Therapie. Damit haben wir über viele Jahre Erfahrungen gesammelt und erste kleinere Studien haben dann auch gezeigt, dass diese Therapie bei der schubförmigen MS sehr effektiv ist. Doch dann hat die Industrie keine Zulassung von Rituximab für die Indikation MS angestrebt, sondern auf der Grundlage der Erfahrungen einen neuen Wirkstoff mit einem etwas modifizierten Molekül entwickelt. Man könnte sagen: Die jetzt verfügbaren Wirkstoffe Ocrelizumab und Ofatumumab sind Me Too-Präparate von Rituximab, alles basiert auf diesem Wirkstoff. Dieser Neustart wäre inhaltlich nicht notwendig gewesen. In der Leitlinie zur MS-Behandlung wird diesem Umstand Rechnung getragen, sie empfiehlt weiterhin den Einsatz von Rituximab trotz fehlender Zulassung.

Was bedeutet das für Sie als Arzt in der Versorgung der Patientinnen und Patienten?

Das macht die Therapie an dieser Stelle komplex. Bei der Verordnung von Rituximab stellen sich für Ärztinnen und Ärzte wirtschaftliche Fragen hinsichtlich der Kostenübernahme sowie auch haftungsrechtliche Fragen. Das Risiko halte ich jedoch für überschaubar, weil wir wie beschrieben langjährige Erfahrungen mit Rituximab in dieser Indikation haben. Aber, es bleibt dabei, dass Rituximab für die Indikation MS nicht zugelassen ist, was den Aufklärungsaufwand für Ärztinnen und Ärzte ganz klar erhöht.

Die Wirksamkeit der Therapie steht natürlich an oberster Stelle. Welchen Einfluss hat daneben der Preis der Arzneimittel?

Bei der Solidargemeinschaft ist angekommen, dass Geld auch im Gesundheitssystem endlich ist. Wirtschaftlichkeit spielt deshalb eine große Rolle und dazu gehört, dass bei zwei Medikamenten mit vergleichbarer Wirksamkeit das kostengünstigere nicht das billigere ist, oder andersherum das teurere nicht auf jeden Fall besser sein muss. Dieses Bewusstsein ist meiner Beobachtung nach bei den Behandelnden und bei den Erkrankten viel größer geworden. Und dahinter steht für mich auch ganz klar der Gedanke, dass wir uns zukünftig nur mit diesem Bewusstsein auch weiterhin innovative Arzneimittel leisten können.

4.4 Ökonomische Aspekte

MS-Therapeutika führen mit etwa zwei Milliarden Euro Bruttoausgaben jährlich zu hohen Ausgaben in der GKV, da ein Großteil der Immuntherapeutika derzeit noch unter Patentschutz steht. Im Jahr 2021 entfielen auf die Therapeutika der (in der DGN-Leitlinie aufgeführten) Wirksamkeitskategorie 1 etwa 1,2 Milliarden Euro, auf Arzneimittel der Wirksamkeitskategorie 2 gut 400 Millionen Euro und auf jene der Wirksamkeitskategorie 3 rund 490 Millionen Euro.

Die Jahrestherapiekosten von zugelassenen MS-Immuntherapeutika bewegen sich im März 2023 in einem Bereich zwischen rund 11.000 Euro für eine Behandlung mit Teriflunomid und rund 57.800 Euro für das erste Behandlungsjahr mit Alemtuzumab (TK 2023).

Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung hat für den überwiegenden Anteil der MS-Immuntherapeutika keinen oder nur einen geringen Zusatznutzen ergeben (Paul et al. 2022). Einige MS-Immuntherapeutika wurden bisher nicht einmal einer Bewertung zugeführt. Dies betrifft zum einen die Arzneimittel, die vor der Einführung des AMNOG-Verfahrens auf den Markt kamen (IFN-β-Präparate, Glatirameracetat, Natalizumab), zum anderen die beiden Wirkstoffe Alemtuzumab und Ofatumumab, die nach der Verfahrensordnung des G-BA keine neuen, sondern bekannte Wirkstoffe darstellen, die als solche keiner neuen Bewertung unterzogen wurden (Glaeske 2021; Schwabe et al. 2014).

Viele der beschriebenen Beispiele sind dazu geeignet, Kopfschütteln hervorzurufen, doch welche ökonomische Bedeutung haben diese Strategien für die GKV? Dies betrachten wir im Folgenden am Beispiel der Indikation Multiple Sklerose.

