

Orphan Drugs – ein Akt der Balance zwischen Patientenversorgung und Finanzierung

NATALIE KOHZER,
CHRISTINA DIESSEL

Natalie Kohzer ist Apothekerin und Referentin im Versorgungsmanagement beim BKK Dachverband e.V., Berlin

Dr. Christina Diessel ist Apothekerin und Referentin im Versorgungsmanagement beim BKK Dachverband e.V., Berlin

Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen, Orphan Drugs, nehmen bei der Zulassung und frühen Nutzenbewertung eine besondere Rolle ein. Sie werden gefördert, um die medizinische Versorgung für kleinere Patientengruppen zu schaffen, die ansonsten in der Forschung keinen Raum einnehmen würden. Die Preise der Orphan Drugs sind auch nach Festsetzung eines Erstattungsbetrags sehr hoch. Außerdem steigen die Einstiegspreise neuer Orphan Drugs stetig. Die Höhe des erreichten Umsatzes liegt zwischen den Ausgaben für Krebsmedikamente und Antidiabetika.

Hintergrund

Die Ausgaben für Arzneimittel zur Therapie seltener Erkrankungen gelangen immer mehr in den Fokus. Das hat verschiedene Ursachen. Zum einen werden vermehrt Medikamente dieser Arzneimittelgruppe zugelassen und stehen dem deutschen Patienten somit erstmalig zur Verfügung. Zum anderen rufen pharmazeutische Unternehmer gerade für diese Arzneimittelgruppen ambitionierte Preise auf.

Orphan Drugs haben ein vielfältiges Anwendungsspektrum. Sie werden zur Therapie, bei der Diagnostik oder auch zur Prävention einer seltenen Erkrankung eingesetzt.

Die Definition einer seltenen Erkrankung unterscheidet sich in den verschiedenen Regionen der Welt. Die europäische Union definiert eine Erkrankung als selten, wenn weniger als fünf von 10.000 Menschen darunter leiden (Roll et al. 2011). Die Krankheiten werden oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert und führen zu einer dauerhaften körperlichen oder geistigen

Beeinträchtigung. Die an ihr erkrankten Patienten haben häufig eine deutlich verminderte Lebenserwartung. Das ist beispielsweise bei der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose vom Typ 2 der Fall. Diese Erkrankung ist eine sehr seltene Erbkrankheit. Sie manifestiert sich meist im Alter von zwei bis vier Jahren und schreitet schnell voran. Die kleinen Patienten versterben überwiegend im jugendlichen Alter (Chang et al. 2011). Mitte 2017 erhielt das erste Orphan Drug zur Therapie dieser Erkrankung eine Zulassung.

Bis in die frühen 1980er Jahre wurden weltweit sehr wenig Arzneimittel zur Therapie von seltenen Erkrankungen entwickelt und zur Marktreife gebracht. Aufgrund der Kosten und der Aussichten auf geringe Umsätze vernachlässigte die pharmazeutische Industrie diese Gruppe von wichtigen Arzneimitteln (Schieppati et al. 2008). Dies änderte sich als die USA 1983 den Orphan Drug Act verabschiedeten. In den folgenden Jahren zogen Japan (1993), Australien (1998) und die Europäische Union (2000) nach. Seitdem wird die Erforschung und Zulassung von

Orphan Drugs auf verschiedenen Wegen gefördert, was zu einer deutlichen Zunahme der verfügbaren Orphan Drugs führt.

Die Therapiekosten einer seltenen Erkrankung sind vergleichsweise hoch. Dafür ist die Anzahl der betroffenen Patienten je einzelner seltener Erkrankung sehr gering. Da es allerdings weltweit bis zu 8.000 seltene Erkrankungen gibt, ist die Anzahl aller an einer seltenen Erkrankung leidenden Patienten deutlich höher (Europäische Kommission 2017). Schätzungen zufolge leben in Deutschland vier Millionen Patienten mit einer seltenen Erkrankung (BMG 2018). Teilweise sind diese Patienten noch nicht diagnostiziert oder für sie steht bislang keine Therapie zur Verfügung.

Durch die Anerkennung als Orphan Drug erhalten diese Arzneimittel im Prozess der Zulassung verschiedene Begünstigungen.

Die Kosten und die Verordnungen von Orphan Drugs haben über die Jahre weiter zugenommen und erreichten im Jahr 2016 gut 1,8 Mrd. Euro und 11,7 Mio. definierte Tagesdosen (AVR 2017). Eine definierte Tagesdosis ist als Maß für die verordnete Menge eines Arzneistoffes zu verstehen. Sie wird häufig als Mengenkomponekte in der Darstellung von Arzneimittelverordnungen genutzt. Die Höhe des erreichten Umsatzes von Orphan Drugs liegt zwischen den Ausgaben für Krebsmedikamente (1,6 Mrd. Euro) und Antidiabetika (2,3 Mrd. Euro). Der Umsatz steigt stärker an als die Menge der Verordnungen, was auf eine Verteuerung der Behandlung mit Orphan Drugs hinweist. Gerade diese hohen und immer weiter steigenden Preise für neue Orphan Drugs sind in der Vergangenheit in die Kritik geraten.

Der Artikel nimmt den Status Quo der Förderung von Orphan Drugs auf und macht auf die aktuellen und künftigen Herausforderungen der frühen Nutzenbewertung und der Erstattung von Orphan Drugs in Deutschland aufmerksam. Außerdem geht es um die Frage, ob eine Balance zwischen Förderung und entstehenden Ausgaben dieser wichtigen Arzneimittelgruppe erreicht ist.

Wann wird ein Arzneimittel zu einem Orphan Drug?

Die rechtlichen Grundlagen für die Regelungen zu Orphan Drugs sind in der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 beschrieben. Seit dem Jahr 2000 können pharmazeutische Unternehmer einen Orphan-Drug-Status für ihren Wirkstoff bei der Europäische Arzneimittel-Agentur EMA beantragen. Der Antrag auf einen Orphan-Drug-Status muss immer vor dem entsprechenden Zulassungsantrag gestellt werden. Dafür müssen drei Kriterien kumulativ erfüllt sein: Erstens leiden höchstens fünf von 10.000 EU-Bürgern an der zu behandelnden Krankheit. Zweitens muss die Erkrankung lebensbedrohend sein oder eine chronische Invalidität nach sich ziehen. Drittens steht derzeit keine zufriedenstellende Methode zur Therapie, Verhütung oder Diagnose zur Verfügung oder es kann zusätzlich dazu ein erheblicher Nutzen im Sinne der EMA-Kriterien nachgewiesen werden. Erheblicher Nutzen ist durch die

EMA in der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 definiert als ein klinisch relevanter Vorteil oder ein bedeutender Beitrag zur Behandlung von Patienten. Im Jahr 2017 vergab die EMA zu zwei Drittel einen Orphan-Drug-Status aufgrund eines zu erwartenden erheblichen Nutzens im Sinne seiner Kriterien (EMA 2018). Beispielsweise wertete die EMA die neue liposomale Formulierung des bekannten Wirkstoffs Cisplatin als eine erhebliche Verbesserung. Damit erwartet der Ausschuss für Arzneimittel für seltene Erkrankungen eine Konzentration des Wirkstoffes am Wirkort und weniger Nebenwirkungen für die Patienten (EMA COMP 2007).

