Die Bewertung von Orphan Drugs in der frühen Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V im Lichte europarechtlicher Vorgaben

Zur Bindungswirkung der sog. „orphan designation" für nationale Kostenerstattungsverfahren

Rechtsanwalt Dr. Alexander Natz und Rechtsanwalt Dr. Oliver Sude, Brüssel

Bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen (Orphan Drugs), die nach dem 1. Januar 2011 in Deutschland in den Verkehr gebracht worden sind, gilt im Hinblick auf die frühe Nutzenbewertung eine eigene Regelung. Soweit der Umsatz solcher Arzneimittel zulasten der deutschen Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) 50 Millionen Euro im Jahr (einschließlich der Großhandels- und Apothekenzuschläge sowie der Umsatzsteuer) nicht überschreitet, gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt (§ 35 a Abs. 1 Satz 10 SGB V). Es gibt Kritik, dass es zu einer „Orphanisierung" komme – pharmazeutische Unternehmer versuchten, eine Ausweisung als Orphan Drug zu erhalten und so die Regelungen zur frühen Nutzenbewertung für Arzneimittel neuen Wirkstoffen zu unterlaufen. Der Aufsatz greift diese Kritik auf und zeigt, dass ein solcher Missbrauch nach den europarechtlichen Vorgaben gar nicht möglich ist.[1]

I. Hintergrund

Das am 1. Januar 2011 in Kraft getretene Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz (AMNOG) sieht eine verpflichtende frühe Nutzenbewertung für neue Arzneimittelwirkstoffe vor, die nach dem genannten Datum in Deutschland in den Verkehr gebracht werden. Die Verantwortung für die frühe Nutzenbewertung liegt beim Gemeinsamen Bundesausschuss, der regelmäßig das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung betraut und im Anschluss daran einen Beschluss unter Berücksichtigung der Ergebnisse des IQWiG veröffentlicht.

Infolge der für Orphan Drugs geltenden Sonderregelungen des § 35 a Abs. 1 Satz 10 SGB V hat der pharmazeutische Unternehmer dem Gemeinsamen Bundesausschuss zwar ein Dossier zu übermitteln, allerdings muss dieses keine Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie machen (vgl. § 4 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, AM-NutzenVO). Alle übrigen Angaben, die das Gesetz vorschreibt, nämlich die zugelassenen Anwendungsgebiete, die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung sowie die Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung, sind von dem pharmazeutischen Unternehmer beim Gemeinsamen Bundesausschuss vorzulegen. Regelmäßig folgen auf das Verfahren vor dem Gemeinsamen Bundesausschuss Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband.

Folglich legt das Gesetz ausdrücklich fest, dass bei Arzneimitteln für seltene Leiden ein Zusatznutzen als belegt gilt, sofern der Umsatz den oben genannten Betrag nicht überschreitet. Es muss indes berücksichtigt werden, dass der Gemeinsame Bundesausschuss in der Praxis auch für diese Produkte das Ausmaß des Zusatznutzens ermittelt. Dieses Ausmaß des Zusatznutzens kann von erheblich über beträchtlich bis hin zu gering bzw. nicht quantifizierbar reichen.

In Deutschland hält die Diskussion darüber an, ob der eingangs genannte Schwellenwert auf einen Jahresumsatz von 30 oder 25 Millionen Euro gesenkt werden sollte. Diese Diskussion wurde von *Josef Hecken*, dem Vorsitzenden des Gemeinsamen Bundesausschusses, angestoßen. Dieser kritisierte auch, dass es zu einer zunehmenden „Orphanisierung" komme, wodurch der Sinn und Zweck des AMNOG ein Stück weit unterlaufen werde.[2] So „missbrauchten" pharmazeutische Unternehmen die Vorschriften der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden, insbesondere im Bereich der Onkologie. *Hecken* zufolge spalteten Unternehmen Indikationen, die an sich keine seltenen Leiden darstellten, in Unterindikationen auf, um damit die Kriterien für eine Ausweisung als Orphan Drug zu erreichen.[3]

Hintergrund der vorliegenden Abhandlung ist die Frage, ob ein solcher „Missbrauch" pharmazeutischer Unternehmer (unions-)rechtlich überhaupt möglich ist. Hierzu soll zunächst der europarechtliche Hintergrund der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (VO (EG) Nr. 141/2000) beleuchtet und der Umfang der Bindungswirkung der sog. „orphan designation" als Entscheidung der Europäischen

[1] Die *Verfasser* bedanken sich bei der Firma Celgene GmbH für die Anregungen und Diskussionen zu dem vorliegenden Aufsatz.

[2] Siehe http: www.gerechte-gesundheit.de uploads/tx_igknb/newsletter/02-2013-Gerechte-Gesundheit_01.pdf, Seite 6 f.

[3] Vgl. http: www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=44633 (2. 1. 2013).

Kommission auch für das nationale Kostenerstattungsrecht dargestellt werden (1.). Sodann wird der Frage nachgegangen, inwieweit eine Aufspaltung von Indikationen in verschiedene Unterindikationen (sog. „Orphanisierung") europarechtlich möglich ist (2.). Die Verfasser kommen zu dem Ergebnis, dass weder ein „Missbrauch" der europäischen Vorgaben in Form der o.g. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 noch eine „Orphanisierung" zu befürchten ist. Insoweit sind dem pharmazeutischen Unternehmer jeweils klare unionsrechtliche Grenzen gesetzt. Einer Gesetzesänderung etwa in Form der Absenkung des o.g. Schwellenwerts auf 30 oder 25 Millionen Euro bedarf es daher nicht. Aus europarechtlicher Sicht stellt sich vielmehr die Frage, ob nicht auch für Orphan Drugs, die den Schwellenwert von 50 Millionen Euro überschreiten, der Zusatznutzen nach deutschem Recht als belegt gelten müsste, da die Entscheidung über die sog. „orphan designation" insoweit Festlegungen trifft und deren Bindungswirkung als Entscheidung der Europäischen Kommission auch von den deutschen Institutionen des Gesundheitswesens und vom deutschen Gesetzgeber zu respektieren ist (3.).

