



H. Schröder · P. Thürmann · C. Telschow
M. Schröder · R. Busse *Hrsg.*

Arzneimittel- Kompass 2021

Hochpreisige Arzneimittel –
Herausforderung und Perspektiven

OPEN ACCESS

 Springer

Arzneimittel-Kompass 2021

Helmut Schröder · Petra A. Thürmann · Carsten Telschow ·
Melanie Schröder · Reinhard Busse

Hrsg.

Arzneimittel- Kompass 2021

Hochpreisige Arzneimittel – Herausforderung und Perspektiven

Hrsg.

Helmut Schröder
Wissenschaftliches Institut der AOK
Berlin, Deutschland

Dr. Melanie Schröder
Wissenschaftliches Institut der AOK
Berlin, Deutschland

Prof. Dr. med. Petra A. Thürmann
Universitätsklinikum Wuppertal
Wuppertal, Deutschland

Prof. Dr. med. Reinhard Busse
TU Berlin
Berlin, Deutschland

Dr. Carsten Telschow
Wissenschaftliches Institut der AOK
Berlin, Deutschland



ISBN 978-3-662-63928-3

ISBN 978-3-662-63929-0 (eBook)

<https://doi.org/10.1007/978-3-662-63929-0>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Der/die Herausgeber bzw. der/die Autor(en) 2021

Open Access Dieses Buch wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz ([▶ http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de](http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de)) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Buch enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Planung: Dr. Fritz Kraemer

Fotonachweis Umschlag: © Gennadiy Rodionov / Getty Images / iStock

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature.

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Editorial der Herausgebenden

Gesundheit ist ein kostbares Gut, das nicht mit Geld aufzuwiegen ist. Therapien, die die Linderung einer Krankheit oder gar eine Heilung versprechen, sind für Betroffene und deren Familien von großem Wert. Schon Arthur Schopenhauer hat es treffend beschrieben: „Gesundheit ist nicht alles, aber ohne Gesundheit ist alles nichts“. Doch welche Kosten sind mit neuen Therapien verbunden und was wird in einer Gesellschaft als angemessener Preis empfunden? Diese Fragen werden auch bei Arzneimitteltherapien immer wieder gestellt.

Bei der Bewertung von Arzneimitteln werden auch in Deutschland einerseits die Wirksamkeit, also der erbrachte Effektivitätsnachweis unter Studien- und unter Alltagsbedingungen, betrachtet und andererseits die Kosten, insbesondere der Preis, den öffentliche Zahler wie die deutsche gesetzliche Krankenversicherung (GKV) zu bezahlen haben. International werden Effektivität und Kosten als Kosten-Effektivität zusammengeführt, d. h. die Kosten werden pro Effektivitätseinheit, etwa einem gewonnenen Lebensjahr oder einem qualitätsadjustierten Lebensjahr (QALY), gemessen. In Deutschland werden mit der frühen Nutzenbewertung zunächst der patientenrelevante Nutzen ermittelt und die Preise in davon getrennten Verfahren unter Einbeziehung weiterer Faktoren verhandelt. Es zeichnet sich ab, dass dieses deutsche Vorgehen nach dessen Einführung vor mehr als zehn Jahren zukunftssicher weiterentwickelt werden muss.

Die hohen Preise für Arzneimittel, die aktuell bei der Versorgung von Erkrankten gezahlt werden, sind nicht nur Gegenstand der Diskussionen unter Fachleuten, sondern werden auch in der Politik und den Medien kritisch reflektiert. Nicht erst angesichts eines Listenpreises von 2,875 Mio. Euro für das derzeit teuerste Arzneimittel Libmeldy[®], das zur Behandlung einer seltenen Erbkrankheit bei Kindern eingesetzt wird, stellt sich die Frage nach der Angemessenheit von Preisen.

Ein angemessener Preis sollte einerseits die Forschung und Entwicklung (F & E) eines Arzneimittels adäquat honorieren, andererseits den Erkrankten den Zugang zu dieser Therapie ermöglichen und gleichzeitig die Zahlenden nicht in den finanziellen Ruin treiben. Die Solidargemeinschaft der GKV in Deutschland stellt eine rasche Verfügbarkeit von neuen, auch hochpreisigen Arzneimitteln sicher und führt nicht zu gravierenden finanziellen Belastungen der einzelnen Betroffenen. Gleichwohl stehen alle Versicherten mit ihren Beiträgen für diesen Versorgungsanspruch ein. In Ländern ohne Solidarsystem kann es dazu kommen, dass behandlungsbedürftige Menschen sich aufgrund der hohen Preise bestimmte Arzneimittel oder Therapien gar nicht erst leisten können oder sich dafür verschulden müssen. Es wird deutlich, dass hochpreisige Arzneimittel kein deutsches, sondern ein weltweites Phänomen darstellen. So diskutiert die World Health Organization (WHO) über faire Preisgestaltung und auch das von Stella Kyriakides vorgestellte EU-Gesundheitsprogramm beschäftigt sich mit der Frage der Verfügbarkeit von bezahlbaren Medikamenten.

Im „Arzneimittel-Kompass 2021“ wird der Frage nachgegangen, welche Herausforderungen hochpreisige Arzneimittel darstellen und welche Perspektiven entwickelt werden können, um weiterhin möglichst umfassend den Zugang und die Finanzierbarkeit zu gewährleisten. Dabei kommen die Disziplinen Ökonomie, Medizin, Pharmakologie und Ethik zu Wort, ebenso wie die Marktbeteiligten pharmazeutische Industrie, Ärzteschaft und GKV. Einigkeit besteht darüber, dass hochpreisige Arzneimittel ei-

ne große Herausforderung darstellen und Anpassungen notwendig sind, damit Zugang und Finanzierbarkeit auch zukünftig gewährleistet werden können. Insgesamt mehr als 40 Expertinnen und Experten bewerten in 17 Beiträgen die aktuelle Situation. Im „Arzneimittel-Kompass 2021“ werden in verschiedenen Beiträgen – gerade vor dem Hintergrund der nationalen, europäischen und weltweiten Erfahrungen – innovative Ansätze zum Umgang mit hochpreisigen Arzneimitteln vorgestellt. Dabei werden einerseits konkrete Vorschläge zu verschiedenen Weiterentwicklungsoptionen des bestehenden Preisfindungssystems in Deutschland gemacht. Andererseits werden weiterreichende Anregungen gegeben, die ausgehend von einer fundamentalen Kritik an den aktuellen Verhältnissen andere Regulierungsmechanismen fordern und vorschlagen.

Einstieg ins Thema

Einführend in den „Arzneimittel-Kompass 2021“ werden in vier Beiträgen verschiedene Sichtweisen aus ökonomischer und ethischer Perspektive vorgestellt. *Witte* und *Greiner* beschreiben in ihrem Beitrag die *Arzneimittelpreise aus gesellschaftlicher Perspektive* und gehen der Frage nach, wie neben der medizinischen auch eine ökonomische Evidenz für neue und hochpreisige Arzneimittel ermittelt werden kann, um so die gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft objektiver zu beurteilen. Der aktuell in Deutschland praktizierte Weg orientiere sich an einer nutzenbasierten Preisbildung anhand von Vergleichspreiskorridoren der bisherigen Kosten im Therapiegebiet. Da für viele der neuartigen Hochpreistherapien keine Vergleichsreferenzen im Markt verfügbar seien, sei dieser Ansatz nicht mehr bzw. nur noch sehr eingeschränkt umsetzbar. Damit jedoch auch zukünftig bei der Erstattung hochpreisiger Arzneimittel ein fairer Interessenausgleich ermöglicht werde, plädieren die Autoren für eine Weiterentwicklung: So sollten die derzeitigen Preisbildungsverfahren zumindest optional um zusätzliche Informationen aus Kosten-Nutzen-Bewertungen bei ausgewählten Arzneimitteln (etwa bei ATMP, d. h. Arzneimittel für neuartige Therapien) erweitert werden.

Wasem, Hüer und *Abels* formulieren in ihrer *Gesellschaftlichen und volkswirtschaftlichen Sicht auf die (zukünftige) Finanzierbarkeit von Arzneimitteln*, dass die Frage nach angemessenen Preisen für patentgeschützte Arzneimittel kein neues Problem darstelle. Jedoch machten sich insbesondere zwei strukturelle Veränderungen bemerkbar: Eine häufig unzureichende Evidenzlage zum frühen Zeitpunkt ihrer beschleunigten Zulassung sowie die Kostenzuschreibung neuartiger Einmal-/Impulstherapien, die eine jahre- bis lebenslange Wirkung versprechen. Die Unsicherheiten hinsichtlich der (langfristigen) Wirksamkeit unmittelbar nach der Zulassung stelle die Preisfindung vor große Herausforderungen. Verschiedene innovative Preis- und Erstattungsmechanismen wie eine Risikoteilung zwischen Kostenträgern und pharmazeutischen Unternehmen, Budget-Impact-Analysen oder ein Outcome-based Pricing würden derzeit diskutiert. Mit einem Modell der erfolgsabhängigen Bepreisung von Arzneimitteln könne ein erster Schritt hin zu einer höheren Effizienz des Gesundheitssystems gemacht werden.

Mosebach wählt in seinem Beitrag über die *Ansätze der Heterodoxen Ökonomik* einen anderen Blickwinkel. Kosten-Nutzen-Analysen, Risk-Sharing- oder Cost-Sharing-Modelle werden vor dem Hintergrund der renditemaximierenden Wachstumsstrategien börsennotierter Pharmaunternehmen kritisch reflektiert. Der Autor plädiert dafür, dass Aspekte wie die staatliche Forschungsfinanzierung, die „Preisführerschaft“ der phar-

mazeutischen Industrie und die börsenorientierte Wachstumsstrategie von großen Pharmaunternehmen eine deutlich größere Rolle bei der Bewertung und Aushandlung von Arzneimittelpreisen einnehmen sollten, ohne dass bereits klar sei, was dies für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung und der Preisfindung in Deutschland bedeute.

Eine *Ethische Sichtweise auf hochpreisige Arzneimittel* nehmen Nagel, Henzler und Lauerer ein, indem sie u. a. der Frage nachgehen, ob Preise für Arzneimitteltherapien dem Zusammenspiel von Angebot und Nachfrage überlassen werden sollen. Für das unteilbare und öffentliche Gut Gesundheit, das einen hohen Stellenwert in der Gesellschaft einnimmt, scheine der reine Markt ineffizient zu sein. Fallbeispiele von Arzneimitteln zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie und von Hepatitis C werden exemplarisch einer ethischen Bewertung unterzogen. Im Ergebnis wird deutlich, dass diverse ethische Werturteile in Einklang mit der Preissetzung gebracht werden müssen.