Es ist möglich, dass auch für einen zweiten Wirkstoff in derselben Indikation ein Orphan-Drug-Status vergeben wird. Zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie waren zeitgleich sogar fünf verschiedene Arzneimittel mit Orphan-Drug-Status zugelassen (Pfeiffer et al. 2015).

Seit November 2007 können pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf eine Anerkennung als Orphan Drug sowohl bei der EMA als auch der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA stellen. Die Entscheidung darüber, ob ein Arzneimittel den Orphan-Drug-Status in der jeweiligen Region erhält, wird aller-

dings unabhängig voneinander getroffen (Roll et al. 2011). Durch die Anerkennung als Orphan Drug erhalten diese Arzneimittel im Prozess der Zulassung verschiedene Begünstigungen.

Förderung der Forschung und Zulassung von Orphan Drugs

Die meisten pharmazeutischen Unternehmen agieren weltweit, so dass auch die Förderungen in unterschiedlichen Regionen genutzt werden können. Im Folgenden werden Förderungen der Pharmaindustrie im europäischen und US-amerikanischen Raum näher erläutert.

In Deutschland fördert seit 2003 das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) verschiedene Projekte. Diese sollen zur Aufklärung wichtiger Fragen zu seltenen Erkrankungen beitragen (BMBF 2018).

Ergänzend gibt es eine Besonderheit im deutschen Gesundheitssystem. Orphan Drugs können unter bestimmten Umständen von den Herstellerabschlägen befreit werden. Ein Antrag des pharmazeutischen Unternehmers ist dann positiv zu bescheiden, wenn dieser nachweist, dass durch einen Abschlag „seine Aufwendungen insbesondere für Forschung und Entwicklung für das Arzneimittel nicht mehr finanziert werden“. Sieht man sich allerdings die aktuelle Liste der bisher erteilten Bescheide für eine Befreiung bzw. Reduzierung von den Herstellerabschlägen des Bundesamts für Wirtschaft und Ausfuhrkontrolle an, so findet sich kein einziger pharmazeutischer Unternehmer auf der Liste, der ein Orphan Drug vertreibt. Dieses kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass der Abschlag, der bei neuen Arzneimitteln sieben Prozent des Herstellerabgabepreises beträgt, auch für Orphan Drugs nicht zu hoch ist.

Im europäischen Raum wird die Zulassung von Orphan Drugs vor allem durch drei Punkte begünstigt. Erstens gibt es eine kostenlose wissenschaftliche Beratung zur Erstellung eines Prüfplans für klinische Studien durch die EMA (sog. „Protocol Assistance“). Zweitens entfallen die Zulassungsgebühren bei der EMA ganz oder teilweise. Kleine oder mittlere Unternehmen sind davon meist vollständig befreit. Drittens erhalten Orphan Drugs eine Marktexklusivität von zehn Jahren. So hat der Hersteller eines Orphan Drugs eine größere Planungs-

sicherheit. Der Zeitraum kann sich auf maximal zwölf Jahre verlängern, wenn für das Arzneimittel klinische Studien gemäß eines genehmigten Prüfkonzeptes für die Anwendung bei Kindern durchgeführt werden.

Darüber hinaus gibt es verschiedene Projekte, die die Erforschung seltener Erkrankungen auf europäischer und nationaler Ebene fördern. Beispielsweise sei hier die Forschungsförderung durch die Europäische Kommission „Horizon 2020, the EU Framework Programme for Research and Innovation“ genannt (Europäische Kommission 2018). Horizon 2020 ist das größte je initiierte Forschungs- und Innovationsprogramm in Europa. Neben vielen anderen Vorhaben fördert das Programm auch die Entwicklung von Orphan Drugs.

Für den europäischen Raum gibt es zudem teilweise steuerliche Begünstigungen für Orphan Drugs. Da die Entscheidung darüber in die Zuständigkeit der einzelnen Länder fällt, sind unterschiedliche Ausprägungen vorhanden. Zum Beispiel bieten Großbritannien, Frankreich und die Niederlande Steuervorteile an (Europäische Kommission 2006).

Auch im US-amerikanischen Raum erhalten Orphan Drugs diverse Förderungen. Orphan Drugs sind von den Zulassungsgebühren der Arzneimittelzulassungsbehörde FDA befreit (Roll et al. 2011). Zulassungsanträge von Orphan Drugs haben gegenüber denen von anderen Arzneimitteln Vorrang (EvaluatePharma 2017). Das führt dazu, dass die Zeit für die Zulassung in den USA um drei Monate schneller ist als für andere Arzneimittel (EvaluatePharma 2014).

Pharmafirmen erhalten zusätzlich eine Steuergutschrift bis zu 50 Prozent der Forschungs- und Entwicklungskosten für Orphan Drugs (EvaluatePharma 2017). Ebenso kann die klinische Forschung der Phase I bis III von Orphan Drugs subventioniert werden. Wie im europäischen Raum erhalten Orphan Drugs auch in den USA eine Marktexklusivität. Diese ist allerdings mit sieben Jahren etwas kürzer als in der EU.

Wie die EMA akzeptiert auch die FDA aufgrund der kleinen Patientenzahlen einen abweichenden methodischen Standard bei den Zulassungsstudien für Orphan Drugs. Sie erkennt eine kleinere Studiengröße und auch teilweise Beobachtungsstudien an (Roll et al. 2011). Gemäß des Orphan Drug Reports 2014 ist

die klinische Entwicklung von Orphan Drugs günstiger als für Nicht-Orphan-Arzneimittel. Dies liegt vor allem an der kleineren Studienpopulation (EvaluatePharma 2014).

Die in Anspruch genommenen Förderungen für die Entwicklung von Orphan Drugs werden nicht systematisch erfasst. Es besteht keine Transparenz hinsichtlich der Fördersumme in den verschiedenen Ländern und deren Höhe. Darüber hinaus gibt es auch keine systematische Erfassung der Forschungs- und Entwicklungskosten. So besteht die Gefahr, dass die Fördersummen und die Einnahmen eines Arzneimittels die Ausgaben zur Entwicklung stark übersteigen. Diese Gewinne würden in die Unternehmen zurückfließen, ohne dass die Versichertengemeinschaft von möglichen Preisreduktionen profitiert.