II. Bewertung

1. Verpflichtung der Mitgliedstaaten, die Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden (sog. „orphan designation") zu respektieren

Mitgliedstaaten haben die Entscheidung der Europäischen Kommission, ein Arzneimittel als Orphan Drug auszuweisen, zu beachten. Dies ergibt sich aus den folgenden Gründen.

a) Bindungswirkung der Kommissionsentscheidung

Gemäß Art. 5 Abs. 8 VO (EG) Nr. 141/2000 entscheidet die Europäische Kommission über die Ausweisung eines Arzneimittels als ein Arzneimittel für seltene Leiden im Wege eines Beschlusses. Ein Beschluss ist ein Rechtsakt, der in all seinen Teilen verbindlich ist. Sofern der Beschluss sich nur an bestimmte Adressaten richtet, ist er zunächst nur für diese verbindlich (Art. 288 Abs. 4 Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union – AEUV). Folglich bindet der Beschluss der Europäischen Kommission zunächst einmal den Antragsteller, d.h. den pharmazeutischen Unternehmer.

Allerdings bedeutet dies nicht, dass nicht auch Mitgliedstaaten an die Entscheidung der Europäischen Kommission gebunden sind. Nach Art. 4 Abs. 3 AEUV haben die Mitgliedstaaten alle geeigneten Maßnahmen allgemeiner oder besonderer Art zur Erfüllung der Verpflichtungen, die sich aus den Verträgen oder den Handlungen der Organe der Union ergeben, zu ergreifen und die Union bei der Erfüllung ihrer Aufgaben zu unterstützen und alle Maßnahmen zu unterlassen, die die Verwirklichung der Ziele der Union gefährden könnten. Auf der Grundlage dieser Vorschriften hat der Europäische Gerichtshof (EuGH) entschieden, dass alle Träger öffentlicher Gewalt in den Mitgliedstaaten nicht nur verpflichtet sind, die sich aus dem EU-Recht ergebenen Verpflichtungen zu erfüllen,[4] sondern auch daran gehindert sind, Entscheidungen zu treffen, die vorangegangenen Entscheidungen der EU widersprechen. So hat der EuGH in „Masterfoods Ltd/HB Ice Cream"[5] ausgeführt:

„Weiter bindet nach ständiger Rechtsprechung des Gerichtshofes die sich aus Artikel 5 EG-Vertrag für die Mitgliedstaaten ergebende Verpflichtung, alle zur Erfüllung der gemeinschaftsrechtlichen Verpflichtungen geeigneten Maßnahmen allgemeiner oder besonderer Art zu treffen und von solchen Maßnahmen abzusehen, die geeignet sind, die Verwirklichung der Ziele des Vertrages zu gefährden, alle Träger öffentlicher Gewalt in den Mitgliedstaaten, also im Rahmen ihrer Zuständigkeiten auch die Gerichte (...)."

Daraus ergibt sich, dass die Bindungswirkung nicht nur gegenüber den Regierungen der Mitgliedstaaten Wirkung entfaltet, sondern gegenüber allen ihren Verwaltungsträgern, somit auch gegenüber den öffentlichen Stellen, die für die staatlichen Krankenversicherungssysteme verantwortlich sind.

Folglich haben die Mitgliedstaaten Entscheidungen der Europäischen Kommission, ein Arzneimittel als Orphan Drug auszuweisen, anzuerkennen und dürfen diese Entscheidungen nicht in Frage stellen. Dies gilt entsprechend für die Erteilung der arzneimittelrechtlichen Zulassung für ein Arzneimittel für seltene Leiden, da im Rahmen des Zulassungsverfahrens erneut geprüft wird, ob die Voraussetzungen für eine Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden nach wie vor gegeben sind.

b) Umfang der Bindungswirkung

Allerdings stellt sich die Frage, wie weit diese Bindungswirkung reicht. Nach ständiger Rechtsprechung ist es der verfügende Teil einer Entscheidung, der Rechtswirkungen erzeugt.[6] Damit sind die mitgliedstaatlichen Träger öffentlicher Gewalt zunächst nur an den verfügenden Teil einer Entscheidung, die durch EU-Institutionen ergangen ist, gebunden.

Bei der Ausweisung eines Orphan Drugs beinhaltet der verfügende Teil der Kommissionsentscheidung lediglich die Bezeichnung des fraglichen Produkts und die betreffende Indikation. Die Gründe, welche der Kommissionsentscheidung zugrunde liegen, sind nicht in dem verfügenden Teil enthalten, der damit insbesondere auch keine Aussage zum Zusatznutzen des Arzneimittels trifft.

Allerdings hat der Gerichtshof klargestellt, dass die Mitgliedstaaten auch keine Entscheidungen treffen dürfen, die den Gründen widersprechen, auf denen eine von den EU-Institutionen getroffene Entscheidung beruht. In einer Entscheidung des Gerichtshofs vom 15. Mai 1997 heißt es:[7]

[4] Vgl. etwa EuGH, Urt. v. 17. 12. 1998, Rs. C-2 97 – IP Borsana, Rdnr. 26.