4.4.1 Dimethylfumarat/ Diroximelfumarat

Mit Markteinführung kostete Vumerity® mit dem Wirkstoff Diroximelfumarat gut 13.000 Euro pro Jahr – etwa 1.000 Euro mehr als das engverwandte Tecfidera® (Dimethylfumarat), auf dessen Basis Vumerity® zugelassen wurde (siehe Kapitel 3). Geht man von rund 3.400 GKV-Versicherten aus, die im Jahr 2022 mit Vumerity® behandelt worden sind, ergeben sich allein hieraus 3,4 Millionen Euro Mehrausgaben im Vergleich zur Behandlung mit Tecfidera®. Im Juli 2022 kamen allerdings auch noch erste Generika zu Dimethylfumarat auf den Markt, die je nach Wirkstärke und Packungsgröße zu einer Preissenkung von zum Teil über 60 Prozent führten. Betrachtet man die potenziellen Einsparungen im Vergleich zum günstigsten Dimethylfumarat-Generikum mit Stichtag 1.12.2022, kommt man sogar auf eine Summe von 23,9 Millionen Euro. Allerdings mussten die Generika nach einer Entscheidung des EuGH

im März 2023 wieder vom Markt genommen werden (siehe Kapitel 3).

Es ist dennoch nicht vermessen zu konstatieren, dass MS-Patienten, die auf eine Behandlung mit Dimethylfumarat ansprechen und die Therapie gut vertragen, diese beibehalten sollten. Eine Umstellung auf Diroximelfumarat aufgrund vermeintlicher Verträglichkeitsvorteile birgt wie jeder Therapiewechsel Gefahren. Am Ende profitiert in diesen Fällen vermutlich lediglich der Hersteller.

4.4.2 Fingolimod

Dass man einen neuen Wirkstoff und vielleicht auch noch eine neue Darreichungsform patentieren lassen kann, ist noch nachzuvollziehen. Absurd wird die Situation, wenn für die eine Dosierung eines Wirkstoffs ein Patent besteht und für die andere nicht – wie es aktuell beim Wirkstoff Fingolimod der Fall ist. In der Praxis bedeutet dies: Für Tabletten mit 0,25 mg Fingolimod sind generische Alternativen auf dem Markt, die etwa 15 Prozent günstiger als das Original sind, für Tabletten mit 0,5 mg nicht. Anders stellte sich die Situation bis Anfang 2023 dar. Damals waren auch für die 0,5 mg Variante noch Generika verfügbar, die zum Teil sogar bis zu 90 Prozent günstiger waren, bis die erneute Erteilung des Patentes sie zum Rückzug zwang. Legt man Nettokosten von 287,6 Millionen Euro aus dem Jahr 2021 für Fingolimod zugrunde, könnte die GKV im besten Fall bei einer Preisreduktion um 90 Prozent bis zu 258,8 Millionen Euro sparen. Und selbst beim derzeit vorhandenen Preisunterschied in der 0,25 mg Dosierung von 15 Prozent, könnte die Versichertengemeinschaft immer noch um 43,1 Millionen Euro entlastet werden.

Der finanzielle Aspekt ist nur die eine Seite der Medaille. Die MS-Therapie ist hochsensibel und dennoch haben viele Erkrankte und auch behandelnde Ärztinnen und Ärzte mittlerweile ein enormes Kostenbewusstsein entwickelt. Der Vertrauensverlust bei Patientinnen und Patienten in Generika, wenn diese wie im Fall von Fingolimod nur wenige Monate im Markt verfügbar sind und dann aufgrund einer veränderten Patentsituation wieder verschwinden, dürfte enorm sein. Sollten die Fingolimod-Generika nach Ablauf des aktuellen Patents zurück in den Markt kommen, wird es sicherlich die einen oder anderen Erkrankten und auch Verordnenden geben, die sich fragen, wie lange das Intermezzo dieses Mal anhält. Und somit lieber zum Original greifen. Am Ende freut es dessen Hersteller.