Privilegierte Stellung der Orphan Drugs in der Nutzenbewertung im Gemeinsamen Bundesausschuss

Seit dem Jahr 2011 bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) alle neuen Arzneimittel in Deutschland, also auch neue Orphan Drugs.

Bei Arzneimitteln ist die Bewertung des Zusatznutzens das Kernstück des Beschlusses. Dabei fokussiert sich das höchste Gremium der Selbstverwaltung vor allem auf die Quantifizierung eines vorhandenen Zusatznutzens eines neuen Arzneimittels gegenüber seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zusätzlich bildet der G-BA die Anzahl der betroffenen Patienten und auch die entstehenden jährlichen Therapiekosten ab. Auf Basis des Nutzenbeschlusses des G-BA handeln der pharmazeutische Unternehmer und der GKV-Spitzenverband einen angemessenen Preis für das Produkt aus. Dieser gilt ab dem 13. Monat nach Markteintritt.

Für die Bewertung von Orphan Drugs gibt es allerdings Besonderheiten. Allen voran ist hier der gesetzlich vorgegebene fiktive Zusatznutzen zu nennen. Zusätzlich dazu wird der Zusatznutzen von Orphan Drugs anhand der Zulassungsunterlagen bestimmt und muss nicht gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt werden. Mit der Zulassung gilt damit der Zusatznutzen für Orphan Drugs als belegt – jedenfalls bis zu einer Umsatzschwelle

von 50 Millionen Euro im Jahr. Ab diesem Wert durchlaufen auch Orphan Drugs eine normale Bewertung ohne Sonderbehandlung.

Den G-BA stellt diese Sonderregelung vor spezielle Herausforderungen. Selbst wenn ein patientenrelevanter Zusatznutzen mit den Zulassungsunterlagen nicht zu erkennen ist, muss er ihn beschlie-

Der deutsche Sonderweg in der Anerkennung des fiktiven Zusatznutzens bei der Zulassung von Orphan Drugs ist im internationalen Vergleich einzigartig.

ßen. Meist behilft sich der G-BA mit der Vergabe des nicht quantifizierbaren Zusatznutzens. Teilweise finden sich in den tragenden Gründen zu dem Beschluss Hinweise darauf, dass nur aus gesetzlicher Fiktion ein Zusatznutzen vergeben wurde. Dieses Vorgehen führt jedoch zu einer Ungleichbehandlung. Orphan Drugs, die einen echten Zusatznutzen zeigen konnten, der aber nicht quantifizierbar ist, erhalten die gleiche Bewertung, wie Orphan Drugs ohne belegbaren Zusatznutzen. Mit einem alleinigen Blick auf den Beschluss können diese verschiedenen Fälle nicht unterschieden werden. Beispielsweise weist der G-BA in seinen tragenden Gründen zu dem Beschluss für den Wirkstoff Daratumumab darauf hin, dass er „das Ausmaß des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a [...] SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens [...] als nicht quantifizierbar [...] einstuft (G-BA 2016). Im Verfahren des Orphan Drug Cerliponase alfa weist der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zu und macht in den tragenden Gründen deutlich, dass ein positiver Effekt vorliegt. Aufgrund methodischer Mängel ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens jedoch nicht möglich (G-BA 2017). Damit ist der nicht quantifizierbare Zusatznutzen beider Orphan Drugs in keiner Weise vergleichbar. Eine Abhilfe könnte eine extra Nutzenkategorie wie beispielsweise „fiktiver Zusatznutzen“ sein. Dazu bedarf es allerdings einer Gesetzesänderung.

Der deutsche Sonderweg in der Anerkennung des fiktiven Zusatznutzens mit der Zulassung von Orphan Drugs

ist im internationalen Vergleich einzigartig. Andere HTA-Behörden¹ in verschiedenen Ländern bewerten Orphan Drugs grundsätzlich wissenschaftlich, so wie andere Arzneimittel auch (Zentner 2013). Jedoch lassen sich in der Praxis in den meisten Ländern Besonderheiten im Umgang mit Orphan Drugs erkennen. Beispielsweise sind in vielen Ländern soziale und ethische Aspekte ausdrückliche Bestandteile bei Entscheidungen (Zentner 2013).

Nachfolgend wird kurz auf die konkreten Bewertungen von Orphan Drugs durch den Gemeinsamen Bundesausschuss und deren Besonderheiten eingegangen. Als Grundlage diente die Homepage des G-BA (Stand Januar 2018). Die Anzahl der Orphan-Drug-Verfahren haben deutlich zugenommen. Starteten im Jahr 2011 zwei Arzneimittel zur Therapie seltener Erkrankungen, waren es 2017 schon 18. Unter den Orphan Drugs wird häufig die Bewertung nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vergeben. Aktuell erfolgt das in mehr als 50 Prozent der Fälle bei Betrachtung der Subgruppen. Konkret ist die Evidenz bei der Bewertung von Orphan Drugs häufig unzureichend, was am Design von nicht-vergleichenden Studien und der Verwendung von Surrogatendpunkten² liegt (Kulig 2016). Aufgrund der Unreife der Daten befristet der G-BA die Nutzenbeschlüsse von Orphan Drugs häufig. Das passiert in gut 30 Prozent der Fälle. Der G-BA befristet seine Nutzenbeschlüsse immer dann, wenn er erwartet, dass zukünftig relevante klinische Daten generiert werden. So wird sichergestellt, dass die Beschlüsse anhand aktueller Daten gefasst werden.

Trotz der oftmals unreifen Daten haben etwas weniger als die Hälfte der Arzneimittel für seltene Erkrankungen in Gänze oder in einzelnen Subgruppen eine differenziertere Bewertung als „nicht quantifizierbar“ erhalten. Die beste Nutzenkategorie „erheblich“ konnte in einem Fall vergeben werden. Das gelang dem Orphan Drug Nusinersen (Stand 01.03.2018). Nusinersen wirkt gegen die genetisch bedingte spinale Muskelatrophie. Babys sterben oft früh durch eine Atemlähmung. Durch das Arzneimittel verlängert sich das Überleben erheblich. Zusätzlich werden die krankheitsbestimmenden Symptome abgeschwächt.

Nachstehend sind die Ergebnisse der Orphan-Drug-Bewertungen gegenübergestellt, die einer „richtigen“ Bewertung unterzogen wurden. Das ist immer dann der Fall, wenn Orphan Drugs die Umsatzschwelle von 50 Millionen Euro überschreiten. Gegenwärtig betrifft das sechs Orphan Drugs (Stand 01.03.2018). In allen sechs Fällen lag zumindest eine randomisierte klinische Studie vor. Eine randomisierte klinische Studie entspricht dem aktuellen Goldstandard in der Bewertung von klinischen Effekten.