[5] EuGH, Urt. v. 14. 12. 2000, Rs. C-344 98, Rdnr. 49; die Entscheidung bezieht sich auf Art. 5 EGV, der Art. 4 Abs. 3 AEUV entspricht.

[6] EuGH, Urt. v. 28. 1. 2004, Rs. C-164 02 – Niederlande/Kommission, Rdnr. 21; EuG, Urt. v. 17. 9. 1992, Rs. T-138/89 Nederlandse Bankiersvereniging Rdnr. 31.

[7] EuGH, Urt. v. 15. 5. 1997, Rs. C-355 95 P – TWD/Kommission, Rdnr. 21.

„(...) Hierzu ist festzustellen, dass der verfügende Teil eines Rechtsakts nicht von seiner Begründung getrennt werden kann, so dass er, wenn dies erforderlich ist, unter Berücksichtigung der Gründe auszulegen ist, die zu seinem Erlass geführt haben."

Weiterhin hat das Gericht Erster Instanz in einer Entscheidung vom 20. November 2002[8] festgestellt:

„Zwar kann nach der Rechtsprechung nur der verfügende Teil eines Rechtsakts bindende Rechtswirkungen erzeugen und folglich eine Beschwer darstellen; die Begründung eines Rechtsakts ist aber zu berücksichtigen, um zu bestimmen, was im verfügenden Teil entschieden worden ist."

Folglich ist der Umfang der Bindungswirkung einer Entscheidung der Europäischen Kommission anhand deren Begründung zu bestimmen.

Die Entscheidung der Europäischen Kommission, ein Arzneimittel als Orphan Drug auszuweisen, beruht auf einem Gutachten des Ausschusses für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products – COMP), der bei der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) angesiedelt ist. Bei der Beurteilung eines Antrags überprüft der Ausschuss, ob die Voraussetzungen für eine solche Ausweisung gemäß Art. 3 Abs. 1 VO (EG) Nr. 141/2000 gegeben sind. Danach muss vom Antragsteller nachgewiesen werden, dass

- das Arzneimittel für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines Leidens bestimmt ist, das lebensbedrohend ist oder eine chronische Invalidität nach sich zieht und von dem zum Zeitpunkt der Antragstellung in der Gemeinschaft nicht mehr als fünf von zehntausend Personen betroffen sind, oder
- das Arzneimittel für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines lebensbedrohenden Leidens, eines zu schwerer Invalidität führenden oder eines schweren und chronischen Leidens in der Gemeinschaft bestimmt ist und dass das Inverkehrbringen des Arzneimittels in der Gemeinschaft ohne Anreize vermutlich nicht genügend Gewinn bringen würde, um die notwendigen Investitionen zu rechtfertigen, und
- in der Gemeinschaft noch keine zufriedenstellende Methode für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen wurde oder dass das betreffende Arzneimittel – sofern eine solche Methode besteht – für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichem Nutzen sein wird.

Soweit die Europäische Kommission also ein Arzneimittel als Arzneimittel für seltene Leiden ausweist, ist zuvor festgestellt worden, dass die oben genannten Voraussetzungen erfüllt sind. Diese Prüfung ist damit die Grundlage der Kommissionsentscheidung und bei der Bestimmung des Umfangs ihrer Bindungswirkung heranzuziehen. Damit sind Mitgliedstaaten nicht nur daran gebunden, ein Arzneimittel für seltene Leiden als solches anzuerkennen, sondern müssen insbesondere auch berücksichtigen, dass

- in der Gemeinschaft noch keine zufriedenstellende Methode für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen wurde oder
- dass das betreffende Arzneimittel – sofern eine solche Methode besteht – für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichem Nutzen sein wird.

An diese Feststellungen der Europäischen Kommission sind die Mitgliedstaaten rechtlich gebunden.

c) Neubewertung der Kriterien für die Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden

Auch aus der VO (EG) 141/2000 selbst ergibt sich, dass Mitgliedstaaten allein die Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden nicht in Frage stellen können. Art. 8 Abs. 2 VO (EG) 141/2000 sieht ein Verfahren vor, in dem festgestellt werden kann, ob die Kriterien für die Ausweisung auch nach dem Markteintritt des Produktes noch gegeben sind. Darin heißt es:

„(2) Dieser Zeitraum [zehn Jahre Marktexklusivität] kann jedoch auf sechs Jahre verkürzt werden, wenn am Ende des fünften Jahres in Bezug auf das betreffende Arzneimittel feststeht, dass die in Artikel 3 festgelegten Kriterien nicht mehr erfüllt sind, wenn nämlich unter anderem anhand der vorliegenden Daten nachgewiesen wird, dass die Rentabilität so ausreichend ist, dass die Aufrechterhaltung des Marktexklusivitätsrechts nicht gerechtfertigt ist. Zu diesem Zweck teilt ein Mitgliedstaat der Agentur mit, dass das Kriterium, anhand dessen das Marktexklusivitätsrecht gewährt wurde, möglicherweise nicht erfüllt wird, und die Agentur leitet sodann das Verfahren des Artikels 5 ein. Der Investor übermittelt der Agentur zu diesem Zweck die erforderlichen Informationen."