Vertiefende Diskussion ausgewählter Fragestellungen

Vertiefenden Fragestellungen rund um das Thema der hochpreisigen Arzneimittel gehen die folgenden sieben Beiträge nach. Schröder und Telschow zeigen mit ihren empirischen Analysen die *Entwicklung der Arzneimittelpreise und -kosten in der Versorgung* mit einem besonderen Fokus auf hochpreisige Produkte auf. Deutlich wird dabei, dass die gesetzlichen Krankenkassen zunehmend mehr Geld für Therapien mit patentgeschützten bzw. hochpreisigen Arzneimitteln ausgeben müssen als noch vor wenigen Jahren, wobei diese meist mit einer nur geringen Versorgungsabdeckung für wenige Arzneimittelpatientinnen und -patienten verbunden seien. Es werde deutlich, dass diese Hochpreistherapien neben der ambulanten Versorgung auch in der stationären Versorgung eingesetzt werden und die übliche Fokussierung auf die ambulanten Arzneimittelausgaben zu kurz greife. Deutlich wird in dem Beitrag ebenfalls, dass die Gewinnmargen der pharmazeutischen Anbieter im Vergleich zu anderen Branchen, besonders die der Hersteller von hochpreisigen Arzneimitteln, überdurchschnittlich hoch ausfallen.

Der *Hochpreisigkeit bei Onkologika* widmet sich der Beitrag von Ludwig und Vokinger. Verantwortlich dafür, dass Onkologika seit Jahren die umsatzstärkste Arzneimittelgruppe in Deutschland sind, seien die sehr hohen Preise, die heute von pharmazeutischen Unternehmern für neuartige Wirkstoffe wie die zur Behandlung hämatologischer Neoplasien und solider Tumore verlangt werden. Es wird beschrieben, dass die Kosten für F & E neuer Wirkstoffe deutlich niedriger lägen als von der pharmazeutischen Industrie dargestellt wird und sehr hohe Erträge generiert würden, die die Kosten für F & E deutlich überstiegen. So zeige sich eben zumeist kein Zusammenhang zwischen dem klinischen Nutzen von Onkologika und den Behandlungskosten.

Kirchhoff beurteilt die *Bedeutung der Pharmaindustrie in Deutschland* und macht deutlich, dass der Wirtschaftsstandort Deutschland auch für global agierende pharmazeutische Unternehmen wichtig sei. Auch wenn pharmazeutische Unternehmen von der guten Infrastruktur, hoch qualifizierten Mitarbeitenden und einer starken Forschungslandschaft in Deutschland profitierten, könne der Standort im internationalen Vergleich an Attraktivität noch zunehmen. Investitionen in neue Therapiegebiete wie die Gen- und Zelltherapie fänden mittlerweile überwiegend in den USA und Ländern im asiatischen Raum statt. Die Autorin plädiert für eine Industriepolitik, die eine wettbewerbsfähige Arzneimittelentwicklung und -produktion in Deutschland ermögliche.

Welche Herausforderungen die beschleunigte Zulassung von Arzneimitteln für Patientinnen und Patienten, Datenqualität und faire Preise darstellen, betrachten Haas, Mayer, Tebinka-Olbrich, Blindzellner, Beggerow und Nickel. Angesichts der aktuellen Entwicklungen in der Arzneimittelforschung hin zu „individualisierten“ Therapien werden beschleunigte Zulassungen zukünftig eine noch größere Rolle spielen. Die beschleunigten Verfahren wie „conditional marketing authorisation“, „approval under exceptional circumstances“ sowie zur Zulassung von Orphan Drugs führen dazu, dass zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht nachgewiesen sei, ob diese Therapien wirklich nutzen. Angesichts der hohen Preise für die Arzneimittel wird vorgeschlagen, die Preisgestaltung durch „managed entry agreements“ wie Preis-Mengen-Regelungen oder erfolgsabhängige Vergütung zu ergänzen. Damit könnten diejenigen Unternehmen profitieren, die den Nachweis eines tatsächlichen Nutzens für die Patientinnen und Patienten erbringen.

Vogler wirft einen Blick über die deutschen Grenzen hinaus und gibt einen umfassenden Überblick über *Preisregulierungen im internationalen Vergleich*. Dabei zeige sich, dass im europäischen und internationalen Vergleich das deutsche Preisniveau insbesondere von neuen, patentgeschützten Medikamenten hoch sei. Wie in Deutschland seien in den meisten anderen europäischen Staaten die Arzneimittelpreise ab Markteintritt reguliert. Rabattabkommen für hochpreisige Arzneimittel („managed entry agreements“) seien zwar weit verbreitet, jedoch oft intransparent. Die freie Preisgestaltung im ersten Jahr nach Markteinführung in Deutschland wird als Herausforderung identifiziert, die z. B. durch eine Nachjustierung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) mit früher Nutzenbewertung und nachgelagerter Preisverhandlung gemeistert werden sollte. Ergänzende Maßnahmen wie das Horizon Scanning und Health Technology Assessment (HTA) oder gemeinsame Preisverhandlungen bzw. Arzneimittelbeschaffungen von verschiedenen kooperierenden Ländern könnten ebenfalls helfen die Preise zu regulieren.

Franzen und van Harten stellen verschiedene Ansätze zur *Begegnung der Hochpreisigkeit* von teuren patentgeschützten Arzneimitteln jenseits von bloßen Justierungen am bestehenden System vor. So werden verschiedene Möglichkeiten beschrieben, die die geistigen Eigentumsrechte und den arzneimittelrechtlichen Schutz verändern, die Preisbildung beeinflussen oder alternative Anreize für F&E setzen würden. Diese Lösungsvorschläge werden hinsichtlich ihrer Realisierbarkeit und nötiger struktureller Systemveränderungen aus deutscher Perspektive erörtert.

Ein transparentes Modell für einen fairen Preis für innovative Arzneimittel in Europa stellen Hendrickx und Kanga-Tona in ihrem Beitrag vor. Sie beschreiben einen konkreten Algorithmus für die Berechnung fairer Arzneimittelpreise, der ein Gleichgewicht zwischen der Finanzierbarkeit, dem Zugang zur Versorgung und einer angemessenen Kapitalrendite herstellt und gleichzeitig zu F&E sowie zur Generierung aussagekräftiger Daten motiviert. Die International Association of Mutual Benefit Societies (AIM) hat dafür ein Modell entwickelt: Hierfür werden verschiedene Informationen genutzt, wie die Kosten des Pharmaunternehmens, einen auskömmlichen Grundgewinn für den Zulassungsinhaber oder einen Innovationsbonus in Verbindung mit dem therapeutischen Nutzen. Auf dieser Basis kann dann – alternativ zur vorwiegend nutzenbasierten Preisfestsetzung – ein fairer europäischer Preis für innovative Arzneimittel kalkuliert werden. Dieses Vorgehen stellt eine Gegenposition zum willkürlich gewählten Herstellerpreis dar und könnte zukünftig ein faktenbasierter Startpunkt für Preisverhandlungen sein.

Perspektiven der Marktbeteiligten

Den *Reformbedarf für angemessene Arzneimittelpreise aus Sicht der gesetzlichen Krankenkasse* stellen *Richard, Jablonka, Bogum, Opitz und Wolf* in ihrem Beitrag vor. Angesichts der sofortigen Verfügbarkeit von neuen Arzneimitteln zu einem vom pharmazeutischen Unternehmer frei festgelegten Preis bestehe ein Weiterentwicklungsbedarf für die Preisbildung in Deutschland, da in vielen anderen europäischen Ländern weitergehende Regulierungen des Markt- und damit Erstattungs Zugangs bestünden. Nachdem in den letzten Jahren insbesondere die frühe Nutzenbewertung immer wieder reformiert wurde, werden die aus Sicht der Autorinnen notwendigen Anpassungen beim Marktzugang und bei den Regelungen zur Preisbildung beschrieben. Ein Interimspreis in Kombination mit der Rückwirkung des Erstattungsbetrags bei Straffung des AMNOG-Verfahrens, neue Parameter für die Erstattungsbetragsvereinbarungen, wirkstoffübergreifende Selektivverträge auch im Patentmarkt, Kooperationen auf europäischer Ebene für mehr Preistransparenz und die Option auf gemeinsame Preisverhandlungen sowie ein qualitätsgesicherter Einsatz von Arzneimitteln mit unsicherer Evidenz werden differenziert beschrieben. Damit könne ein nachhaltiger und qualitätsgesicherter Zugang zum therapeutischen Fortschritt gewährleistet werden, der die Zahlungsbereitschaft der gesetzlichen Krankenversicherung nicht überfordere.

Über die *Herausforderungen und Perspektiven aus Sicht der Vertragsärzteschaft* angesichts hochpreisiger Arzneimittel berichten *Steiner, Bickel und Schulz*. Dabei wird deutlich, dass die Kenntnis über den Zusatznutzen von Arzneimitteln das Ordnungsverhalten von Ärztinnen und Ärzten beeinflusst. Da dieser Kenntnisstand jedoch einen bestimmten Informationszeitpunkt reflektiere und sich der Behandlungsstandard in Indikationen mit raschem Therapiefortschritt schnell ändern könne, seien erneute Bewertungen und Informationsaufbereitungen – unter Nutzung aktuellerer Daten – zu einem späteren Zeitpunkt erforderlich. Arzneimittel-Informationssysteme können bei der individuellen Auswahl eines Arzneimittels zur Therapie helfen, ebenso wie evidenzbasierte und aktuelle Leitlinien, die den therapeutischen Gesamtkontext abbilden.

Mehr Perspektive als Herausforderung formuliert *Steutel* aus Sicht der pharmazeutischen Industrie, wenn es um hochpreisige Arzneimittel geht. Dabei werden die ökonomischen Besonderheiten des Geschäftsmodells der forschenden Pharmaindustrie herausgearbeitet, das durch lange, risikoreiche und teure privatwirtschaftliche Entscheidungen für die F&E von neuen Arzneimitteln geprägt sei. Gerade in wettbewerblich organisierten Systemen wie dem der Sozialen Marktwirtschaft stelle sich die Frage, welcher jährliche Gewinn mit dem eingesetzten Kapital erzielt werden kann. Vor diesem Hintergrund sollten Preise für Arzneimittel nicht nach den Kriterien von Fairness und Gerechtigkeit beurteilt werden, sondern nach deren Rolle im System der Sozialen Marktwirtschaft. Nur damit könnten gesellschaftlich optimale Innovationsanreize gesetzt werden.

Im Beitrag *Gut sind nur Medikamente, die auch verfügbar sind* nimmt *Schaaber* eine internationale Versorgungsperspektive ein. Demnach sollte die Arzneimittelforschung vom Bedarf her getrieben und die Zugänglichkeit im Blick behalten werden. So wird beschrieben, dass sich der Schutz geistigen Eigentums wenig als effizientes Instrument zur Förderung von Innovationen eigne und dadurch der medizinische Bedarf global gesehen schlecht abgedeckt werde sowie hohe Mitnahmeeffekte erzeugt würden. Um dem entgegenzuwirken, solle dem Schutz von Kranken weltweit eine höhere Priorität eingeräumt

werden als den Gewinninteressen einer mächtigen Industrie. Als eine zentrale Barriere werden dabei Patente – insbesondere deren internationale Anerkennung durch das TRIPS-Abkommen – identifiziert, die es Herstellern erlaubten, durch ein befristetes Monopol beliebig hohe Preise durchzusetzen. Neue Modelle der Forschungsorganisation und -finanzierung, die Anreize setzen würden, auch Medikamente zur Behandlung von bisher vernachlässigten Krankheiten zu entwickeln, und eine Abkoppelung des Verkaufspreises von den Entwicklungskosten könnten eine global gerechte Arzneimittelversorgung ermöglichen.