4.4.3 Rituximab

Sowohl Rituximab als auch Ocrelizumab stammen im Original von der Firma Roche. Wie in Kapitel 3 beschrieben, hat Roche die Zulassung von Rituximab bei MS aufgrund vermeintlicher Verträglichkeitsvorteile von Ocrelizumab zu dessen Gunsten nicht weiterverfolgt. Ein möglicher ökonomischer Grund könnten aber

auch die unterschiedlichen Dosierungen von Rituximab in den verschiedenen Indikationen sein: In der Onkologie werden wesentlich höhere Dosen eingesetzt als zur Therapie der MS nötig sind. Da es in Deutschland keine indikationsbezogenen Preise gibt, wären für Rituximab die gleichen wie in der Onkologie fällig geworden – allerdings werden für die MS-Behandlung wesentlich geringere Dosen benötigt. Damit stellt die Behandlung der MS eine deutlich weniger lukrative Indikation dar. Darüber hinaus dürfte auch die Verfügbarkeit von Rituximab-Biosimilars eine Rolle gespielt haben. Denn diese hätten bei einer Zulassungserweiterung durch den Originalanbieter ohne weitere Studien die Indikation MS extrapolieren können. Roche hätte also zunächst die Kosten für die Zulassungsstudie finanziert, sich dann aber den Markt mit den kostengünstigeren Biosimilars teilen müssen – aus ökonomischer Sicht kein sehr attraktives Szenario.

In Zahlen drückt sich dies wie folgt aus: Die Jahrestherapiekosten für die zweimalige Behandlung mit 500 – 1.000 mg Rituximab belaufen sich derzeit auf circa 3.500 – 7.000 Euro (Apothekenverkaufspreis). Eine Behandlung mit zweimal 600 mg Ocrelizumab kostet momentan jährlich 25.200 Euro (Apothekenverkaufspreis). Die Einsparmöglichkeiten bei der Nutzung von Rituximab gegenüber Ocrelizumab können bezogen auf die gesamte GKV mit circa 234 Millionen Euro angenommen werden, wenn das Problem der fehlenden Zulassung nicht wäre (TK 2023).

4.4.4 Alemtuzumab/Ofatumumab

Wie bereits in Kapitel 3 beschrieben, waren sowohl Alemtuzumab als auch Ofatumumab vor ihrem Einsatz in der MS bei einer Form von Blutkrebs zugelassen – zu wesentlich geringeren Preisen. Preissteigerungen je Milligramm Wirkstoff um das 42-Fache bei Alemtuzumab und das 23-Fache bei Ofatumumab klingen enorm, doch was macht dies am Ende wirklich aus?

Im Jahr 2021 beliefen sich die GKV-Bruttoausgaben für Alemtuzumab auf etwas mehr als 1 Million Euro. Legt man den Ursprungspreis zugrunde, käme man auf einen Bruchteil davon, nämlich nur rund 30.000 Euro – eine Einsparung von etwa 1 Million Euro.

Ähnlich verhält es sich bei Ofatumumab. Dessen GKV-Bruttoausgaben betrugen im Jahr 2021 etwa 8 Millionen Euro. Wäre die gleiche Wirkstoffmenge zum Preis der Blutkrebsindikation abgegeben worden, wäre die GKV lediglich mit etwa 350.000 Euro belastet worden – eine Einsparung von circa 7,5 Millionen Euro.

Erschwerend kommt bei beiden Präparaten hinzu, dass sie sich hinsichtlich der Preisregulation im deutschen Markt in einer Zwittersituation befinden. Grundsätzlich gilt für alle Arzneimittel, die bis 2010 auf den Markt gekommen sind, das

sogenannte Preismoratorium – ein Preisdeckel, der Preiserhöhungen über das Inflationsmaß hinaus verbietet. Ab 2011 müssen neue Arzneimittel den AMNOG-Prozess durchlaufen, an dessen Ende die Erstattungsbetragsverhandlungen stehen (siehe Kapitel 2). Da die Wirkstoffe Alemtuzumab und Ofatumumab vor 2010 auf den Markt gekommen sind, müssen sie den AMNOG-Prozess nicht durchlaufen. Gleichzeitig gehen die Hersteller davon aus, dass zu beiden Wirkstoffen auch das Preismoratorium nicht greift und sie ihre Preise frei festlegen können. Eine rechtliche Klärung beziehungsweise Einigung mit dem GKV-Spitzenverband in Bezug auf das Preismoratorium steht noch aus.