Folglich steht den Mitgliedstaaten zwar das Recht zu, eine Neubewertung des Vorliegens der Kriterien zu initiieren; die endgültige Entscheidung über diese Neubewertung erfolgt jedoch durch die EMA in Zusammenarbeit mit der Europäischen Kommission (vgl. Art. 8 Abs. 2 VO (EG) 141/2000). Weitere Einzelheiten des in Art. 8 Abs. 2 VO (EG) 141/2000 beschriebenen Verfahrens sind in der Leitlinie zu verschiedenen Aspekten der Anwendung von Art. 8 Abs. 2 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates: Überprüfung der Gültigkeitsdauer einer Marktexklusivität für Arzneimittel für seltene Leiden[9] enthalten. Nach dieser Leitlinie sind die Mitgliedstaaten u. a. gehalten, darzulegen, warum sie glauben, dass die Ausweisungskriterien nicht mehr erfüllt sind:

„Der betreffende Mitgliedstaat sollte seine Zweifel begründen und entsprechende Daten als Nachweis dafür beifügen, warum mindestens eines der ursprünglichen Kriterien für die Ausweisung des betreffenden Arzneimittels als Arzneimittel für seltene Leiden nicht mehr erfüllt ist. Bei der Vorbereitung der Informationen für die Agentur

[8] EuG, Urt. v. 20. 11. 2002, Rs. T-251/00, Rdnr. 67.

[9] 2008/C 242/07 Leitlinie zu verschiedenen Aspekten der Anwendung von Art. 8 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates: Überprüfung der Gültigkeitsdauer einer Marktexklusivität für Arzneimittel für seltene Leiden: http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2008:242:0008:0011:DE:PDF

kann der Mitgliedstaat Daten verwenden, die im Rahmen der ursprünglichen Ausweisung vorgelegt wurden und von der Agentur aufbewahrt werden."

Damit hat der Unionsgesetzgeber ein Verfahren geschaffen, das eine umfassende Überprüfung des Vorliegens der Ausweisungskriterien vorsieht. Er hat die Mitgliedstaaten daran beteiligt, aber gleichzeitig klarstellt, dass es nicht in die mitgliedstaatliche Kompetenz fällt, eine abschließende Entscheidung über die Neubewertung zu treffen. Diese verbleibt vielmehr in der Verantwortung der Europäischen Kommission.

d) Grenzen der mitgliedstaatlichen Gesetzgebungskompetenz

Die oben genannten Grundsätze hinsichtlich der Bindungswirkung der Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden werden auch nicht durch die mitgliedstaatliche Kompetenz zur Ausgestaltung ihrer Gesundheitssysteme und damit verbunden der Kompetenz zur Preis- und Erstattungsregulierung von Arzneimitteln berührt. Art. 168 Abs. 7 AEUV sieht vor:

„Bei der Tätigkeit der Union wird die Verantwortung der Mitgliedstaaten für die Festlegung ihrer Gesundheitspolitik sowie für die Organisation des Gesundheitswesens und die medizinische Versorgung gewahrt. Die Verantwortung der Mitgliedstaaten umfasst die Verwaltung des Gesundheitswesens und der medizinischen Versorgung sowie die Zuweisung der dafür bereitgestellten Mittel."

Eine ähnliche Vorschrift enthält auch die Richtlinie 2001/83/EG, die in Art. 4 Abs. 3 vorsieht:[10]

„Die Bestimmungen dieser Richtlinie berühren nicht die Zuständigkeiten der Behörden der Mitgliedstaaten hinsichtlich der Festsetzung der Arzneimittelpreise und ihrer Einbeziehung in den Anwendungsbereich der innerstaatlichen Krankenversicherungssysteme aufgrund gesundheitlicher, wirtschaftlicher und sozialer Bedingungen."

Beide Vorschriften stellen klar, dass allein die Mitgliedstaaten für die Ausgestaltung ihrer Gesundheitssysteme (inklusive der Preisbildung von Arzneimitteln) die Gesetzgebungskompetenz beanspruchen können. Daraus ergibt sich jedoch nicht, dass Mitgliedstaaten bei der Ausübung dieser Kompetenzen höherrangiges EU-Recht verletzen dürfen. Primäres und sekundäres Unionsrecht beschränkt diese mitgliedstaatlichen Kompetenzen als Folge des oben dargestellten Grundsatzes des *effet utile* des Unionsrechts. Der Gerichtshof hat hierzu wiederholt klargestellt, dass „im Rahmen eines nationalen Systems der Pflichtversicherung gegen Krankheit erlassene Maßnahmen, durch die den Versicherten der Anspruch versagt wird, sich auf Kosten der Krankenversicherung mit namentlich genannten Arzneimitteln versorgen zu lassen", in Übereinstimmung mit EU-Vorschriften zu gestalten sind.[11] Solche Maßnahmen dürfen nicht diskriminierend sein und müssen auf objektiven und überprüfbaren Kriterien beruhen.[12]

Dieser Grundsatz wurde vom EuGH zuletzt in der Rechtssache C-185/10 (Kommission Polen)[13] weiter konkretisiert:

„Insoweit ist zunächst daran zu erinnern, dass das Unionsrecht zwar die Zuständigkeit der Mitgliedstaaten zur Ausgestaltung ihrer Systeme der sozialen Sicherheit und insbesondere zum Erlass von Vorschriften zur Regulierung des Verbrauchs pharmazeutischer Erzeugnisse im Hinblick auf die Erhaltung des finanziellen Gleichgewichts ihrer Krankenversicherungssysteme unberührt lässt, dass die Mitgliedstaaten jedoch bei der Ausübung dieser Zuständigkeit das Unionsrecht beachten müssen (Urteil vom 2. April 2009, A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite u. a., C-352/07 bis C-356/07, C-365/07 bis C-367/07 und C-400/07, Slg. 2009, I-2495, Randnrn. 19 und 20)."