Beiträge zum Arzneimittelmarkt

Telschow, Schröder, Bauckmann, Niepraschk-von Dollen und Zawinell stellen im Beitrag *Der Arzneimittelmarkt 2020 im Überblick* aktuelle Trends und Entwicklungen vor. So sei auch 2020 ein erneuter Höchststand bei den Arzneimittelausgaben zu verzeichnen und es werde deutlich, dass die großen pharmazeutischen Unternehmen in Deutschland hohe Gewinne erzielen konnten. Für die Steigerungen der GKV-Arzneimittelkosten könnten wiederum insbesondere neue und teure patentgeschützte Arzneimittel verantwortlich gemacht werden, wobei gleichzeitig deutlich werde, dass immer mehr Geld für ein relativ geringes Versorgungsvolumen eingesetzt werde. Die Beschreibung der Entwicklung in den Marktsegmenten (patentierte Arzneimittel, Orphan-Arzneimittel, Generika, Biosimilars) und der Wirkung der gesetzlichen Regelungen (Festbeträge, Selektivverträge) gibt einen umfassenden Einblick in den Arzneimittelmarkt und erfasst die relevanten Trends der letzten Jahre. Auch die Auswirkungen der Covid-19-Pandemie mit einem Vorzieheffekt und einer weitgehend kontinuierlichen medikamentösen Versorgung zur Behandlung von chronischen Erkrankungen werden beschrieben, wobei gleichzeitig Verordnungsrückgänge bei Arzneimitteln gegen akute Erkrankungen deutlich werden, wie bei Antibiotika oder Husten- und Erkältungsmitteln, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Kontaktbeschränkungen zurückzuführen seien.

Seit nunmehr zehn Jahren werden neu eingeführte Arzneimittel in Deutschland auf ihren Zusatznutzen untersucht und Preise auf Basis dieser Bewertung vereinbart. Der Beitrag von *Erdmann, Wittmiß* und *Schleeff* beschreibt *Ziel, Funktionsweise und Ergebnisse des AMNOG*. Anhand der beeindruckenden Anzahl von Erstbewertungen und Bewertungen zu neuen Anwendungsgebieten von AMNOG-Arzneimitteln wird deutlich, dass diese gesetzliche Regelung inzwischen gut etabliert ist. Insbesondere bei Onkologika werde vergleichsweise häufig ein hoher Zusatznutzen konstatiert. Es wird ausgeführt, dass die Verhandlungsergebnisse durch die Lockerung der Kosten-Obergrenze für Arzneimittel ohne Zusatznutzen oder die preissteigernden Zweitrundeneffekte konterkariert würden. Gleichzeitig wachse der Umsatz von AMNOG-Arzneimitteln kontinuierlich an und die Regelungen des AMNOG sollten weiterhin als lernendes System begriffen werden. Auf der Basis von aussagekräftigen Bewertungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimitteltherapien könne die wirtschaftliche Leistungsfähigkeit der GKV bewahrt werden.

Fazit

Der „Arzneimittel-Kompass 2021“ soll die Herausforderungen durch Hochpreisarzneimittel, aber auch die Optionen für den zukünftigen Umgang mit diesen aufzeigen. Auch wenn das solidarisch organisierte deutsche Gesundheitssystem bisher die finanziellen Herausforderungen erfolgreich gemeistert hat, werden sich Gesellschaft und Politik – zusätzlich verstärkt durch die finanziellen Auswirkungen der Covid-19-Pandemie – der Frage nach der Finanzierbarkeit von hochpreisigen Arzneimitteln stellen. Die Covid-19-Pandemie hat auch gezeigt, dass internationale Studien rasch und vergleichsweise kostengünstig umzusetzen sind, wenn sie beispielsweise durch die WHO oder wissenschaftliche Forschungseinrichtungen vorangetrieben werden. Dies könnte ein Motor für Entwicklungsmodelle für dringend benötigte Wirkstoffe entsprechend dem „medical need“ sein.

Insbesondere die vollen Forschungspipelines der pharmazeutischen Hersteller, die sich auf Felder konzentrieren, in denen hohe Gewinne locken, werden den Handlungsdruck verstärken. Im „Arzneimittel-Kompass 2021“ werden dazu verschiedene Vorschläge gemacht, die von einer Weiterentwicklung der bestehenden Regelungen wie der frühen Nutzenbewertung oder nachgelagerter Preisverhandlungen bis hin zur Ergänzung um weitere Steuerungselemente (z. B. Finanzierung der echten Entwicklungskosten oder die Begrenzung der Gewinnerzielungsabsichten) reichen.

Faire Arzneimittelpreise können helfen, den Patientinnen und Patienten weiterhin den Zugang zu wirksamen Therapien zu ermöglichen, diese Behandlungen auch zukünftig finanzieren zu können und gleichzeitig den pharmazeutischen Herstellern auskömmliche Gewinne zu garantieren. Hochpreisige Arzneimittel tragen dazu bei, dass sich die gesetzliche Krankenversicherung aktuell in stürmischer See befindet. Die Herausgebenden wollen mit dem „Arzneimittel-Kompass 2021“ einen Beitrag dazu leisten, den richtigen Kurs für eine finanzierbare Arzneimittelversorgung zu finden.

Danksagung

Trotz der mit der Pandemie verbundenen Herausforderungen haben wir viele engagierte Autorinnen und Autoren gewinnen können, ihre Expertise mit Fachbeiträgen in die erste Ausgabe des Arzneimittel-Kompass einzubringen. Wir konnten bei der Planung der vorliegenden Ausgabe noch nicht überblicken, wie lange die Covid-19-Pandemie die Welt und auch Deutschland im Griff halten würde. Auch unter den zum Teil großen persönlichen Herausforderungen des Lockdowns haben uns alle beteiligten Autorinnen und Autoren mit ihren zugesagten Beiträgen pünktlich unterstützt. Hierfür gilt ihnen unser großer Dank!

Danken möchten wir insbesondere allen Kolleginnen und Kollegen im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO), die an dieser Buchproduktion beteiligt waren und gezeigt haben, dass eine derartige Bucherstellung auch von den heimischen Arbeitsplätzen aus in hoher Qualität gelingt. An erster Stelle zu nennen sind hier Melanie Hoberg, Heike Hoffmeister, Susanne Sollmann und Lisa Wing, die uns bei der Organisation, der Betreuung der Autorinnen und Autoren und durch ihre redaktionelle Arbeit sowie das Lektorat exzellent unterstützt haben. Danken möchten wir gleichermaßen allen Kolleginnen und Kollegen im Projekt GKV-Arzneimittelindex sowie dem Backoffice des WiDO,

ohne deren unermüdliche Arbeit und Unterstützung diese Buchpublikation nicht möglich gewesen wäre.

Schließlich geht unser Dank an den Springer-Verlag für die gewohnt hervorragende verlegerische Betreuung, insbesondere durch Hiltrud Wilbertz.

Helmut Schröder

Petra Thürmann

Carsten Telschow

Melanie Schröder

Reinhard Busse

Berlin, Neustrelitz, Spandau und Wuppertal
im August 2021

Inhaltsverzeichnis

I Zum Einstieg

- 1 **Arzneimittelpreise aus gesellschaftlicher Perspektive** 3
Julian Witte und Wolfgang Greiner
- 2 **Gesellschaftliche und volkswirtschaftliche Sicht auf die (zukünftige) Finanzierbarkeit von Arzneimitteln** 19
Jürgen Wasem, Theresa Hüer und Carina Abels
- 3 **Ansätze der Heterodoxen Ökonomik** 35
Kai Mosebach
- 4 **Ethische Sichtweise auf hochpreisige Arzneimittel** 51
Eckhard Nagel, Dennis Henzler und Michael Lauerer

II Vertiefende Diskussion ausgewählter Fragestellungen

- 5 **Entwicklung der Arzneimittelkosten und -preise in der Versorgung** 65
Melanie Schröder und Carsten Telschow
- 6 **Hochpreisigkeit bei Onkologika** 79
Wolf-Dieter Ludwig und Kerstin Noëlle Vokinger
- 7 **Die Bedeutung der Pharmaindustrie in Deutschland** 93
Jasmina Kirchhoff
- 8 **Beschleunigte Zulassung von Arzneimitteln: Herausforderungen für Patient:innen, Datenqualität und faire Preise** 105
Antje Haas, Thomas Mayer, Anja Tebinka-Olbrich, Maximilian Blindzellner, Elisa Beggerow und Andreas Nickel
- 9 **Preisregulierungen im internationalen Vergleich** 125
Sabine Vogler
- 10 **Ansätze zur Begegnung der Hochpreisigkeit** 139
Nora Franzen und Wim van Harten
- 11 **Ein transparentes Modell für einen fairen Preis für innovative Arzneimittel in Europa** 155
Anne Hendrickx und Thomas Kanga-Tona

III Sicht der Marktbeteiligten

12	Reformbedarf für angemessene Arzneimittelpreise aus Sicht der gesetzlichen Krankenkasse	177
	<i>Sabine Richard, Sabine Jablonka, Jana Bogum, Gina Opitz und Constanze Wolf</i>	
13	Hochpreisige Arzneimittel – Herausforderungen und Perspektiven aus Sicht der Vertragsärzteschaft	191
	<i>Sibylle Steiner, Britta Bickel und Maike Schulz</i>	
14	Hochpreisige Arzneimittel: Mehr Perspektive als Herausforderung – Anmerkungen zu Preisen, Gewinnen und Fortschritten in der Arzneimitteltherapie	209
	<i>Han Steutel</i>	
15	Internationale Sicht. Gut sind nur Medikamente, die auch verfügbar sind	225
	<i>Jörg Schaaber</i>	

IV Der GKV-Arzneimittelmarkt im Jahr 2020

16	Der Arzneimittelmarkt 2020 im Überblick	241
	<i>Carsten Telschow, Melanie Schröder, Jana Bauckmann, Katja Niepraschk-von Dollen und Anette Zawinell</i>	
17	AMNOG: Ziel, Funktionsweise und Ergebnisse	273
	<i>Daniel Erdmann, Wiebke Wittmüß und Jörn Schleeff</i>	
	Serviceteil	285
	Die Autorinnen und Autoren	286
	Stichwortverzeichnis	304

Zum Einstieg

Inhaltsverzeichnis

- Kapitel 1** **Arzneimittelpreise aus gesellschaftlicher Perspektive – 3**
Julian Witte und Wolfgang Greiner
- Kapitel 2** **Gesellschaftliche und volkswirtschaftliche Sicht auf die (zukünftige) Finanzierbarkeit von Arzneimitteln – 19**
Jürgen Wasem, Theresa Hüter und Carina Abels
- Kapitel 3** **Ansätze der Heterodoxen Ökonomik – 35**
Kai Mosebach
- Kapitel 4** **Ethische Sichtweise auf hochpreisige Arzneimittel – 51**
Eckhard Nagel, Dennis Henzler und Michael Lauerer