Im Ergebnis gibt es bei einer Neubewertung nach Überschreitung der 50-Millionen-Grenze sowohl Gewinner als auch Verlierer. In jedem Fall lässt sich feststellen, dass die Bewertungen differenzierter werden. Nur in einem Fall gibt es einen klaren Verlierer. Macitentan (Opsumit®) konnte seinen geringen Zusatznutzen nicht bestätigen und erhielt die Bewertung „Zusatznutzen nicht belegt“. In zwei weiteren Fällen konnte die ursprüngliche Bewertung nur teilweise erhalten bleiben. In jeweils einer Patientenpopulation stufte der G-BA den Zusatznutzen auf „nicht belegt“ ab. Im Fall von Daratumumab (Darzalex®) wurde der ursprüngliche nicht quantifizierbare Zusatznutzen für das gesamte Arzneimittel neu bewertet und auf zwei

Im zentralen EMA-Zulassungsverfahren von Orphan Drugs werden Abstriche bei der Evidenz im Sinne der Güte einer klinischen Studie akzeptiert.

Patientenpopulationen verteilt. Im Ergebnis erhielt die eine Gruppe eine bessere und die andere Gruppe eine schlechtere Bewertung. Die beiden Orphan Drugs Ruxolitinib (Jakavi®) und Carfilzomib (Kyprolis®) konnten ihr Ergebnis klar verbessern. In beiden Fällen gelang der Sprung von einem geringen auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der Ausgang dieser sechs Verfahren zeigt, dass sich die Orphan Drugs nicht vor einer regulären Bewertung scheuen müssen. Vor diesem Hintergrund und im Hinblick auf die Patientensicherheit und der Qualität der Versorgung sollten alle Orphan Drugs unabhängig von einer Umsatzgrenze eine reguläre frühe Nutzenbewertung erhalten.

Evidenzgenerierung und Bewertung von Orphan Drugs

Im zentralen EMA-Zulassungsverfahren von Orphan Drugs werden Abstriche bei der Evidenz im Sinne der Güte einer klinischen Studie akzeptiert. Die Messlatte hängt nicht so hoch wie bei anderen Arzneimitteln. Allerdings muss auch bei Orphan Drugs von einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis ausgegangen werden. Nur die Aussagekraft zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ist bei Orphan Drugs herabgesetzt. Mit diesem Vorgehen soll die Entwicklung, Zulassung und Vermarktung von Orphan Drugs erleichtert werden. Einerseits ist das ein verständlicher Ansatz. Denn es gibt viele seltene Erkrankungen, die nicht ausreichend oder gar nicht therapiert werden können. Andererseits haben Patienten, die an einer seltenen Erkrankung leiden, dasselbe Recht auf gute Behandlung und denselben Anspruch auf Unbedenklichkeit und Wirksamkeit wie andere Patienten auch. Hier zeichnet sich der Spagat zwischen einem schnellen Marktzugang und dem sicheren Nachweis der Wirksamkeit ab. Die pharmazeutische Industrie führt immer wieder an, dass die Evidenzgenerierung im Bereich der Orphan Drugs aufgrund der geringen Anzahl von betroffenen Patienten nicht wie bei anderen Erkrankungen funktioniere (ATSE 2016). Abstriche seien nötig, um den Zugang zur Versorgung der Patienten nicht zu gefährden (ATSE 2016). Verschiedene Autoren haben sich mit der Thematik beschäftigt. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat zu der Fragestellung hinsichtlich der Studienqualität einen sogenannten Rapid Report erstellt (IQWiG 2014). In dem Bericht unterscheidet das IQWiG zwischen seltenen und sehr seltenen Erkrankungen

- 1 HTA Behörden führen Medizintechnik Folgenabschätzungen durch. Dazu wird die jeweilige Medizintechnik – und dazu gehören auch Arzneimittel – systematisch bewertet. Dabei können verschiedene Kategorien wie medizinische, soziale und/oder ökonomische Auswirkungen berücksichtigt werden. Die HTA-Berichte werden häufig transparent gemacht und auf der Homepage der jeweiligen HTA-Behörde bereitgestellt. Deutsche Beispiele für HTA-Behörden sind der G-BA und das IQWiG.
- 2 Ein Surrogatendpunkt ist ein Merkmal, der als Ersatz für einen klinischen Endpunkt eingesetzt werden soll. Er soll den klinischen Nutzen oder den Schaden oder das Fehlen von Nutzen oder Schaden auf der Basis von epidemiologischen, therapeutischen, pathophysiologischen oder anderer wissenschaftlichen Evidenz vorhersagen können“ (Biomarkers Definitions Working Group 2001)

(5/10.000 bzw. 2/100.000). In 69 Prozent der Fälle lagen randomisierte klinische Studie für die Zulassung von Orphan Drugs vor. Das IQWiG kommt in seinem Bericht zu dem Schluss, dass prinzipiell konventionelle randomisierte Studien auch bei (sehr) seltenen Erkrankungen machbar sind. Auch auf der interdisziplinären Plattform im Jahr 2016 zur frühen Nutzenbewertung kommt Dr. Kulig, G-BA, zu dem Schluss, dass randomisierte klinische Studie auch bei seltenen Erkrankungen prinzipiell machbar sind. Bisherige Erfahrungen aus den Bewertungen des G-BA zeigen, dass für 70 Prozent der zugelassenen Anwendungsgebiete Daten aus wissenschaftlich fundierten Studien vorliegen (Schulz et al. 2017). Kulig bestätigt diese Aussage; bei ca. dreiviertel der G-BA Bewertungen von Orphan Drugs lagen diese auch vor. Konkret heißt das, dass auch bei seltenen Erkrankungen ein randomisiertes Studiendesign möglich ist. Dieses ist der Goldstandard in der Bewertung eines kausalen, klinischen Zusammenhangs. Damit kommen drei verschiedene Autoren zu dem Schluss, dass in 70 bis 75 Prozent der Fälle eine randomisierte Studie bei Orphan Drugs durchgeführt werden konnten.

Neben den Abstrichen hinsichtlich des Studiendesigns im Rahmen der Zulassung, gibt es auch bei der Nutzenbewertung verschiedene Meinungen bei der Einschätzung der Patientenrelevanz unterschiedlicher Endpunkte. Außerdem wird gefordert, dass auch bei Orphan Drugs zukünftig die Daten zur Lebensqualität besser berichtet werden müssen, um sie in die Bestimmung des Zusatznutzens einbeziehen zu können (Schulz et al. 2017). Dadurch könnte sich die Aussage zum Patientennutzen verbessern.