Daher stehen die Vorschriften des Art. 168 Abs. 7 AEUV und des Art. 4 Abs. 3 der Richtlinie 2001/83/EG nicht dem oben dargestellten Ergebnis entgegen, dass Mitgliedstaaten an die Entscheidung der Kommission, ein Arzneimittel als Arzneimittel für seltene Leiden auszuweisen gebunden sind.[14] Vielmehr wird auch aus der jüngsten Rechtsprechung des Gerichtshofs deutlich, dass das Prinzip des Vorrangs des Unionsrechts auch im Hinblick auf mitgliedstaatliche Preisbildungs- und Erstattungsentscheidungen im öffentlichen Gesundheitswesen uneingeschränkt Anwendung findet.

2. Angebliches Aufspalten von Indikationen

Eine angebliche „Orphanisierung" von Indikationen in Form einer Unterteilung einer Indikation in verschiedene, kleinere Indikationen ist bereits aus rechtlichen Gründen nicht möglich. Nach Art. 3 Abs. 1, lit. a der VO (EG) 141/2000 setzt die Ausweisung eines Arzneimittels als Arzneimittel für seltene Leiden voraus, dass der Investor nachweist, dass „das Arzneimittel für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines Leidens bestimmt ist, das lebensbedrohend ist oder eine chronische Invalidität nach sich zieht und von dem zum Zeitpunkt der Antragstellung in der Gemeinschaft nicht mehr als fünf von zehntausend Personen betroffen sind, oder das Arzneimittel für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines lebensbedrohenden Leidens, eines zu schwerer Invalidität führenden oder eines schweren und chronischen Leidens in der Gemeinschaft bestimmt ist und dass das Inverkehrbringen des Arzneimittels in der Gemeinschaft ohne Anreize vermutlich nicht genügend Gewinn bringen würde, um die notwendigen Investitionen zu rechtfertigen, ..."[15]

Folglich kann ein Investor keine Indikation für Arzneimittel für seltene Leiden künstlich schaffen, sondern muss vielmehr nachweisen, dass die oben genannten Voraussetzungen gerade auch im Hinblick auf die Indikation erfüllt sind. Entsprechend hat der Investor bei Antragstellung u. a. auch Angaben und Unterlagen im Hinblick auf das vorgeschlagene therapeutische Anwendungsgebiet vorzulegen (Art. 5 Abs. 2 lit. d VO (EG) 141/2000). Dies wird auch durch die „Guideline on the format and content of

[10] http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20070126:de:PDF
[11] EuGH, Urt. v. 7. 2. 1984, Rs. 238/82 – Duphar, Rdnr. 21, 22.
[12] EuGH, Urt. v. 7. 2. 1984, (Fn. 11), Rdnr. 22.
[13] EuGH Urt. v. 29. 3. 2012, Rs. C-185/10 – Kommission/Polen, Rndr. 47.
[14] Ebenso: *Kamann/Gey*, PharmR 2011, S. 368 (374).
[15] Art. 3 Abs. 1 lit. a VO (EG) 141/2000: http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:de:PDF

applications for designation as orphan medicinal products and on the transfer of designations from one sponsor to another, 9 July 2007" klargestellt, wonach das Anwendungsgebiet im Hinblick auf das fragliche Leiden zu spezifizieren ist, wobei zwischen Behandlung, Primärindikation, Sekundärindikation und diagnostischer Indikation zu unterscheiden ist. In diesem Zusammenhang hat der Investor insbesondere auch die Beschreibung der Indikation medizinisch zu rechtfertigen. Dazu sieht die Guideline Folgendes vor[10]:

„In addition, for applications where the proposed orphan indication refers to a subset of a particular condition, a justification of the medical plausibility for restricting the use of the medicinal product in the sub-set should be submitted in this section. The methods or criteria used to delineate this population subset should also be described. The following points should be taking into account when considering the definition of condition. These points address, in particular, what constitutes a valid condition as opposed to what would be considered as invalid subsets within a condition and how these elements are linked to existing treatment(s), significant benefit of new treatments and to the proposed therapeutic indication(s).

General requirements

(a) The characteristics defining a distinct condition should determine a group of patients in whom development of a medicinal product is plausible, based on the pathogenesis of the condition and pharmacodynamic evidence and assumptions.

(b) Recognised distinct medical entities would generally be considered as valid conditions. Such entities would generally be defined in terms of their specific characteristics, e. g. pathophysiological, histopathological, clinical characteristics.

(c) Different degrees of severity or stages of a disease would generally not be considered as distinct conditions."

Unter Berücksichtigung dieser Vorgaben wird deutlich, dass der Investor detailliert darzustellen und zu begründen hat, warum der Genehmigungsantrag für eine bestimmte Indikation gestellt wurde, sowie, sofern der Antrag sich auf eine bestimmte Unterindikation bezieht, auch die Wahl dieser Unterindikation umfassend zu begründen ist. Eine Unterindikation, die, wenn man die Hauptindikation betrachtet, eine Prävalenz von über 5 in 10.000 hat, kann gegebenenfalls als zulässiges Leiden betrachtet werden, wenn die Patienten, die in die Unterindikation fallen, bestimmte und unterscheidbare Charakteristika aufweisen und wenn diese Charakteristika für die Wirksamkeit des Arzneimittels von wesentlicher Bedeutung sind.

Die Kommission hat das künstliche Aufspalten von Idikationen auch explizit aufgegriffen und führt in dem Dokument *Recommendation on elements required to support the medical plausibility and the assumption of significant benefit for an orphan designation* dazu aus:

„To define a suitable condition for designation, the COMP must look at the rationale for development of the medicinal product in the proposed orphan indication. This is imperative to prevent the slicing of common conditions into invalid sub-sets (e.g. different stages of a condition such as 'metastatic cancer'; subgroups of frequent diseases where the product would have interest in the rest of the disease; conditions defined based on the therapeutic use of the product such as 'treatment in patients not responding to X'). It is important that sponsors, when preparing designation applications, are aware that this is an important issue that will be reviewed by the Committee."