4.5 Fazit

Die medikamentöse Therapie der MS hat sich in den vergangenen 20 Jahren enorm weiterentwickelt. Einige MS-Formen waren erstmals überhaupt behandelbar. Durch die Entwicklung oraler und subkutaner Darreichungsformen lässt sich die Therapie heute für viele Patientinnen und Patienten besser in ihren Alltag integrieren.

Es steht außer Frage, dass für neue und innovative Arzneimittel angemessen hohe Preise gezahlt werden müssen. Doch es kann nicht sein, dass für Pseudo-Innovationen Neupreise aufgerufen werden, nur weil es zum Beispiel einen Patentschutz gibt oder in einer bestimmten Indikation eine besonders hohe Zahlungsbereitschaft besteht beziehungsweise ein gewisses Preisniveau etabliert ist. Um diesem Problem Herr zu werden und dem Ziel aller – auch der pharmazeutischen Industrie – von fairen Arzneimittelpreisen näher zu kommen, bedarf es mehr Transparenz bei Forschungs- und Entwicklungskosten.

Die im Report beschriebenen Beispiele erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Nichtsdestotrotz verdeutlichen sie eindrücklich, mit welchen Strategien die pharmazeutische Industrie auf vermeintlich einfache Art und Weise ihre Gewinne maximiert. Die aufgezeigten Beispiele erzeugen pro Jahr etwa 235 bis 440 Millionen Euro Mehrausgaben für die GKV. Geld, das an anderer Stelle fehlt. Hier ließen sich mit entsprechenden Regelungen kurzfristig Einsparungen erzielen, um die Finanzlücke der GKV zu verkleinern. Denn auf Dauer können wir uns diese Kostenentwicklung nicht leisten und davon hat am Ende niemand mehr etwas – auch nicht die Industrie.

Literatur

Aktas, O; Wattjes, MP; Stangel, M; Hartung, H-P (2018). Diagnose der Multiplen Sklerose: Revision der McDonald-Kriterien 2017. Der Nervenarzt 89(12): 1344–1354.

BfArM (2023). Rote-Hand-Briefe und Informationsbriefe. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Rote-Hand-Briefe/_node.html (Zugriff am 24.01.2023).

Biogen (2018). Zinbryta (Daclizumab): Rückruf und Ruhen der Zulassung in der Europäischen Union Biogen GmbH. https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/rhb/18-03-12-rhb-zinbryta-daclizumab.pdf?__blob=publicationFile&v=2 (letzte Aktualisierung am 12.03.2018, Zugriff am 19.01.2021).

Crayton, HJ; Rossman, HS (2006). Managing the symptoms of multiple sclerosis: a multimodal approach. Clin Ther 28(4): 445-60.

DGN (2021). Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie. AWMF-Registernummer: 030/050. Deutsche Gesellschaft für Neurologie.

Flachenecker, P; Zettl, UK (2018). Kapitel 7 – Krankheitsverlauf und Prognose. In: Multiple Sklerose. 7. Auflage. Schmidt, RM; Hoffmann, F; Faiss, JH; Köhler, W; Zettl, U (Eds.): Urban & Fischer: 63-72.

Glaeske, G (2021). Innovationsreport 2021. Bremen: Universität Bremen, SOCIUM.

Grebenciucova, E; Berger, JR (2018). Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Neurologic Clinics 36(4): 739-750.

Kingwell, E; Koch, M; Leung, B; Isserow, S; Geddes, J; Rieckmann, P; Tremlett, H (2010). Cardiotoxicity and other adverse events associated with mitoxantrone treatment for MS. Neurology 74(22): 1822-6.

Kingwell, E; Marriott, JJ; Jetté, N; Pringsheim, T; Makhani, N; Morrow, SA; Fisk, JD; Evans, C; Béland, SG; Kulaga, S; Dykeman, J; Wolfson, C; Koch, MW; Marrie, RA (2013). Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. BMC Neurol 13: 128.

Kip, M; Zimmermann, A (2016). Krankheitsbild Multiple Sklerose. In: Weißbuch Multiple Sklerose. Versorgungssituation in Deutschland. Kip, M; Schönfelder, T; Bleß, H-H (Eds.). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag GmbH: 1-12.

Koch-Henriksen, N; Laursen, B; Stenager, E; Magyari, M (2017). Excess mortality among patients with multiple sclerosis in Denmark has dropped significantly over the past six decades: a population based study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 88(8): 626-631.