Finanzielle Bedeutung von Orphan Drugs in der GKV

Der Orphan-Drug-Markt wächst seit Jahren sehr dynamisch. Die Preise in diesem Segment steigen stetig an. Sie haben 2016 einen 33-fach höheren Preis als patentgeschützte Nicht-Orphan-Arzneimittel. Die Ausgaben und die Verordnungen von Orphan Drugs nehmen über die Jahre in der GKV weiter zu. Im Jahr 2016 wurden 11,7 Mio. definierte Tagesdosen verschrieben (AVR 2017). Die Ausgaben für Orphan Drugs betragen im Jahr 2016 gut 1,8 Mrd. Euro (AVR 2017). Das sind zwar nur 3,9 Prozent der Gesamtausgaben, die aber auf eine

extrem kleine Patientengruppe mit seltenen Erkrankungen entfallen.

Im Vergleich zum Vorjahr nehmen 2016 die Ausgaben der Orphan Drugs um fast elf Prozent zu. Die verordnete Menge hingegen steigt nur um 5,4 Prozent an (eigene Berechnung auf Grundlage des AVR 2017). In den vergangenen zehn Jahren hat sich der Umsatz von Orphan Drugs verdreifacht. Dieses dynamische Wachstum spiegelt sich teilweise in der verordneten Menge wieder. Diese hat sich im gleichen Zeitraum etwas mehr als verdoppelt (AVR 2017). Auch wenn man über den deutschen Tellerrand hinaus blickt, bleibt dieser Trend erhalten. Es wird erwartet, dass der weltweite Absatz von Orphan Drugs sich zwischen 2016 und 2022 nahezu verdoppelt (EvaluatePharma 2017).

Die finanzielle Relevanz für das GKV-System wird durch drei Faktoren der Orphan Drugs beeinflusst. Erstens ist der Preis von Orphan Drugs (relativ) hoch. Zweitens beeinflusst die Menge der Orphan-Drug-Verordnung den Haushalt der Krankenkassen. Drittens hat die Anzahl der verfügbaren Orphan Drugs einen maßgeblichen Effekt. Denn so nimmt die Verordnungsmenge der Gruppe der Orphan Drugs in Summe zu. Auch wenn die Menge jedes einzelnen Orphan Drug weiterhin gering bleibt.

Preise der Orphan Drugs gemessen an den Jahrestherapiekosten

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die Inhalte der Nutzenbeschlüsse des G-BA. Um die Einflussgröße Preis besser beurteilen zu können, sind im weiteren Verlauf die Jahrestherapiekosten der seit dem Jahr 2011 neuen Orphan Drugs näher beleuchtet. Es werden alle Jahrestherapiekosten der neu auf den Markt gekommenen Orphan Drugs betrachtet, für die bis Dezember 2017 ein Nutzenbeschluss vorlag. Diese variieren bei den verschiedenen Orphan Drugs stark zwischen circa 10.000 bis 2 Mio. Euro je Jahr. Die mittleren Jahrestherapiekosten liegen bei 280.000 Euro. Diese breite Streuung liegt wahrscheinlich in der Verschiedenartigkeit der betrachteten Orphan Drugs und ist auch dem betrachteten Zeitraum von sieben Jahren geschuldet.

Werden die Mittelwerte in den jeweiligen Jahren verglichen, fällt eine Zunahme der Jahrestherapiekosten ins Auge. Diese

steigende Entwicklung bestätigt den steigenden Preis dieser Arzneimittelgruppe. Damit passt sich die Preisbildung der Orphan Drugs dem allgemeinen Trend an.

Auch der durchschnittliche Preis der teuersten ein Prozent der patentgeschützten Arzneimittel erhöhte sich von 2006 auf 2016 von knapp 1.000 Euro auf 4.000 Euro (Pressemitteilung zum AVR 2017).

Der Preis eines Orphan Drugs wird durch verschiedene Faktoren im Laufe seines Produktzyklus beeinflusst. Die Marktexklusivität von Orphan Drugs

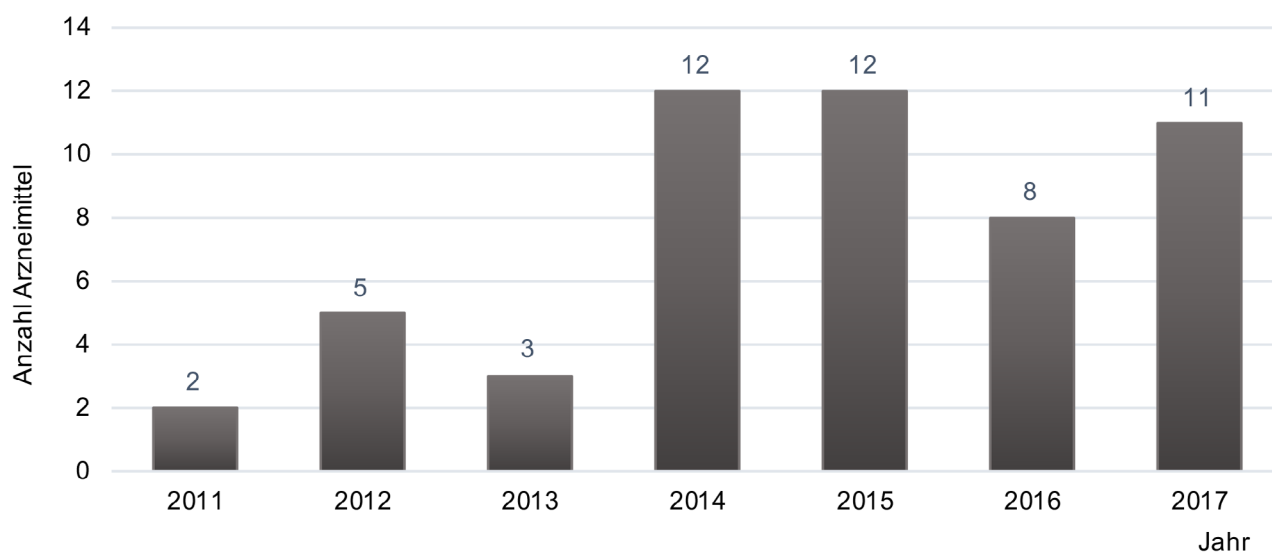
Die Marktexklusivität von Orphan Drugs führt eher zu einem steigenden Preis – es gibt für die jeweilige Patientengruppe meist keine Alternativen.

führt eher zu einem steigenden Preis. Es gibt für die jeweilige Patientengruppe meist keine Alternativen, so dass die Bereitschaft einen höheren Preis zu bezahlen in der Regel groß ist.