Damit wird deutlich, dass die Kommission ausreichende Vorkehrungen getroffen hat, um zu vermeiden dass es einem Antragsteller möglich ist, eine Indikation künstlich aufzuspalten, um in den Genuss einer Ausweisung seines Produktes als Arzneimittel für seltene Leiden zu kommen.

Der für die Überprüfung des Antrags zuständige Ausschuss hat daher insbesondere auch zu überprüfen, ob die Wahl einer bestimmten Unterindikation gerechtfertigt ist und macht das Ergebnis dieser Überprüfung zum Teil des Gutachtens, das er der Europäischen Kommission übermittelt. Sollte der Ausschuss zu dem Schluss kommen, dass der Antragsteller keine ausreichenden Gründe für die Wahl dieser Indikation vorgetragen hat, kann er weitere Unterlagen und Erkenntnisse vom Antragsteller nachfordern.

Insgesamt ergibt sich daraus, dass das Unionsrecht ausreichende Vorkehrungen getroffen hat, die eine künstliche Aufspaltung von Indikationen zu dem alleinigen Zweck, eine Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden zu erreichen, unmöglich machen. Entsprechende an pharmazeutische Unternehmen gerichtete Vorwürfe lassen die eindeutigen rechtlichen Bestimmungen des Unionsrechts außer Acht, die von dem Ausschuss der EMA und der Europäischen Kommission bei der Ausweisung zu befolgen sind. Sie stellen damit nicht nur die Entscheidungskompetenz der EMA und der Europäischen Kommission in Frage, sondern sind vor allem mit zwingendem Unionsrecht nicht zu vereinbaren.

3. Orphan Drugs im deutschen Nutzenbewertungsverfahren und in den Preisverhandlungen

Hat nun der deutsche Gesetzgeber in der frühen Nutzenbewertung die genannten Prinzipien des Unionsrechts und insbesondere die Festlegungen der sog. „orphan designation" rechtlich umfassend berücksichtigt? Dabei ist zunächst festzuhalten, dass die Ausnahmen, den Zusatznutzen nicht belegen zu müssen, nur für Orphan Drugs mit einem GKV-Jahresumsatz von nicht mehr als 50 Millionen Euro gelten. Überschreitet der Umsatz eines Orphan Drugs diese Schwelle, ist das komplette Dossier vorzulegen. Von Gesetzes wegen gilt der Zusatznutzen daher nur (umsatzabhängig) für bestimmte Orphan Drugs als belegt. Die Tatsache, dass eine umsatzabhängige (willkürliche) Schwelle von 50 Millionen Euro von Seiten des deutschen Gesetzgebers eingeführt wurde, belegt die Intention des

[10] Vgl. S. 6 der Guidelines; nur in englischer Sprache verfügbar: http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp doc 2007_07 format_content_orphan_applications_rev3_200707_en.pdf

Gesetzgebers, der weniger eine Respektierung der Kommissionsentscheidung über die „orphan desgination" als vielmehr das mögliche Einsparungspotential zugunsten der Gesetzlichen Krankenversicherung im Blick gehabt haben dürfte.

Von Bedeutung ist zunächst, dass das deutsche Recht den Gemeinsamen Bundesausschuss verpflichtet, keine Entscheidungen zu treffen, die im Widerspruch zu den Feststellungen der Zulassung eines Arzneimittels bezüglich der Qualität, der Sicherheit und der Wirksamkeit des Arzneimittels (einschließlich Orphan Drugs) stehen. Dieses Prinzip ist in § 7 Abs. 2 der AM-Nutzen VO niedergelegt und muss in der Verwaltungspraxis des Gemeinsamen Bundesausschusses und gegebenenfalls (sofern beauftragt) auch des IQWiG im Rahmen der frühen Nutzenbewertung beachtet werden. § 7 Abs. 2 Satz 6 der AM-Nutzen VO hat den folgenden Wortlaut:

„Die Bewertung darf den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen."

Zwar wird man sich auf den Standpunkt stellen können, dass ein Widerspruch zu den Festlegungen der Zulassung teilweise dann nicht gegeben ist, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss seine Bewertungen auf der Basis einer anderen Vergleichstherapie anstellt als jener, die Gegenstand der arzneimittelrechtlichen Zulassung war. Gleichwohl werden einige Festlegungen der Zulassungsentscheidung von der Vergleichstherapie unabhängig Gültigkeit beanspruchen können.

Die Feststellungen der Kommissionsentscheidung zur sog. „orphan designation" sind im Gegensatz dazu weitergehend. Sie besitzen unabhängig von der Wahl der Vergleichstherapie des Gemeinsamen Bundesausschusses eine Aussagekraft. Dies ergibt sich aus der Entscheidungsgrundlage der Kommissionsentscheidung, die in Art. 3 Abs. 1 VO (EG) Nr. 141/2000 eindeutige Kriterien definiert und klarstellt, dass für das konkrete Arzneimittel der folgende Nachweis geführt werden muss, damit eine sog. „orphan designation" erteilt werden kann. Insofern ist vom pharmazeutischen Unternehmer nachzuweisen, dass „in der Gemeinschaft noch keine zufriedenstellende Methode für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen wurde oder dass das betreffende Arzneimittel – sofern eine solche Methode besteht – für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichem Nutzen sein wird".