Arzneimittelpreise aus gesellschaftlicher Perspektive

Julian Witte und Wolfgang Greiner

Inhaltsverzeichnis

- 1.1 Einführung – 4**
- 1.2 Umsetzung einer nutzenbasierten Preisbildung in Deutschland – 5**
 - 1.2.1 Paradigmenwechsel mit Einführung des AMNOG – 5
 - 1.2.2 Anwendungserfahrungen des AMNOG – 6
- 1.3 Determinanten der Preise neuer Arzneimittel – 7**
 - 1.3.1 Gesetzlich festgelegte Kriterien zur Preisbildung neuer Arzneimittel – 7
 - 1.3.2 Ergebnisse der nutzenbasierten Preisbildung neuer Arzneimittel – 7
- 1.4 Ermittlung der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft für neue Arzneimittel – 10**
 - 1.4.1 Wann ist ein Arzneimittelpreis fair? – 10
 - 1.4.2 Faire Preisbildung ohne Einbezug von Kosten-Daten? – 11
 - 1.4.3 Faire Preisbildung von Orphan Drugs – 13
- 1.5 Ausblick: Neukalibrierung der nutzenbasierten Preisbildung – 14**
- Literatur – 15**

■ ■ Zusammenfassung

Aufgrund der vermehrten Zulassung von Hochpreistherapien ist die mit Einführung der nutzenbasierten Preisbildung in Deutschland vorgesehene Orientierung an Vergleichspreiskorridoren nicht mehr bzw. nur noch sehr eingeschränkt umsetzbar. Der Hintergrund dafür ist, dass diese neuartigen Therapien vielfach keine Vergleichsreferenzen im Markt haben. Diskutiert wird, ob die derzeitigen Preisbildungskriterien und -mechanismen ausreichen, um die Erstattung hochpreisiger Arzneimittel auch zukünftig in einem fairen Interessenausgleich sicherzustellen, oder ob es ergänzender Regulierungsansätze bedarf. Aus gesundheitsökonomischer Perspektive fehlt es vor allem an einer strukturierten Berücksichtigung ökonomischer Evidenz im Rahmen von Bewertung und Preisfindung neuer Arzneimittel. Zudem ist zu erwarten, dass sich die Preisbildung für neue Arzneimittel durch adaptive Preisbildungsmodelle zukünftig stärker in Prozesse verschiebt, die den Verhandlungen nachgelagert sind, um neben der preis- insbesondere die mengenadjustierte Ausgabensteuerung zu ermöglichen. Damit eine solche mengenbezogene Preisadjustierung innerhalb der nutzenbasierten Preisbildungslogik, bestehend aus differenzierten Vergleichstherapien und Teilpopulationen, praktikabel und prozedural fair umsetzbar ist, bedarf es einer verbesserten Datenbasis.

1.1 Einführung

Das Jahr 2009 hatte entscheidenden Einfluss darauf, wie Arzneimittelpreise im Jahr 2021 in Deutschland gebildet werden. Innerhalb von zehn Jahren – von 2000 bis 2009 – sind die Arzneimittelausgaben im Durchschnitt jährlich um 5 % und damit im Vergleich zu den übrigen Versorgungssektoren überproportional angestiegen (Beckmann et al. 2010). Der Ausgabenanstieg für die Arzneimittelversorgung war dabei maßgeblich auf patentgeschützte Arzneimittel zurückzuführen (Maag 2010).

Grundlage dieses beobachteten Ausgaben-trends waren sowohl Preis- als auch Mengenentwicklungen (Coca et al. 2010). Und obwohl in den vergangenen 40 Jahren preis-, mengen- und ausgabenregulierende Instrumente sowohl auf Angebots- als auch Nachfrageseite implementiert wurden, galt die Arzneimittelversorgung im Vergleich zu anderen Versorgungssektoren bis Ende der 2000er Jahre als teilweise schwach reguliert (Gerlinger und Schönwälder 2012). Insbesondere eine Preisregulierung patentgeschützter und damit in der Regel hochpreisiger Arzneimittel war in Deutschland lange Zeit nicht implementiert.

Pharmazeutische Unternehmen nutzen diese Preisfreiheit grundsätzlich, um durch hohe Preise ihre Forschungsinvestitionen zu amortisieren und Gewinne zu maximieren, bevor das Patent ausläuft und der Preiswettbewerb durch Generika einsetzt (Kifman und Neelsen 2010). Gerechtfertigt werden diese hohen Arzneimittelpreise mit hohen Forschungs- und Entwicklungsausgaben in Verbindung mit einem außerordentlichen Risiko, dass Neuentwicklungen und damit Investitionen scheitern (DiMasi et al. 2016). In vielen Fällen bilden die Preise im deutschen GKV¹-Markt auch Maßstäbe für die Preisbildung in Ländern mit einer referenziellen Preisgestaltung (Busse et al. 2015).

Eine Frage, die mittlerweile international als entscheidendes Kriterium für die Preisgestaltung und Erstattung diskutiert wird, ist, ob ein therapeutischer Mehrwert gegenüber bestehenden Therapiealternativen existiert. Deutschland war bis Ende der 2000er Jahre eines der wenigen Länder in der europäischen Union, in denen pharmazeutische Unternehmer Preise neuer Arzneimittel frei festlegen und Produkte auch zu diesem Preis in der GKV-Versorgung ausbieten konnten. Als Anreiz für eine schnelle und vollständige Verfügbarkeit neuer Arzneimittel waren die gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland bis zum Jahr 2010 verpflichtet, patentgeschützte Arzneimittel zu diesen Preisen zu erstatten. In den meisten industrialisierten Ländern ha-

¹ Gesetzliche Krankenversicherung.

ben sich hingegen bereits Ende der 1990er bzw. Anfang der 2000er Jahre Prozesse etabliert, welche die Erstattungs- bzw. Verordnungsfähigkeit neuer Arzneimittel in Bezug auf deren Mehrwert bewerten und daraufhin einen strukturierten Preisbildungsprozess initiieren. In Health Technology Assessment-Verfahren (HTA) wird unter Berücksichtigung von Aspekten der medizinischen Wirksamkeit – also der Nutzen aus Patientenperspektive – und ggf. der Kosten(-Effektivität) überprüft, ob und inwieweit eine neue Gesundheitstechnologie, zum Beispiel ein Arzneimittel, für den Vergütungskatalog eines Sozialversicherungsträgers oder eines nationalen Gesundheitsdienstes geeignet ist (Sorenson et al. 2008). Zu einem vollständigen HTA gehören auch Aspekte der systematischen und evidenzbasierten sozialen und ethischen Beurteilung des neuen Verfahrens, aber darauf wird national wie international bei Nutzenbewertungen zur Preisfindung kurz nach der Zulassung in der Regel verzichtet. Und obwohl sich international unterschiedliche methodische und ordnungspolitische Ansätze zur nutzenbasierten Preisbildung etabliert haben, ist ihnen ein Ziel gemein: Einen angemessenen und aus Sicht aller beteiligten Parteien fairen Preis für ein Arzneimittel zu finden.

1.2 Umsetzung einer nutzenbasierten Preisbildung in Deutschland

1.2.1 Paradigmenwechsel mit Einführung des AMNOG

Mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) im Jahr 2011 hat der Gesetzgeber eine weitreichende Neuregelung der Erstattungsbedingungen für neue Arzneimittel vorgenommen. Eingeführt wurde ein zweistufiges Bewertungs- und Preisbildungsverfahren für neu zugelassene und zunächst auch für bereits im Markt verfügbare Arzneimit-

tel, welche noch unter Patentschutz standen und damit nicht vom Festbetragsystem erfasst wurden. Dieses als frühe Nutzenbewertung bezeichnete Verfahren sieht eine unmittelbar auf die Zulassung folgende Bewertung des therapeutischen Zusatznutzens eines neuen Arzneimittels gegenüber dem derzeit verfügbaren Therapiestandard vor. Ein Zusatznutzen soll sich dabei anhand von Verbesserungen patientenrelevanter Endpunkte, zum Beispiel einem verlängerten Überleben oder einer verbesserten Lebensqualität, zeigen. Aspekte wie eine verbesserte Adhärenz oder eine Verhinderung möglicher Folgebehandlungen hingegen sind in der Regel nicht gesonderter Bestandteil des Bewertungsverfahrens, wenn sie nicht durch die patientenrelevanten Endpunkte schon erfasst sind. Anschließend vereinbaren die pharmazeutischen Unternehmer mit dem GKV-Spitzenverband einen Erstattungsbetrag. Anders als bei der international vielfach angewandten „vierten Hürde“ als notwendige Bewertungsvoraussetzung für den Zugang zum Versorgungssystem bleibt der in Deutschland an die arzneimittelrechtliche Zulassung geknüpfte freie Zugang zum GKV-Markt mit der frühen Nutzenbewertung erhalten (Hess 2011). Auch die Preissetzung durch den pharmazeutischen Unternehmer wird von den Neuregelungen des AMNOG nicht tangiert. Der Hersteller bietet ein neues Arzneimittel nach wie vor zu einem frei festgelegten Abgabepreis an, welcher im ersten Jahr nach Markteinführung auch als Erstattungspreis innerhalb der GKV und PKV fungiert.

Für die sich an die Nutzenbewertung anschließenden Erstattungsbetragsverhandlungen hat der Gesetzgeber den beteiligten Akteuren verpflichtende, aber in der inhaltlichen Ausgestaltung nur orientierende Verhandlungsmaßstäbe an die Hand gegeben. Diese Kriterien sollen einen Interessenausgleich in einem Verhandlungsverfahren gewährleisten und stellen damit den Gegenwurf zum international verbreiteten Ansatz, auf Basis von Kosten-Effektivitäts-Schwellenwerten Höchstbeträge zu ermitteln, dar. Im Fall eines belegten Zusatznutzen soll sich der

zu verhandelnde Erstattungsbetrag am Ausmaß des Zusatznutzens, den Jahrestherapiekosten der Vergleichstherapie, den Preisen vergleichbarer Arzneimittel sowie einem europäischen Durchschnittspreis orientieren. Konnte für ein neues Arzneimittel kein Zusatznutzen festgestellt werden, so ist dieses in eine Festbetragsgruppe einzuordnen. Ist für eine entsprechende Höchstbetragsfestlegung keine Festbetragsgruppe verfügbar, so ist ein Erstattungsbetrag zu vereinbaren, der nicht zu höheren Kosten als denen der Vergleichstherapie führt. Einigen sich die Parteien nicht auf einen Erstattungsbetrag, wird dieser von einer Schiedsstelle festgesetzt. Dem pharmazeutischen Unternehmer steht es dabei frei, das Bewertungs- und Preisbildungsverfahren jederzeit zu beenden und sein Arzneimittel in Deutschland vom Markt zu nehmen.