Seit dem Start des AMNOG-Verfahrens im Jahr 2011 verhandelt der GKVSpitzenverband mit dem betroffenen pharmazeutischen Hersteller einen Preis für alle neuen Arzneimittel. Im Durchschnitt wird ein mittlerer Abschlag von ca. 26 Prozent erzielt (Bundesregierung 2018). Für den Bereich der Orphan Drugs liegt der mittlere Abschlag bei ca. 21 Prozent³. Der niedrigere Abschlag bei den Orphan Drugs zeigt aber auch, dass die Preisverhandlungen bei seltenen Erkrankungen mit besonderen Patientengruppen an ihre Grenzen stoßen. Aufgrund der Exklusivität der Produkte und dem Orphan-Drug-Status, sind diese Arzneimittel anscheinend mit dem klassischen Verhandlungsinstrument nicht gut zu greifen. Letztlich ist der frei gewählte Einstandspreis kaum zu reduzieren, so dass die Gesetzliche Krankenversicherung hohe patientenindividuelle Kosten tragen muss. Denkbar ist ebenso, dass die pharmazeutischen Unternehmer ihren Einstandspreis um den vermuteten zukünftigen Abschlag erhöhen. Dann wäre die „Ersparnis der Gesetzlichen Krankenversicherung“ bereits eingepreist. Die

3 Ohne Berücksichtigung des Wirkstoffs Ali-pogene tiparovec, der einen Erstattungsbeitrag von „0 Euro“ erhalten hat, da er nicht im ambulanten Bereich eingesetzt wird.

Abbildung I: Neue Orphan Drugs im AMNOG-Verfahren



Quelle: G-BA Verfahren nach § 35a SGB V, eigene Darstellung

Antwort auf diese Frage bleibt mangels Daten leider offen. Auch die Bundesregierung verweist in diesem Kontext auf die freie Preisbildung (Bundesregierung 2018).

Die pharmazeutische Industrie bringt oft das Argument vor, dass der Preis der Orphan Drugs sich nach dem Marktexklusivitätszeitraum verringern würde (ATSE 2016). Es können wirkstoffgleiche Präparate oder ähnliche Wirkstoffe von anderen Marktteilnehmern zur Verfügung gestellt werden. Dadurch kann sich eine Konkurrenzsituation ergeben, die zu einem Abfall des Preises führen könnte.

Im nächsten Abschnitt wurde für die ehemaligen Orphan Drugs, die ihren Orphan Status in den Jahren 2015 bis 2017 verloren haben, analysiert, ob generische Präparate oder Biosimilars derzeit verfügbar sind (Stand 1. März 2018). Nach einer Liste des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller verloren 21 Orphan Drugs ihren Orphan-Status in diesem Zeitraum (vfa 2017). Drei Sonderfälle wurden nicht berücksichtigt⁴. Es verbleiben 19 ehemalige Orphan Drugs. In knapp einem Viertel der Fälle sind Generika verfügbar. Betrachtet man die Fälle, in denen es mehr als einen generischen Anbieter gibt, verringert sich der Anteil auf ca. zehn Prozent. Dieser Anteil ist nicht hoch. Sicher wird die generische Konkurrenz bei diesen ehemaligen Orphan Drugs zu einer Preisreduktion führen. Da es sich jedoch um sehr kleine Patientengruppen handelt, ist nicht zu erwarten, dass sich daraus große Einsparungen generieren lassen.

Erhebliche Verordnungsmengen trotz Orphan-Drug-Status

Die verordnete Menge für jedes einzelne Orphan Drug bleibt aufgrund der sehr geringen Patientenzahl auf einem geringen Niveau. Die Bedeutung ergibt sich erst aus seinem Umsatz, sprich das Produkt aus Menge und Preis.

Allerdings gibt es auch Ausnahmen, die trotz eines Orphan-Drug-Status erhebliche Mengen erzielen. So startete im Jahr 2001 das Krebsmedikament Imatinib als Orphan Drug. Seit dem Jahr 2012 trägt es nicht mehr diesen Status und verursacht im Jahr 2016 Nettoausgaben in Höhe von fast 250 Mio. Euro und steht bereits auf Rang 13 der 30 umsatzstärksten Arzneimittel (AVR 2017). Einen Einfluss auf den Preis hatte der Wegfall des Orphan-Drug-Status übrigens nicht.

Anzahl der verfügbaren Orphan Drugs

Die Anzahl der verfügbaren Orphan Drugs nimmt weiter zu. Als Annäherung wird der zeitliche Verlauf der neuen Orphan Drugs im AMNOG-Verfahren dargestellt. Abbildung I zeigt, dass ab 2014 mit ungefähr zehn neuen Orphan Drugs pro Jahr gerechnet werden kann (G-BA). Die Tendenz ist leicht steigend.

Die Zunahme der verfügbaren Orphan Drugs ist sowohl in der verordneten Menge als auch im Umsatz sichtbar. Abbildung

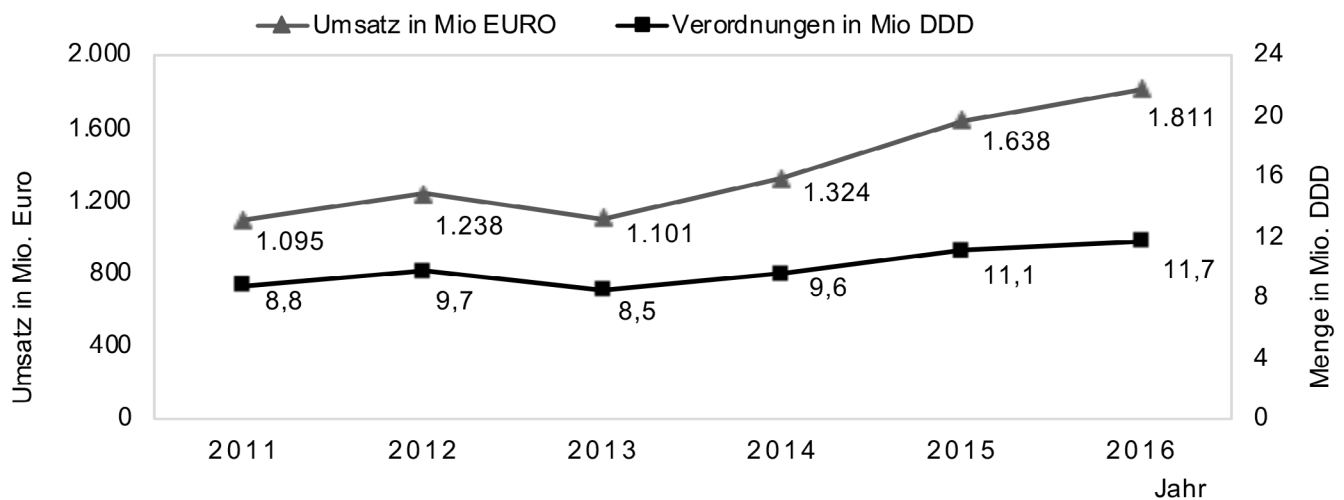
II gibt einen Überblick über die verordnete Menge und den Umsatz der Orphan Drugs in den Jahren 2011 bis 2016 (eigene Darstellung nach AVR 2017). Die Anzahl der neu zugelassenen Orphan Drugs ist etwas höher und lag im Jahr 2016 bei 14 Zulassungen. Da die frühe Nutzenbewertung erst bei Markteintritt startet, können sich hier Unterschiede ergeben.