Diese klare unionsrechtliche Regelung ist weitergehend in ihrer Aussagekraft und Bindungswirkung als der Gegenstand der Regelung in § 7 Abs. 2 Satz 6 der AM-Nutzen VO, da sie das gesamte Spektrum von Therapiealternativen mit einbezieht. Dieser Nachweis muss aus den o. g. Gründen vom deutschen Gesetzgeber ebenso respektiert werden wie von den Institutionen des öffentlichen Gesundheitswesens. Daher kann aus unionsrechtlichen Gründen unabhängig von der Wahl der „Vergleichstherapie" durch den Gemeinsamen Bundesausschuss das Vorliegen einer nicht vorhandenen Therapiealternative oder eines erheblichen Nutzens bei Orphan Drugs nicht in Frage gestellt werden.

Es muss vorliegend anhand des konkreten Falls und auf der Grundlage der jeweiligen Bewertung beurteilt werden, ob diesen Vorgaben in der Verwaltungspraxis der frühen Nutzenbewertung gefolgt wird. Es kann jedoch festgehalten werden, dass der deutsche Gesetzgeber die oben genannten Prinzipien des Vorrangs des Unionsrechts zunächst insoweit respektiert hat, als er den Gemeinsamen Bundesausschuss verpflichtet, den Entscheidungen der EMA oder der nationalen Zulassungsbehörde zur Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des bewerteten Arzneimittels nicht zu widersprechen. Dies gilt ebenso für nationale Zulassungen, da diese auf der Grundlage weitgehend harmonisierter und in nationales Recht umgesetzter Regelungen der Richtlinie 2001/83/EG erteilt werden.

Allerdings ist die Ausweisung als Orphan Drug nicht ausdrücklich in § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-Nutzen VO erwähnt. Ob auch in Bezug auf die sog. „orphan designation" der Vorrang des Unionsrechts im Verfahren der frühen Nutzenbewertung respektiert wurde, soll im folgenden Abschnitt untersucht werden.

a) Orphan Drugs mit einem jährlichen GKV-Umsatz von weniger als 50 Millionen Euro

Der deutsche Gesetzgeber folgte bei der Einführung der AMNOG-Bestimmungen für Orphan Drugs mit einem GKV-Jahresumsatz von bis zu 50 Millionen Euro teilweise dem Grundsatz des Vorrangs des Unionsrechts. Für diese Arzneimittel wird der Zusatznutzen im Nutzenbewertungsverfahren durch das Gesetz unterstellt (§ 35 a Abs. 1 Satz 10 SGB V). Diese notwendige Respektierung der Kommissionsentscheidung stellt zwar keine vollständige Ausnahme von der frühen Nutzenbewertung oder von den Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband dar. Die Vorschrift legt lediglich fest, dass ein Zusatznutzen existiert (a) und entlässt den pharmazeutischen Unternehmer aus der Verpflichtung, bestimmte Teile des Dossiers einzureichen (b). Die übrigen Teile des Dossiers sind jedoch auch für diese Orphan Drugs vollständig einzureichen.

Es ist zu beachten, dass der Gemeinsame Bundesausschuss in seiner Verwaltungspraxis das Ausmaß des Zusatznutzens auch für diese Orphan Drugs bewertet. Diesbezüglich unterscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss nicht zwischen Orphan Drugs mit einem GKV-Jahresumsatz von nicht mehr als 50 Millionen Euro und anderen Orphan Drugs bzw. Arzneimitteln, sondern wendet die Bestimmungen der AM-Nutzen VO einheitlich an.[17] Da das Ausmaß des Zusatznutzens eine bedeutende Rolle bei den Preisverhandlungen spielt, muss dieser Aspekt bei jeder Dossier-Vorbereitung beachtet werden, selbst wenn § 35 a Abs. 1 Satz 10 SGB V Anwendung findet. Die Frage, ob diese Verwaltungspraxis des Gemeinsamen Bundesausschusses im Einklang mit den nationalen und unionsrechtlichen Vorschriften steht, soll hier jedoch nicht näher erläutert werden.

[17] Siehe § 7 Abs. 2 Satz 7 AM-NutzenVO: Bei der Nutzenbewertung wird geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist, welcher Zusatznutzen für welche Patientengruppen in welchem Ausmaß belegt ist, wie die vorliegende Evidenz zu bewerten ist und mit welcher Wahrscheinlichkeit der Beleg jeweils erbracht wird.

Mit der Einführung der gesetzlichen Unterstellung des Zusatznutzens in § 35 a Abs. 1 Satz 10 SGB V untersagt der deutsche Gesetzgeber die vollständige Versagung des Zusatznutzens für bestimmte Orphan Drugs. Er hat damit das Prinzip des Vorrangs des Unionsrechts zum Teil beachtet, indem er spezielle Vorschriften im AMNOG für Orphan Drugs mit einem GKV-Jahresumsatz von bis zu 50 Millionen Euro im SGB V eingeführt hat. Insoweit kann die deutsche Regelung durchaus als unionsrechtskonformes Beispiel für andere EU-Mitgliedstaaten dienen. Inwieweit die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu abweichenden Schlussfolgerungen führt, muss von Fall zu Fall beurteilt werden.

b) Orphan Drugs mit einem jährlichen GKV-Umsatz von über 50 Millionen Euro

§ 35 a Abs. 1 Satz 10 SGB V sieht die oben genannte Privilegierung nur für Orphan Drugs mit einem GKV-Jahresumsatz von nicht mehr als 50 Millionen Euro vor. Die Vorschrift findet keine Anwendung auf Orphan Drugs mit einem GKV-Jahresumsatz, der diese Schwelle überschreitet. Die aus dem Unionsrecht folgende Verpflichtung, die sog. „orphan designation" zu respektieren, findet sich ansonsten in den deutschen Rechtsvorschriften zu Orphan Drugs nicht wieder. Zugleich ist dieser Schwellenwert als eine rein von fiskalen Erwägungen getragene nationale Entscheidung anzusehen.