1.2.2 Anwendungserfahrungen des AMNOG

Ausgewiesenes Ziel des AMNOG war es, Einsparungen im patentgeschützten Arzneimittelsegment zu generieren. Durch die Bewertung des Zusatznutzens und die darauffolgende Verhandlung eines Erstattungsbetrags sollte – so die Idee im Jahr 2010 – das Erstattungsbetragsniveau für neu zugelassene Arzneimittel ebenso wie für patentgeschützte Präparate des Bestandsmarkts an ein zum damaligen Zeitpunkt niedrigeres, europäisches Preisniveau angeglichen werden. Der Gesetzgeber bezifferte dieses Preissenkungspotenzial in der Gesetzesbegründung des AMNOG auf durchschnittlich 16 % (Bundestags-Drucksache 2010). Seitdem wurde mehrfach kritisiert, dass das AMNOG trotz seiner klaren Zielformulierung in praxi nur unzureichende Einsparungen generiert (Bundestags-Drucksache 2013). Empirische Beobachtungen deuten jedoch in eine andere Richtung: Der durchschnittliche Nutzenbewertungsrabatt liegt seit 2012 relativ stabil bei knapp über 20 %. Diese Rabatte realisieren ein in den vergangenen Jahren konstant wachsen-

des Einsparvolumen für die GKV. Zu den bislang daraus erzielten Einsparvolumina innerhalb der GKV-Versorgung liegen unterschiedliche, jedoch hinsichtlich der Größenordnung vergleichbare Angaben vor. Je nach Quelle belief sich das Einsparvolumen im Jahr 2017 auf 1,6 bis 1,8 Mrd. €. Für 2020 wurde ein weiterer Anstieg der Einsparungen durch Erstattungsbeträge auf 3,9 Mrd. € berichtet (Maag 2021).

Zehn Jahre nach Einführung des AMNOG ist das Verfahren etabliert und unter allen Verfahrensbeteiligten im Grundsatz akzeptiert. Der Prozess der frühen Nutzenbewertung wird von relevanten Stakeholdern übergreifend als transparent, fair und wissenschaftlich fundiert beschrieben (Greiner et al. 2020). Bis Ende 2019 haben 259 Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in 439 Verfahren eine frühe Nutzenbewertung und daran anschließende Erstattungsbetragsverhandlungen durchlaufen. Dass 87 % dieser Wirkstoffe Mitte 2020 noch in Deutschland verfügbar sind und für 82 % aller Erstattungsbeträge eine Verhandlungslösung (und keine Festsetzung durch eine Schiedsstelle) gelang, wird als Indikator für ein hochfunktionales, weil „lernendes“ System gewertet (Hecken 2020), das sogar im internationalen Kontext als Blaupause für ein nutzenbasiertes Preisbildungssystem dient (McGrail 2020).

Zuletzt ist jedoch durch den Marktzugang extrem hochpreisiger Gentherapien (Korzilius 2019; Hecken 2019) sowie Mengen- (und damit Kosten-)Steigerungen in der Onkologie (Sussell et al. 2019; Ärzteblatt 2017) die finanzielle Belastungsfähigkeit des Gesundheitssystems in Frage gestellt worden (Korzilius 2019; Danzon 2018). Dabei lag der Anteil der Arzneimittelausgaben an den gesamten GKV-Ausgaben mit 16,3 % im Jahr 2019 im Verhältnis zu den Vorjahren weitestgehend auf vergleichbarem Niveau (Bundesministerium für Gesundheit 2020). Dennoch wird die Angemessenheit von Arzneimittelpreisen (Morgan et al. 2020) und die Funktionalität des deliberativen, nutzenbasierten Preisbildungsverfahrens des AMNOG zur Bildung fairer Preise an-

gezweifelt (Laschet 2020). Es wird diskutiert, ob die vom Gesetzgeber vorgegebenen Preisbildungskriterien allein noch geeignet sind, auch zukünftig „wirtschaftliche und kosteneffiziente“ (Bundestags-Drucksache 2010) Arzneimittelpreise zu bilden.

1.3 Determinanten der Preise neuer Arzneimittel

1.3.1 Gesetzlich festgelegte Kriterien zur Preisbildung neuer Arzneimittel

Das Ausmaß des vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der Nutzenbewertung festgestellten Zusatznutzens ist das zentrale Preisbildungskriterium neuer Arzneimittel. Gemäß § 130b Abs. 9 SGB V i. V. m. §§ 5 und 6 der Rahmenvereinbarung nach § 130b Abs. 8 SGB V (RahmenV) sind unter freier Würdigung aller Umstände des Einzelfalls und unter Berücksichtigung der Besonderheiten des jeweiligen Therapiegebietes zusätzlich drei weitere Kriterien heranzuziehen:

- Der Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V mit den darin getroffenen Feststellungen, insbesondere
 - zum Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT),
 - zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. zur Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen,
 - zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung und
 - zu den Therapiekosten auch im Vergleich zur zVT.
- Die Jahrestherapiekosten vergleichbarer Arzneimittel
- Die von dem pharmazeutischen Unternehmen gemäß § 3 Abs. 2 mitgeteilten tatsäch-

lichen Abgabepreise in anderen europäischen Ländern.

Dabei können die Vertragsparteien nicht abweichend vom Beschluss des G-BA von einem anderen, höheren oder niedrigeren Zusatznutzen ausgehen. Da jedoch keine algorithmischen Vorgaben zur Monetarisierung eines bestimmten Zusatznutzens oder eine festgesetzte Skalierung der Zusatznutzenausmaße zueinander existieren², unterliegt dieser Parameter einer Verhandlungslösung. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist in jedem Preisbildungsverfahren neuer Arzneimittel heranzuziehen. Hingegen sind die Jahrestherapiekosten der zVT bzw. die Kosten vergleichbarer Arzneimittel sowie die europäischen Abgabepreise nur bei Vorliegen eines zumindest in Teilen des gegenständlichen Anwendungsgebiets belegten Zusatznutzens als Preisbildungskriterien Verhandlungsgegenstand. Dabei sind o. g. Kriterien nur bedingt deterministisch, sondern unterliegen regelhaft einer Verhandlungseinigung. Insbesondere die relative Gewichtung dieser Kriterien dürfte fortwährend Gegenstand der Verhandlungen sein. Dies gilt auch für weitere verfahrensrelevante Aspekte wie die Größe des Anwendungsgebietes, das Wettbewerbsumfeld (z. B. absehbare Generikaeintritte), in der Vergangenheit abgeschlossene Schiedsverfahren oder die Qualität der verfügbaren Evidenz.

1.3.2 Ergebnisse der nutzenbasierten Preisbildung neuer Arzneimittel

Zur Bewertung der Preisbildungsergebnisse neuer Arzneimittel können verschiedene Ergebnismaße herangezogen werden. Bei einem Arzneimittel, das einen Zusatznutzen gegenüber der zVT aufweist, wird der Erstattungs-

² BSG, 04.07.2018 – B 3 KR 20/17 R Rn. 26; BSG, 04.07.2018 – B 3 KR 21/17 R Rn. 20; BSG, 04.07.2018 – B 3 KR 21/17 R Rn. 37.

betrag durch einen Zuschlag auf die Jahrestherapiekosten der zVT verhandelt. In den Fällen ohne belegten Zusatznutzen soll der Erstattungsbetrag nicht zu höheren Jahrestherapiekosten als die zVT führen.

Der durchschnittliche Preisabschlag auf den Markteintrittspreis eines neuen Arzneimittels beträgt für alle bis Ende 2019 erstbewer- teten Arzneimittel mit abgeschlossenen Erstat- tungsbeitragsverhandlungen 21,7 % (Median: 19,7 %, SD³: 14,1; Greiner et al. 2020). Für das Verständnis der Preisbildungsergebnisse nach erfolgter Nutzenbewertung ist die Un- terscheidung der Preisbildungsarithmetik von entscheidender Bedeutung. Wird in Folge ei- nes positiven Bewertungsergebnisses „frei“ verhandelt oder „muss“ (bzw. „soll“⁴) sich die Preisfindung in Folge nicht belegter thera- peutischer Überlegenheit an den Therapiekosten der zVT orientieren? Empirisch zeigt sich, dass in deterministischen Preisbildungsverfah- ren für Wirkstoffe ohne belegten Zusatznutzen (n = 77) die Chance für einen Preisabschlag von über 30 % auf den Listenpreis gegenüber „freien“ Verhandlungsverfahren nach beleg- tem Zusatznutzen (n = 145) um das Fünf- fache erhöht ist (OR⁵ = 4,86, p = 0,001). Der durchschnittliche Abschlag auf den Mark- eintrittspreis liegt bei Wirkstoffen mit beleg- tem Zusatznutzen mit 19,1 % (Median: 17,7 %, SD: 10,8) demzufolge deutlich unterhalb des mittleren Preisabschlags von Wirkstoffen ohne belegten Zusatznutzen (26,4 %, Median: 24,3 %, SD: 17,9).

Werden die beobachteten Preisabschläge im Zeitverlauf kumuliert und über die Ver- fahrenszahl gemittelt, wird ersichtlich, dass sich die verhandelten oder festgesetzten Preis- abschläge inzwischen auf stabilem Niveau eta- bliert haben. Nach 110 abgeschlossenen Er- stattungsbeitragsverhandlungen bzw. Preisbil- dungsverfahren ab Ende 2016 liegt der mitt- lere Preisabschlag konstant zwischen 20,0 %

und 21,3 %. Zudem konvergieren die mittlere Preisabschläge für Wirkstoffe mit beleg- tem und nicht belegtem Zusatznutzen in der Erstbewertung. ■ Abb. 1.1 zeigt, dass sich ein Preisabschlagskorridor zwischen 18 % und 27 % etabliert hat, was sich durch die gestie- gene Anwendungserfahrung der Vertragspar- teien erklären ließe. Außerdem könnte es ein Hinweis darauf sein, dass den Erstattungsbe- trag begleitende vertragliche Vereinbarungen, beispielsweise mengenbezogene Preisstaffe- lungen oder Pay-for-Performance-Bestandteile, eine zunehmende Rolle einnehmen.⁶

Die absolute Höhe des Rabatts auf den Markteintrittspreis eines neuen Arzneimittels ist jedoch nur begrenzt als Bewertungskriteri- um für die Preisbildung geeignet, da der Rabatt umso höher ausfällt, je höher der pharmazeu- tische Unternehmer den Listenpreis beim erst- maligen Inverkehrbringen festlegt hat. Prak- tisch ist der Erstattungsbetrag eines neuen Arzneimittels ein Aufschlag auf die Kosten der zVT (Bottom-Up-Prinzip). Ausgenommen davon sind Orphan Drugs (bis zur Über- schreitung einer Umsatzschwelle); für diese beschließt der G-BA über das Ausmaß des Zu- satznutzens ohne Festlegung einer zVT. Das Bottom-Up-Prinzip ist für Orphan Drugs des- halb nicht anwendbar. Stattdessen erfolgt die Preisbildung hier im Top-Down-Prinzip ausge- hend vom frei festgelegten Listenpreis.