Grenzen der Finanzierbarkeit in der GKV

Zukünftig werden mehr Patienten mit einer seltenen Erkrankung mit Orphan Drugs versorgt. Zum einen kommt das daher, dass jedes Jahr weitere Orphan Drugs eine Zulassung erhalten und in den Markt kommen. Zum anderen erhöht sich durch die Förderung und Forschung im Therapiegebiet der seltenen Erkrankungen das Bewusstsein für diese Erkrankungen, so dass mehr Fälle gefunden werden. Die betroffenen Patienten erhalten erstmals Zugang zu einer Arzneimitteltherapie. Durch neuartige Therapien gelingt es, seltene Erkrankungen zu behandeln. Im Idealfall erhöht sich die Lebenserwartung und die körperliche oder geistige Beeinträchtigung nimmt ab. Die Innovationsrate der Orphan Drugs hat sich auf einem

4 Ramicurumab musste aufgrund einer Indikationserweiterung den Status abgeben. Dinutuximab gab die Zulassung zurück. Lenalidomid verlor den Orphan-Status nur für eine seltene Erkrankung, nicht für alle.

Abbildung II: Menge und Umsatz der Orphan Drugs



Quelle: AVR 2017, S. 21 Abb. 1.8, eigene Darstellung

hohen Niveau eingependelt. Europaweit werden ca. 14 Orphan Drugs pro Jahr zugelassen (EMA 2018). Die Anzahl der Orphan-Drug-Verfahren im AMNOG-Prozess bestätigen diese Zahlen. Im Jahr 2017 starteten 11 Orphan Drugs in das Verfahren der frühen Nutzenbewertung, weil sie neu auf den deutschen Markt gekommen sind.

Der Aspekt der Preisbildung ist bei Orphan Drugs sehr intransparent. Damit unterscheiden sie sich nicht von anderen neuen Arzneimitteln. Besonders ist hier hervorzuheben, dass bei kleinen Kollektiven relativ hohe Preise aufgerufen werden. Dieses Vorgehen wird damit begründet, dass die Zielpopulation gering ist und der „Return on Investment“, also die Rückfinanzierung von Investitionskosten, nur durch hohe Preise erreicht werden kann. Interessanterweise beschreibt der Orphan Drug Report 2014, dass Orphan Drugs eher die Anlagenrendite wieder einspielen als andere neue Arzneimittel (EvaluatePharma 2014).

Das arzneitelegramm macht an einem konkreten Beispiel deutlich, dass vermutlich 50 Patienten ausreichen, um bei einem speziellen Orphan Drug die Entwicklungskosten wieder einzuspielen. Übrigens sind in dem konkreten Fall von dieser Erkrankung allein in Deutschland ca. 1.000 Patienten betroffen, so dass sich die Vermarktung sicher lohnen wird (arzneitelegramm 2017).

In einem Positionspapier der Arbeitsgemeinschaft Therapie seltener Erkrankungen wird die These vertreten, dass bei

sehr hohen Renditen bei Orphan Drugs zu erwarten wäre, dass weitaus mehr und auch größere pharmazeutische Unternehmen in diesem Bereich aktiv wären (ATSE 2016). Genau das ist aktuell auch der Fall. Große multinationale Pharmakonzerne dominieren dieses Geschäftsgebiet. Die Zeiten der kleinen Biotech-Unternehmen sind vorbei. Nach einer Prognose des Orphan Drug Reports 2017 werden im Jahr 2022 sieben der Top 10 nach weltweitem Umsatz an Orphan Drugs multinationale Pharmakonzerne sein (EvaluatePharma 2017). In dieser Prognose teilen sich fünf an der Spitze stehende Firmen ein Drittel des Orphan-Drug-Markts. Dabei haben multinationale Pharmakonzerne vor allem aus zwei Gründen Interesse an der Entwicklung von Orphan Drugs: Erstens nehmen die Ausgaben für diese speziellen Arzneimittel doppelt so stark wie die der anderen Arzneimittel zu. Zweitens gibt es bei Orphan Drugs (oftmals) keine therapeutischen Alternativen. Dadurch ist die Zahlungsbereitschaft für diese Arzneimittel meist höher und sie werden auch bei sehr hohen Preisen weiterhin erstattet.

Fazit

Die Erforschung seltener Erkrankungen und die Entwicklung therapeutischer Verfahren wird zurecht mannigfach unterstützt, was zum Wohle der betroffenen Patienten geschieht. Es findet eine Förderung der Forschung statt. Im Zulassungsprozess unterstützen die Europäische Arzneimittel-Agentur und die amerikanische

Zulassungsbehörde die pharmazeutischen Unternehmer mit Beratungen und dem Erlass von Gebühren. Gleichzeitig führt die Verordnung der betroffenen Orphan Drugs in der GKV zu hohen Ausgaben. Hinzu kommt, dass die Preise für neue Orphan Drugs weiter ansteigen. Schätzungen zufolge wird sich der weltweite Absatz von Orphan Drugs zwischen 2016 und 2022 verdoppeln. Als Grund dafür werden vor allem die Anreize für eine hohe Preisgestaltung genannt. In Einzelfällen spielt bereits ein geringer Anteil der deutschen Patienten die Kosten der Erprobung eines Orphan Drugs ein. Außerdem sind klinische Studien für Orphan Drugs aufgrund der kleinen Studienpopulation günstiger als die Durchführung für ein herkömmliches Arzneimittel. Diese Entwicklung ist für viele Stakeholder problematisch. Behauptungen, dass die Gruppe der multinationalen Pharmakonzerne unlautere Vorteile durch die Förderungen von Orphan-Drug-Entwicklungen erhalten, werden laut; vor allem stehen die Anreize zur hohen Preisgestaltung in der Kritik. Es sollte nicht sein, dass in einem so stark geförderten Markt die Hersteller den Preis maximal hoch setzen. Stattdessen wären diese bei der Kostenerstattung zu berücksichtigen. Anderenfalls bemisst sich der Preis alleine daran, was der Markt aufgrund der kritischen Patientenstruktur hergibt. Die Zukunft muss zeigen, ob alle Beteiligten den nötigen Balance-Akt zwischen qualitativ hochwertiger Patientenversorgung und Finanzierung erfolgreich absolvieren. ■

Literatur

arznei-telegramm (2017) Blickpunkt.