Wie frühere Fälle gezeigt haben, hat das IQWiG selbst dort das Vorhandensein des Zusatznutzens bewertet und in Zweifel gezogen, wo die Regelung des § 35 a Abs. 1 Satz 10 SGB V nach dem Willen des Gesetzgebers eindeutig Anwendung finden sollte.[18] Anstatt den Anwendungsbereich des § 35 a Abs. 1 Satz 10 SGB V auf Fälle mit einem jährlichen Umsatz von 30 oder 25 Millionen Euro zu reduzieren, sollte die willkürlich gesetzte 50 Millionen Euro Schwelle aus den oben dargestellten unionsrechtlichen Gründen gänzlich abgeschafft werden. Die Regelung sollte vielmehr auf alle Orphan Drugs ausgedehnt werden. Hierdurch würde eindeutig klargestellt, dass die Kriterien der sog. „orphan designation" nicht im Rahmen der frühen Nutzenbewertung einer Neubewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss oder das IQWiG unterzogen werden dürfen.

c) Orphan Drugs in den Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband

Da der Preis eines Orphan Drugs nicht Gegenstand der Entscheidung über die „orphan designation" ist, stellt die Einführung verpflichtender Preisverhandlungen auch für Orphan Drugs per se keinen Verstoß gegen die oben genannten Grundsätze dar. Dies wird bestätigt durch die Rechtsprechung des EuGH, der erst kürzlich erneut betont hat, dass die Festlegung der Preise und des Umfangs der Erstattung von Arzneimitteln in die Kompetenz der Mitgliedstaaten fällt: Danach bleiben die Mitgliedstaaten – wie Art. 4 Abs. 3 dieser Richtlinie zu entnehmen ist – für die Festsetzung der Arzneimittelpreise und der vom nationalen Krankenversicherungssystem aufgrund der gesundheitlichen, wirtschaftlichen und sozialen Bedingungen zu leistenden Erstattungssätze zuständig.[19]

Dies gilt auch für Orphan Drugs, so lange die Feststellungen der Kommissionsentscheidung zur „orphan designation" nicht im Rahmen der Preisfindungs- und Erstattungsverfahren und im Speziellen in den Preisverhandlungen in Frage gestellt werden. Es ist anzunehmen, dass der GKV-Spitzenverband diese Prinzipien grundsätzlich respektiert, da er gesetzlich verpflichtet ist, die Preisverhandlungen auf der Grundlage der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu führen, der seinerseits an die o. g. Prinzipien gebunden ist.[20] Ob diese Annahme zutreffend ist, muss jedoch von Fall zu Fall individuell beurteilt werden. Die bloße Verpflichtung des pharmazeutischen Unternehmers, die Preise für Orphan Drugs mit dem GKV-Spitzenverband zu verhandeln, ist für sich genommen jedoch kein Verstoß gegen die oben dargelegten Grundsätze.

4. Zusammenfassung

Der deutsche Gesetzgeber hat das Prinzip des Vorrangs des Unionsrechts zum Teil beachtet, indem spezielle Vorschriften im AMNOG für Orphan Drugs mit einem GKV-Jahresumsatz von bis zu 50 Millionen Euro im SGB V eingeführt wurden. Diese (rechtlich notwendige) Respektierung der Entscheidung der Europäischen Kommission in Form der sog. „orphan designation" kann ein Vorbild für andere EU-Mitgliedstaaten sein, da sie im Einklang mit den bindenden Vorgaben des Unionsrechts, namentlich mit der Verordnung (EG) Nr. 141/2000, steht.

Aus rechtlichen Gründen sollte die bestehende Regelung in § 35 a Abs. 1 Satz 10 SGB V auf alle Orphan Drugs ausgedehnt werden und nicht auf Produkte mit einem Jahresumsatz bis zu 30 oder 25 Millionen Euro reduziert werden.

Jede vollständige Versagung der Anerkennung eines Zusatznutzens für Orphan Drugs in nationalen Preisfestsetzungs- und Erstattungsverfahren steht im Widerspruch zu den Feststellungen der – mittels Kommissionsentscheidung erlassenen – sog. „orphan designation" und dem Grundsatz des Vorranges des Unionsrechts.

Anschrift der Verfasser:
Rechtsanwalt Dr. Alexander Natz, LL. M. und
Rechtsanwalt Dr. Oliver Sude
European Confederation of Pharmaceutical
Entrepreneurs AISBL (EUCOPE)
Rue d'Arlon 50
B-1000 Brüssel / Belgien
E-Mail: natz@eucope.org / sude@eucope.org

[18] Wie im Fall Esbriet/Pirfenidon: EMA/COMP 11127 2001, Entsch. v. 2. 3. 2011.

[19] EuGH, Urt. v. 29. 3. 2012, Rs. C-185 10 – Kommission/Polen, Rdnr. 49.

[20] Siehe § 130 b Abs. 1 SGB V: Der Spitzenverband Bund der Krankenkassen vereinbart mit pharmazeutischen Unternehmern im Benehmen mit dem Verband der privaten Krankenversicherung *auf Grundlage des Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung* nach § 35 a Absatz 3 mit Wirkung für alle Krankenkassen Erstattungsbeträge für Arzneimittel, die mit diesem Beschluss keiner Festbetragsgruppe zugeordnet wurden. (Hervorhebung durch die Autoren).