Lassmann, H (2018). Multiple Sclerosis Pathology. Cold Spring Harb Perspect Med 8(3): a028936.

Lublin, FD; Reingold, SC; Cohen, JA; Cutter, GR; Sørensen, PS; Thompson, AJ; Wolinsky, JS; Balcer, LJ; Banwell, B; Barkhof, F; Bebo, B, Jr.; Calabresi, PA; Clanet, M; Comi, G; Fox, RJ; Freedman, MS; Goodman, AD; Inglese, M; Kappos, L; Kieseier, BC; Lincoln, JA; Lubetzki, C; Miller, AE; Montalban, X; O'Connor, PW; Petkau, J; Pozzilli, C; Rudick, RA; Sormani, MP; Stüve, O; Waubant, E; Polman, CH (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology 83(3): 278-86.

Paul, F; Berthele, A (2022). Arzneimittelversorgung bei Multipler Sklerose. In: Arzneimittel-Kompass 2022. Schröder H.; Thürmann P.; Telschow, C; Schröder M.; Busse, R (Eds.). Berlin: Springer: 139-160.

Schmidt, R; Hoffmann, F (2018). Kapitel 1 - Geschichte der multiplen Sklerose. In: Multiple Sklerose. 7. Auflage. Schmidt, RM; Hoffmann, F; Faiss, JH; Köhler, W; Zettl, U (Eds.). München: Urban & Fischer: 2-8.

Schwabe, U; Paffrath, D (2014). Arzneiverordnungs-Report 2014. Berlin Heidelberg: Springer Verlag

Seifert, R; Paul, F (2021). Pharmakologische Behandlung der multiplen Sklerose. In: Arzneiverordnungs-Report 2021. Ludwig, W-D; Mühlbauer, B; Seifert, R (Eds.). Berlin, Heidelberg: Springer GmbH: 561-578.

Sospedra, M; Martin, R (2016). Immunology of Multiple Sclerosis. Semin Neurol 36(2): 115-27.

Thompson, AJ; Baranzini, SE; Geurts, J; Hemmer, B; Ciccarelli, O (2018). Multiple sclerosis. Lancet 391(10130): 1622-1636.

TK (2023). Hochrechnung der TK Zahlen auf GKV-Niveau auf Basis der KM6-Statistik. Zahlen für Dezember 2022 wurden prognostiziert. Hamburg: TK.

Trojano, M; Paolicelli, D; Bellacosa, A; Cataldo, S (2003). The transition from relapsing-remitting MS to irreversible disability: clinical evaluation. Neurol Sci 24 Suppl 5: S268-70.

Walton, C; King, R; Rechtman, L; Kaye, W; Leray, E; Marrie, RA; Robertson, N; La Rocca, N; Uitdehaag, B; van der Mei, I; Wallin, M; Helme, A; Angood Napier, C; Rijke, N; Baneke, P (2020). Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. Mult Scler 26(14): 1816-1821.

Arzneimittel-Fokus – Herausgeber: Techniker Krankenkasse, Unternehmenszentrale, Bramfelder Straße 140, 22305 Hamburg, tk.de, Innovation und Versorgung, Team Arzneimittelverordnungssteuerung: Tim Steimle (verantwortlich), aQua – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH, Maschmühlenweg 8–10, 37073 Göttingen, aqua-institut.de; Konzeption: Dr. Goentje-Gesine Schoch; Autoren: Dr. Ghainsom Kom, Dr. Sandra Neitemeier, Svenja van Eijk, Anne Wunsch, Sarah Holtz (aQua-Institut), Marvin Jungesblut (aQua-Institut), Dr. Petra Kaufmann-Kolle (aQua-Institut); Gestaltung Titel: The Ad Store GmbH; Titelfoto: Getty Images; Gestaltung Innenteil: Carmen Mönkemeyer (aQua-Institut); Illustrationen: The Ad Store GmbH; Grafiken: The Ad Store GmbH; Produktion: Nicole Klüver, Techniker Krankenkasse; Litho: Brandport GmbH

© Techniker Krankenkasse. Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Einwilligung der TK. Die enthaltenen Informationen wurden sorgfältig recherchiert. Für eventuelle Änderungen oder Irrtümer können wir keine Gewähr übernehmen.
Stand: März 2023.

aQua

ZUKUNFT DURCH QUALITÄT

Die Techniker