Intransparente Forschungskosten der Pharmaindustrie. 48: 87-8

Arbeitsgemeinschaft Therapie Seltene

Erkrankungen ATSE (2016) Die Erforschung & Entwicklung von Orphan Drugs: Ein Geschäftsmodell und seine Besonderheiten, RPP Healthcare (Hrsg.)

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) (2017) Gemeinsame Pressemitteilung zum Arzneiverordnungs-Report http://aok-bv.de/imperia/md/aokbv/presse/pressemitteilungen/archiv/2017/03_pressemitteilung_avr_web.pdf (Zugriff am 19.03.2018)

Biomarkers Definitions Working Group (2001) Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 69: 89–95. doi:10.1067/mcp.2001.113989 (Zugriff am 15.03.2018)

Bundesministerium für Bildung und Forschung BMBF (2018) Seltene Erkrankungen <https://www.bmbf.de/de/seltene-erkrankungen-379.html> (Zugriff am 15.03.2018)

Bundesministerium für Gesundheit BMG (2018) Seltene Erkrankungen <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html> (Zugriff am 15.03.2018)

Bundesregierung (2018) Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Gabelmann S, Zimmermann S, Kessler A et al. und der Fraktion DIE LINKE. – Drucksache 19/688 – vom 26.02.2018

Chang M, Cooper J, Davidson B et al. (2011) CLN2. In Mole S, Williams R, Goebel H (eds.) *The Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (Batten Disease)* 80-109 Oxford University Press.

Europäische Kommission (2006) Inventory of Community and Member States incentive measures to aid the research, marketing, development and availability of orphan medicinal products – Revision 2005 https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/orphanmp/doc/inventory_2006_08_en.pdf (Zugriff am 15.03.2018)

Europäische Kommission (2017) Rare Diseases a major unmet medical need <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/c2ba4fd4-ae31-11e7-837e-01aa75ed71a1/language-en> (Zugriff am 15.03.2018)

Europäische Kommission (2018) Horizon 2020 <https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/> (Zugriff am 15.03.2018)

Europäisches Parlament, Rat der Europäischen Union (1999) Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=DE> (Zugriff am 15.03.2018)

Europäisches Parlament, Rat der Europäischen Union (2000) Verordnung (EG) Nr. 847/2000 der Kommission vom 27. April 2000 zur

Festlegung von Bestimmungen für die Anwendung der Kriterien für die Ausweisung eines Arzneimittels als Arzneimittel für seltene Leiden und von Definitionen für die Begriffe „ähnliches Arzneimittel“ und „klinische Überlegenheit“ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0847&from=DE> (Zugriff am 15.03.2018)

European Medicines Agency EMA (2007) Public summary of positive opinion for orphan designation of cisplatin (liposomal) for the treatment of pancreatic cancer. EMEA/COMP/167850/2007 <http://regulon.com/lipoplatin/emea.pdf> (Zugriff am 19.03.2018)

European Medicines Agency EMA (2018) Orphan Medicines Figures 2000- 2017 http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500185766 (Zugriff am 15.03.2018)

EvaluatePharma® (2014) Orphan Drug Report 2014 info.evaluategroup.com/rs/evaluatepharmaltd/images/2014OD.pdf (Zugriff am 15.03.2018)

EvaluatePharma® (2017) Orphan Drug Report 2017 info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/EPOD17.pdf (Zugriff am 15.03.2018)

Gemeinsamer Bundesausschuss (2018) Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung> (Zugriff am 15.03.2018)

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2014) Rapid Report MB13-01 Kurzfassung https://www.iqwig.de/download/MB13-01_Kurzfassung_Rapid-Report_Studien-bei-seltenen-Erkrankungen.pdf (Zugriff am 15.03.2018)

Kulig M (2016) Orphan Drugs: Gerechtfertigte Unterschiede bei Studiendesigns und Endpunkten. Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung Heft 2 Springer Medizin

Pfeifer V, Metzger A, Norta M et al. (2015) Ähnlich, gleich oder klinisch überlegen? Das Similarity Assessment bei Orphan Drugs. *DAZ* 2015, Nr. 38, S. 66

Roll K, Stargardt T, Schreyögg J (2011) Zulassung und Erstattung von Orphan Drugs im internationalen Vergleich. *Gesundheitswesen* 73: 504 – 514

Schieppati A, Henter J, Daina E et al. (2008) Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet* 371: 2039-2041

Schulz S, Passon A, Kulig M et al. (2017) Studien bei seltenen Erkrankungen: Eine deskriptive Analyse abgeschlossener Orphan Drug Bewertungen im Gemeinsamen Bundesausschuss. *Das Gesundheitswesen* DOI: 10.1055/s-0043-104696

Schwabe U, Paffrath D, Ludwig et al. (Hrsg.) (2017) Arzneiverordnungs-Report Springer

Zentner A (2013) Welchen Stellenwert hat Health Technology Assessment für Orphan Drugs. In Häussler B, Preuß K (Hrsg.) *Seltene Helden – Orphan Drugs in Deutschland Teil II Kapitel 4* S. 149-168 Fachverlag der Verlagsgruppe Handelsblatt Düsseldorf

Die vernetzte Gesellschaft sozial gestalten



Der Zukunftskongress der Sozialwirtschaft

Die vernetzte Gesellschaft sozial gestalten

Bericht über den 10. Kongress der Sozialwirtschaft vom 27. und 28. April 2017 in Magdeburg

Herausgegeben vom Kongress der Sozialwirtschaft e.V.

2017, 348 S., brosch., 58,- € ISBN 978-3-8487-4307-0

(Edition Sozialwirtschaft, Bd. 43) nomos-shop.de/30156

Angesichts gesellschaftlicher Megatrends wie Demographie, Digitalisierung, Ökonomisierung oder Nachhaltigkeit ist die Sozialwirtschaft aufgefordert, Grenzen zu überwinden und neu zu denken. Konkret: Nicht einfach den heutigen Status-Quo hochzurechnen und weiterzuentwickeln, sondern ein Bild der Zukunft zu entwerfen und dieses strategisch zu nutzen.

 Nomos eLibrary



Nomos