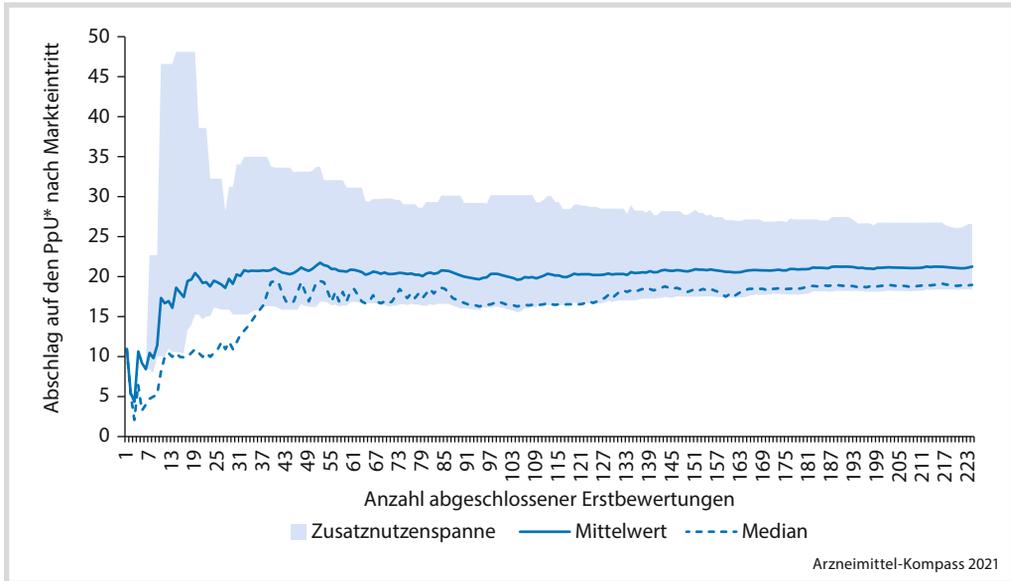
Der durchschnittliche Aufschlag auf die Jahrestherapiekosten der zVT beträgt bislang das 2,8-Fache der Jahrestherapiekosten der zVT (■ Tab. 1.1). Erwartungsgemäß sind die- se bedeutend höher, wenn der G-BA einen Zu- satznutzen festgestellt hat. Für Wirkstoffe mit belegtem Zusatznutzen wurde bis Ende 2019 im Durchschnitt ein Preisaufschlag in Höhe des Fünffachen der Jahrestherapiekosten der zVT vereinbart oder festgesetzt. Zwischen den

3 Standardabweichung (SD, englisch Standard Deviation).

4 Seit Inkrafttreten des Arzneimittelversorgungsstär- kungsgesetz (AMVSG) im März 2017.

5 Odds-Ratio.

6 Ein Indiz dafür ist unter anderem, dass der GKV-Spit- zenverband zuletzt für den Wirkstoff Darvadstrocel erstmals auf seiner Webseite darüber Auskunft ge- geben hat, dass er im Rahmen der Erstattungsbeitrags- verhandlungen mit dem pharmazeutischen Unternehmer eine Vereinbarung über eine erfolgsabhängige Vergü- tung geschlossen hat.



■ **Abb. 1.1** Entwicklung des mittleren Preisabschlags nach Erstbewertung im Zeitverlauf. *PpU = Preis des pharmazeutischen Unternehmers, in % (Quelle: Eigene Auswertung und Darstellung, Stand: 01.04.2020)

■ **Tab. 1.1** Preisaufschläge auf die Jahrestherapiekosten der zVT

Bewertungsergebnis	N	Mittelwert in %	Spanne in %	SD
Zusatznutzen belegt	69	505	0–6.368	1.125
Gesamt	139	280	–77–6.368	840

Stand: 01.04.2020

Arzneimittel-Kompass 2021

positiven Zusatznutzenausprägungen ist deskriptiv ebenfalls ein signifikanter Unterschied in den mittleren Preisaufschlägen auf die zVT zu beobachten (Greiner et al. 2020).

Unabhängig von den relativen Ergebnissen zur Beschreibung der Erstattungsbeitragsverhandlungen kann es aus Systemperspektive auch von Interesse sein, die absolute Höhe der Jahrestherapiekosten neuer Arzneimittel nach Abschluss des Preisbildungsverfahrens zu betrachten. Im Durchschnitt fallen für ein nutzenbewertetes Arzneimittel nach Abschluss der Erstattungsbeitragsverhandlungen zwischen 2011 und 2020 Jahrestherapiekos-

ten in Höhe von knapp unter 100.000 € pro Patientin/Patient an (■ Tab. 1.2). Dabei sind zusätzliche Kosten durch die Anwendung als Kombinationstherapie berücksichtigt. Arzneimittel mit belegtem Zusatznutzen erlösen dabei gegenüber solchen ohne belegten Zusatznutzen nahezu doppelt so hohe Jahrestherapiekosten, für nutzenbewertete Orphan Drugs fallen fast viermal höhere Jahrestherapiekosten an als für Non-Orphan Drugs. Dabei kann empirisch beobachtet werden, dass bei Orphan Drugs der Spielraum für Preisnachlässe auf den Markteintrittspreis zwar grundsätzlich etwas größer ist, sich mit einem im Zeitverlauf

Tab. 1.2 Höhe der Jahrestherapiekosten nutzenbewerteter Arzneimittel unter Erstattungsbetrag

Konstellation	N	Mittelwert in €	Spanne in €	SD
Zusatznutzen belegt	145	118.407	45–946.961	162.005
Zusatznutzen nicht belegt	71	56.281	75–466.849	107.267
Gesamt	216	97.986	45–946.961	149.172
Orphan Drug	68	196.679	7.475–946.961	199.404
Non Orphan Drug	148	52.640	45–473.215	87.612

Stand: 01.04.2020
Arzneimittel-Kompass 2021

zunehmenden Anstieg der jährlichen Behandlungskosten jedoch nicht vergrößert (Greiner et al. 2020).

1.4 Ermittlung der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft für neue Arzneimittel

1.4.1 Wann ist ein Arzneimittelpreis fair?

Ziel des AMNOG ist es, einen Interessenausgleich zwischen pharmazeutischem Unternehmer und GKV-Spitzenverband über eine angemessene Höhe der Jahrestherapiekosten eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zum vom G-BA festgestellten Nutzen bzw. Zusatznutzen zu erreichen. Vertreter der gesetzlichen Krankenkassen betonen hingegen regelhaft, dass sich aus der derzeit in Deutschland angewandten nutzenbasierten Preisbildung keine fairen oder gerechten Preise ergeben (Jablonka et al. 2021). Allerdings ist nicht klar definiert, ab welcher Höhe Arzneimittelpreise als fair bzw. gerecht zu bewerten sind. Unter ordnungspolitischen Gesichtspunkten könnte ein gerechter Preis als Wettbewerbspreis definiert werden. Einen echten Wettbewerbspreis kann es allerdings aufgrund der beschriebenen Besonder-

heiten des Arzneimittelmarktes für patentgeschützte Arzneimittel nicht geben (Schlander et al. 2012).

Grundsätzlich liegt die Zahlungsbereitschaft der GKV nach Markteintritt eines neuen Arzneimittels oberhalb der marginalen Produktionskosten des entsprechenden Produkts. Damit sich ein freier Preiswettbewerb zwischen pharmazeutischen Unternehmern nicht innovationsfeindlich auswirkt, garantieren Patente und Schutzzertifikate ein zeitlich begrenztes Angebotsmonopol. Anreize für innovative Behandlungskonzepte, die nachweislich die gesundheitliche Situation der Patientinnen und Patienten verbessern, sind vor dem Hintergrund vieler nach wie vor nicht bzw. nur eingeschränkt behandelbarer Erkrankungen gesellschaftlich erwünscht. Gleichzeitig wird unter Berücksichtigung hoher Markteintrittspreise neuer Arzneimittel die Funktionalität dieses Verfahrens zur Ermittlung fairer Preise in Frage gestellt und stattdessen bei den pharmazeutischen Unternehmern eine Ausnutzung eben dieser Vermarktungsprivilegien vermutet. Auch aus diesem Grund wird die zwölfmonatige Phase freier Preissetzung von Krankenkassenvertretern kritisch hinterfragt (Korzilius 2019). Dies offenbart jedoch zwei Probleme: So realisiert ein Arzneimittel nur aufgrund eines hohen Preises noch keine hohen Kosten für das GKV-System, obschon Ausstrahlungseffekte auf zukünftige Preissetzungen berücksichtigt werden müssen. Schwe-

rer wiegt jedoch, dass in Deutschland keine offene gesellschaftliche Diskussion darüber geführt wurde, wie hoch die Zahlungsbereitschaft für neue Arzneimittel ist bzw. wie mit Opportunitäten zu verfahren ist. Im wissenschaftlichen Kontext ist die Bestimmung der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft aus einer Aggregation der individuellen Zahlungsbereitschaften etabliert, zum Beispiel durch Befragungen. Aufgrund der politischen Sorge vor impliziter Rationierung werden in der Diskussion über faire Arzneimittelpreise entsprechende Überlegungen jedoch nicht einbezogen (Greiner 2020). Erschwerend kommt hinzu, dass Zahlungsbereitschaften für die in der frühen Nutzenbewertung sehr unterschiedlichen Ausprägungen des Zusatznutzens (z. B. symptomfreie Tage oder Verzögerung von Rezidiven) nur schwer zu ermitteln sind. Für ein universelles, eindimensionales Maß – wie etwa die sogenannten qualitätskorrigierten Lebensjahre (QALY, englisch quality-adjusted life years) – ist dies deutlich leichter zu erreichen (Wasem 2018).

1.4.2 Faire Preisbildung ohne Einbezug von Kosten-Daten?

Der Gesetzgeber hat sich mit Einführung des AMNOG letztlich dazu entschieden, das Austarieren der Zahlungsbereitschaft nicht auf gesellschaftlicher Ebene, sondern deliberativ zwischen pharmazeutischem Unternehmer und GKV-Spitzenverband aushandeln zu lassen (Sussex et al. 2013). Die Diskussion um die Zahlungsbereitschaft für neue Arzneimittel ist inzwischen weitestgehend einer Diskussion um die Zahlungsfähigkeit gewichen. Dies lässt sich unter anderem daraus ableiten, wie unterschiedlich Vertreter des GKV-Spitzenverbandes die Ergebnisse der Erstattungsbetragsverhandlungen im Zeitverlauf bewerten: Nach circa 20 abgeschlossenen Preisverhandlungen bezeichnete das damalige Vorstandsmitglied Johann-Magnus von Stackelberg das AMNOG noch als einen „Riesenerfolg“, wobei nicht unmittelbar die Höhe des verhandelten Erstat-

tungsbetrages, sondern erwartbare Einsparungen über den Lebenszyklus nutzenbewerteter Arzneimittel Grund dieser positiven Bewertung waren (o. V. 2013). Inzwischen wird jedoch regelhaft vor einer Überforderung des GKV-Systems infolge zu hoher Arzneimittelpreise gewarnt. Dabei steht auch die Frage im Mittelpunkt, ob das AMNOG-Verfahren (noch) zur Preisregulierung neuer Arzneimittel geeignet ist (Jablonka et al. 2021).

Denn die zusätzliche Zulassung therapeutischer Solisten für neue Therapien bei onkologischen und/oder Orphan-Indikationen, d. h. in bereits etablierten Hochpreisindikationen, vergrößert das medikamentös behandelbare Patientenkollektiv. Für die GKV problematisch ist, dass in diesen Konstellationen trotz AMNOG-induzierter Reduktion des Erstattungsbetrags ein hoher Budgeteffekt entsteht, da keine Substitution bestehender Therapien erfolgt. Die Kosten der neuen Therapie fallen somit primär additiv an. Allerdings werden bislang auch nicht alle AMNOG-Instrumente, insbesondere die Kosten-Nutzen-Bewertung herangezogen, um ein möglichst vollständiges Bild der Effekte eines neuen Arzneimittels in der Preisfindung zu erlangen. Kosten-Nutzen-Bewertungen sind indes kein Instrument zu einer schnell wirksamen Ausgabenbegrenzung und werden in Deutschland auch nicht neu thematisiert. Seit Inkrafttreten des GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetzes im Jahr 2004 sieht das SGB V vor, dass grundsätzlich eine Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses stattfinden kann. Im AMNOG ist diese Bewertung jedoch erst am Ende des Verfahrensprozesses – nach gescheiterten Schiedsverfahren – vorgesehen. Dann sind in der Regel schon 15 Monate seit Markteinführung eines neuen Arzneimittels vergangen. Nach aktueller Gesetzeslage können mindestens zwei weitere Jahre bis zum Ergebnis einer Kosten-Nutzen-Analyse durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vergehen. Zudem sind die derzeit geltenden methodischen Konzepte des IQWiG zur Durchführung einer Kosten-Nutzen-Bewertung umstritten und international nur teilweise anschlussfä-

hig (Greiner et al. 2010). Darum ist der Anreiz zu einer Kosten-Nutzen-Bewertung nach einer Schiedsstellenentscheidung nicht hoch. Wohlfahrtsmaximal ist die Lösung jedoch aller Voraussicht nach nicht, weshalb auch der Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (SVR-Gesundheit) in seinem Gutachten 2014 anregte, im Rahmen der Preisverhandlungen Ergebnisse aus Kosten-Nutzen-Bewertungen fakultativ einzu beziehen (Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2014).

Politisch hingegen scheint eine verpflichtende Kosten-Nutzen-Bewertung für alle neuen Arzneimittel derzeit kaum durchsetzbar zu sein (o. V. 2020a). Gegen einen solchen vollständigen Paradigmenwechsel spricht auch die hohe Akzeptanz und bisherige Flexibilität des AMNOG-Verfahrens. Insbesondere von Seiten einiger Kostenträger mehrten sich jedoch die Stimmen, diese Daten zumindest in bestimmten Verfahrenskonstellationen (z. B. bei innovativen sehr hochpreisigen Therapien) fakultativ oder sogar obligatorisch in die Verfahren einzubringen. Ob und wann es überhaupt zu einer Etablierung des Instruments kommt, bleibt abzuwarten. So betonte der GKV-Spitzenverband, dass erst andere Maßnahmen ausgeschöpft werden sollten, beispielsweise die Erstattungsfähigkeit bei bestimmten Indikationen von einem belegten Zusatznutzen abhängig zu machen, bevor die Einbeziehung von Kosten-Nutzen-Bewertungen erwogen wird (o. V. 2020a).

Zwar beantwortet auch die Kosten-Nutzen-Analyse nicht alle Fragen zur Vorteilhaftigkeit neuer Arzneimittel, insbesondere, solange keine gesellschaftlich akzeptierten Schwellenwerte für die Erstattungshöhe vorliegen. Dennoch hätte man unter Opportunitätskostenaspekten eine zusätzliche Information, um Innovationen adäquat aus gesellschaftlicher Perspektive zu bewerten (Cassel und Ulrich 2016). Aus den Erfahrungen mit dem zum AMNOG-Verfahren vergleichbaren HTA-Verfahren in Frankreich kann man ableiten, dass es zum Austarieren der Qualitätsstandards ei-

ner gewissen Übergangsperiode bedürfen wird (Toumi et al. 2017).

Vor dem Hintergrund der Debatte um Hochpreistherapien würde sich auch eine im internationalen Kontext übliche transparente Auseinandersetzung mit dem potenziellen Budgeteffekt (*Budget Impact*) der Erstattung einer neuen Therapie anbieten (Goldstein und Sarfaty 2016). Es ist zwar davon auszugehen, dass durch die obligatorische Berücksichtigung mengenbezogener Aspekte im Rahmen der Erstattungsbetragsbildung bereits heute indirekt auch Budget-Überlegungen in den Preisbildungsprozess neuer Arzneimittel einfließen, allerdings böten gut durchgeführte Budget Impact-Analysen den Vorteil, den Einfluss von zum Beispiel zentralen Annahmen zur zukünftigen Marktdurchdringung eines neuen Arzneimittels transparenter als heute zu simulieren und in die Preisfindung einzubeziehen. Solche Analysen sind beispielsweise in den Niederlanden, in Polen oder in Belgien obligatorischer Verfahrensbestandteil. Zudem existieren verschiedene Guidelines für deren standardisierte Erstellung, sodass eine schnelle Umsetzung im deutschen Versorgungskontext möglich wäre.

Darüber hinaus zeigt sich im Rahmen von Analysen der Preisbildungsergebnisse eine hohe Sensitivität des AMNOG-Verfahrens für die Evidenzqualität. Diese könnte zukünftig durch eine verbesserte Nutzung der bestehenden rechtlichen Möglichkeiten für adaptive Erstattungsmodelle, zum Beispiel Pay-for-Performance- oder mengenbezogene Verträge, stärker als heute Einfluss auf den Preisbildungsprozess nehmen. Dabei sind gleichwohl Probleme bei der praktischen Umsetzung offenkundig. Neben der unterschiedlichen Erstattung von Arzneimitteln im ambulanten und stationären Sektor sind die insbesondere für die Umsetzung adaptiver Preismodelle erforderlichen Daten derzeit nicht in vollem Umfang verfügbar (Stegmaier 2019). Hierzu gehören die stationären Leistungsdaten zur Abbildung des dortigen Einsatzes neuer Arzneimittel und die Versorgungsdaten zum Beispiel auf Basis der GKV-Abrech-

nungsdaten. Zudem liegen Vorschläge vor, Erstattungsbeträge zukünftig dynamisch an die verfügbare Evidenz zu knüpfen, zum einen durch dynamische Evidenzpreise (o. V. 2020b), also Preise, die sich im Lebenszyklus eines Arzneimittels an sich verändernde Evidenzlagen anpassen, zum anderen durch die Einführung zeitlich begrenzter vertraulicher Preisabschläge (Greiner et al. 2020).

Es gibt darüber hinaus Diskussionen, die allokativen Effizienz des AMNOG-Verfahrens dadurch zu verbessern, den verhandelten Erstattungsbetrag bereits auf den ersten Tag ab Marktverfügbarkeit rückwirken zu lassen (GKV-Spitzenverband 2019). Dabei konnten Analysen im Jahr 2016 zeigen, dass sich durch eine entsprechende Rückwirkung kaum nennenswerte Einsparungen generieren lassen, weil die Marktdurchdringung der allermeisten Arzneimittel erst einmal langsam anläuft. Entsprechende Vorschläge scheiterten (bislang) auch an juristischen Erwägungen wie einem Rückwirkungsverbot sowie an der Notwendigkeit verlässlicher Rahmenbedingungen für pharmazeutische Unternehmer zum Zeitpunkt des Markteintritts. Bei einer vollständigen Rückwirkung des Erstattungsbetrags entstünde eine nur begrenzt antizipierbare Unsicherheit über den tatsächlichen Preis des neuen Arzneimittels zum Zeitpunkt des Markteintritts. In der Konsequenz müssten Hersteller innerhalb des ersten Jahres Rücklagen in Höhe eines beträchtlichen Anteiles des Produkturnsatzes bilden. Über den Markteintritt müsste zudem ohne jeden Anhaltspunkt über den Preis, der erst am Ende des Bewertungsprozesses festgelegt wird, entschieden werden, was aus ordnungspolitischer Sicht zumindest fragwürdig ist.

1.4.3 Faire Preisbildung von Orphan Drugs

Die Bildung angemessener und fairer Erstattungsbeträge für Orphan Drugs ist hinsichtlich weitestgehend referenzfreier und damit vielfach als arbiträr (Picavet et al. 2014) be-

schriebener Markteintrittspreise ein komplexer Prozess. Kritisiert wird, dass politisch gewährte Forschungs- und Entwicklungsanreize wie eine beschleunigte und kostenreduzierte Zulassung sowie der Verzicht auf eine uneingeschränkte Nutzenbewertung durch den G-BA Orphan Drugs zu einem aus Sicht der Industrie lukrativen Geschäftsmodell machen. Das wiederum fördert nicht-nutzenadäquate Preise, die auch nicht durch Erstattungsbetragsverhandlungen korrigiert werden können (Arzneitelegramm 2017). Zentraler Grund dafür sei, dass dem GKV-Spitzenverband das Verhandlungsmandat für bedeutend höhere Preisabschläge fehle.

Obwohl die Preisbildung für Orphan Drugs der gleichen ökonomischen Logik wie der Preisbildung für Non-Orphan Drugs folgt, führt das Angebotsmonopol bei Orphan Drugs zunächst aus denselben Gründen wie bei Non-Orphan Drugs (Marktexklusivität, Erlösmaximierung durch den Unternehmer, fehlender Preiselastizität der Nachfrager) zu hohen Abgabepreisen. Bei Orphan Drugs wirkt jedoch zusätzlich preiserhöhend, dass die Nachfrage nicht nur preisunelastisch, sondern aufgrund der Seltenheit der zu behandelnden Erkrankungen stark limitiert ist (Simoens 2011). Hinzu kommt der Vorwurf, dass durch strategische Zulassungsanträge der pharmazeutischen Unternehmer eine „Orphanisierung“ vieler Erkrankungen angestrebt werde, um jeweils in vielfach monopolistischer Marktconfiguration höhere Preise erzielen zu können (Simoens 2011). Demgegenüber ist zu berücksichtigen, dass es in der EU keine Zulassungsbegrenzung für eine Orphan-Indikation gibt, also mehrere Arzneimittel für die Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen werden können. Infolgedessen kann das Angebotsmonopol eines Orphan-Medikaments auch durch die Verfügbarkeit anderer Produkte aufgehoben und zumindest in Teilen ein Preiswettbewerb initiiert wird. So gibt es beispielsweise für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom und die zystische Fibrose jeweils mehrere inzwischen auch nutzenbewertete Arzneimittel mit ausgewiesenem Orphan-Status (Greiner und Witte 2017).

Für First-in-Class-Orphan Drugs erscheint insofern ein Marktzugang und eine Preisfindung auf Basis placebokontrollierter oder noch schwächerer Studiendesigns grundsätzlich noch angemessen. Sobald Therapiealternativen verfügbar sind, ist indes nicht ersichtlich, warum nicht auch Orphan Drugs in Relation zu ebendiesen bewertet und in der Folge einer komparativ-nutzenbasierten Preisbildung unterzogen werden sollten (Vgl. für diesen Vorschlag Greiner und Witte 2018). Analysen der Preisbildungsergebnisse aus Frankreich zeigen, dass eine entsprechende komparatorbasierte Preisbildung auch für Orphan Drugs möglich ist. In aktuellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass vor allem die Verfügbarkeit alternativer Behandlungsmöglichkeiten neben dem Ausmaß des Zusatznutzens, der Art des Komparators in der zulassungsrelevanten klinischen Studie sowie dem Datum der Markteinführung einen relevanten Einfluss auf die Erstattungshöhe hat (Korchagina et al. 2017; Korchagina et al. 2015).

Solche vergleichenden Preispunkte werden für die nutzenbasierte Preisbildung von Orphan Drugs im AMNOG-Prozess derzeit nicht (transparent) herangezogen. Vielmehr deuten die bisherigen Erstattungsbeträge für neue Orphan Drugs darauf hin, dass die Zahlungsbereitschaft der GKV in diesem Marktsegment vergleichsweise hoch und das Absenkungspotential des Markteintrittspreises des pharmazeutischen Unternehmers vergleichsweise gering ist. Daraus jedoch auf eine vollständige Entkopplung der Orphan Drug-Preisbildung von den Grundsätzen der nutzenbasierten Preisbildung zu schließen, wäre nicht sachgerecht. Vielmehr lässt sich nach unseren Berechnungen im Rahmen multivariater Analysen ein Einfluss der Evidenzqualität bei Markteintritt – abgebildet über einen befristeten Nutzenbewertungsbeschluss – auf die Erstattungsbetragshöhe identifizieren. Durch die im Jahr 2019 vom Gesetzgeber eingeführte anwendungsbegleitende Datenerhebung, die zukünftig mit weiteren initialen Preisabschlägen verbunden sein dürfte, wird die bereits gelebte Praxis auch gesetzlich geregelt. Es ist

davon auszugehen, dass damit insbesondere die unsichere Evidenzlage von Orphan Drugs adressiert wird. Um negative Innovationsanreize zu vermeiden, schlug der unparteiische Vorsitzende des G-BA, Professor Hecken, jüngst vor, entsprechende initiale Preisabschläge parallel zur Evidenzgenerierung vertraulich zu halten. (Greiner et al. 2020) Gleichzeitig wird die Interpretation der nach der Nutzenbewertung erhobenen Versorgungsdaten und deren Einbindung in die Preisverhandlungssystematik eine der größeren Herausforderungen des AMNOG-Verfahrens der nächsten Jahre werden. Unabhängig davon könnte es für die Weiterentwicklung des AMNOG-Verfahrens sinnvoll sein, in Orphan Drug-Verfahren eine Orientierung an weiteren Preispunkten wie den Therapiekosten anderer Orphan Drugs in vergleichbar großen (bzw. kleinen) Anwendungsgebieten oder an europaweit verhandelten Höchstbeträgen anzustreben.

1.5 Ausblick: Neukalibrierung der nutzenbasierten Preisbildung

Aufgrund der vermehrten Zulassung von Hochpreistherapien bildet sich ein international bereits laufender Diskurs um die Bezahlbarkeit (*Affordability Challenge*) neuer Therapieverfahren inzwischen auch in Deutschland ab (Hampson et al. 2018). Diskutiert wird, ob es zukünftig weiterer Marktzugangshürden oder ergänzender Regulierungsansätze bedarf, um die Bezahlbarkeit hochpreisiger Arzneimitteltherapien sicherzustellen. Aus gesundheitsökonomischer Perspektive ist dabei die bislang fehlende strukturierte Berücksichtigung ökonomischer Evidenz im Rahmen der Bewertung und Preisfindung zu beklagen. Der Gesetzgeber sieht vielmehr eine starke Orientierung der Preisbildung an dem Ergebnis der frühen Nutzenbewertung sowie den bisherigen Kosten im Therapiegebiet vor, für die Umsetzung dieser Kriterien zur Preisbildung wurden indes nur Rahmenbedingungen vorgegeben. Preise neuer Arzneimittel sollen sich

damit, sofern ein Zusatznutzen belegt ist, aus einem Verhandlungsverfahren ergeben. Wie diese Kriterien – im Rahmen der Preisbildung durch den GKV-Spitzenverband und die pharmazeutischen Unternehmer – berücksichtigt werden und ob weitere Kriterien einbezogen werden sollen, ist Gegenstand laufender Diskussionen.

Daher erscheint es sinnvoll, die Informationsbasis für das derzeitige Preisbildungsverfahren zumindest optional um zusätzliche Informationen aus Kosten-Nutzen-Bewertungen (anhand ausgewählter Verfahren mit Pilotstudien) zu erweitern. Dafür wäre aufgrund der unsicheren Evidenz und der hohen Kosten ein ATMP⁷-Verfahren besonders geeignet. Aber auch in Verfahren mit nur marginalen Zusatznutzen wäre der zusätzliche Informationsgehalt aus Kosten-Nutzen-Bewertungen sinnvollerweise zu evaluieren (Toumi et al. 2017). Dem vorausgehen wird ein Diskussionsprozess der maßgeblichen Institutionen der Selbstverwaltung, der Fachgesellschaften und Professionen, insbesondere aus der Medizin, Gesundheitsökonomie und Ethik über den institutionellen und verfahrenstechnischen Rahmen einer Kosten-Nutzen-Bewertung sowie deren Methodik. Dass zumindest dieser Diskussionsprozess inzwischen vonseiten des IQWiG angestoßen wurde, ist aus gesundheitsökonomischer Perspektive zu begrüßen.

Literatur

- Arznei-Telegramm (2017) Preistreiberei bei Orphan Drugs; In Sieben Jahren um das 450-Fache verteuert. a-t 48:57–58
- Ärzteblatt (2017) Kosten für onkologische Arzneimittel steigen massiv. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/76501/Kosten-fuer-onkologische-Arzneimittel-steigen-massiv>
- Beckmann S, Neumann M, Nink K, Selke G (2010) Der Weg zu fairen Pillenpreisen. *Gesundh Ges* 4:21–27
- Bundesministerium für Gesundheit (2020) KJ 1-Statistik, gesetzliche Krankenversicherung: endgültige Rechnungsergebnisse; Dokumentationsstand: 04.05.2020. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Finanzergebnisse/KV45_1-4_Quartal_2019_Internet.pdf. Zugegriffen: 21. Sept. 2020
- Bundestags-Drucksache (2010) Gesetzentwurf der Fraktionen der CDU/CSU und FDP Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung vom 6. Juli 2010 (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG)
- Bundestags-Drucksache (2013) Kleine Anfrage der Abgeordneten Kathrin Vogler, Sabine Zimmermann (Zwickau), Harald Weinberg, Birgit Wöllert, Pia Zimmermann und der Fraktion DIE LINKE. Auswirkungen von Herstellerrabatten und Nutzenbewertung auf die Arzneimittelversorgung und -ausgaben; vom 2. Dez. 2013
- Busse R, Panteli D, Henschke C (2015) Arzneimittelversorgung in der GKV und 15 anderen europäischen Gesundheitssystemen. Ein systematischer Vergleich. Working papers in health policy and management, Nr. 11. Universitätsverlag der TU Berlin, Berlin
- Cassel D, Ulrich V (2016) Das AMNOG auf dem gesundheitsökonomischen Prüfstand. In: Wille E (Hrsg) Entwicklung und Wandel in der Gesundheitspolitik. 20. Bad Orber Gespräche über kontroverse Themen im Gesundheitswesen. Peter Lang, Frankfurt am Main, Bern, Bruxelles, New York, Oxford, Warszawa, Wien, S 131–160
- Coca V, Nink K, Schröder H (2010) Ökonomische Aspekte des deutschen Arzneimittelmarktes 2009. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report 2010. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Springer, Berlin, Heidelberg, S 157–215
- Danzon P (2018) Affordability challenges to value-based pricing: mass diseases, orphan diseases, and cures. *Value Health* 21:252–257. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.018>
- DiMasi J, Grabowski H, Hansen R (2016) Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *J Health Econ* 47:20–33. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012>
- Gerlinger T, Schönwälder T (2012) Arzneimittelversorgung; Wie erfolgte die Umsetzung der Kostendämpfungspolitik mithilfe von verschiedenen Modellen zur Zuzahlung bei Arzneimitteln? <https://www.bpb.de/politik/innenpolitik/gesundheitspolitik/72901/arzneimittelversorgung?p=all>
- GKV-Spitzenverband (2019) Hochpreisstrategien in der Onkologie. GKV 90 Prozent
- Goldstein D, Sarfaty D (2016) Cancer drug pricing and reimbursement: lessons for the United States from around the world. *The Oncol* 21:907–909. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0106>
- Greiner W (2020) Neustart für die Kosten-Nutzen-Bewertung. *Gerechte Gesundh* 52
- Greiner W, Witte J (2017) AMNOG-Report 2017; Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland.

7 Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP, Advanced Therapy Medicinal Products).

Schwerpunkt: Mischpreise. medhochzwei, Heidelberg, Neckar

- Greiner W, Witte J (2018) AMNOG-Report 2018; Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland. medhochzwei, Heidelberg
- Greiner W, Kuhlmann A, Schwarzbach C (2010) Ökonomische Beurteilung des Effizienzgrenzenkonzeptes. *Gesundh ökon Qual manag* 15:241–250. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245673>
- Greiner W, Witte J, Gensorowsky D, Pauge S (2020) AMNOG-Report 2020; 10 Jahre AMNOG – Rückblick und Ausblick. medhochzwei, Heidelberg
- Hampson G, Towse A, Pearson SD, Dreitlein WB, Henshall C (2018) Gene therapy: evidence, value and affordability in the US health care system. *J Comp Eff Res* 7:15–28
- Hecken J (2019) Regulierung von Arzneimitteln für neuartige Therapien durch den Gemeinsamen Bundesausschuss. *GuS* 73:8–12. <https://doi.org/10.5771/1611-5821-2019-2-8>
- Hecken J (2020) Erfolgsmodell AMNOG; Eine Bilanz zehn Jahre nach der Entscheidung. G-BA. <https://observer-gesundheit.de/erfolgsmodell-amnog/>. Zugegriffen: 1. Nov. 2020
- Hess R (2011) Die Frühbewertung des Nutzens neu zugelassener Arzneimittel. Herausforderungen für den Gemeinsamen Bundesausschuss und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *GGW* 1:8–14
- Jablonka S, Bogum J, Opitz G (2021) Ein neuer Weg zu fairen Preisen. *G+G digital*, 06/2021. <https://www.gg-digital.de/2021/06/ein-neuer-weg-zu-fairen-preisen/index.html>
- Kifman M, Neelsen S (2010) Germany's struggle with prices for patent-protected drugs. CESifo DICE Report
- Korchagina D, Vataira A, Toumi M, Falissard B, Aballéa S (2015) Determinants of orphan drug prices in France: regression analysis. *Value Health* 18:A337. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.124>
- Korchagina D, Millier A, Vataira A, Aballéa S, Falissard B, Toumi M (2017) Determinants of orphan drugs prices in France: a regression analysis. *Orphanet J Rare Dis* 12:75. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0561-5>
- Korzilius H (2019) Arzneimittel: Modelle für gerechtere Preise. *Dtsch Arztebl* 116:A-503
- Laschet H (2020) Unfaire Preise? Disput über Regulation für neue Wirkstoffe; vom 23.09.2020. *Ärzte Zeitung* online. <https://www.aerztezeitung.de/Politik/Unfaire-Preise-Disput-ueber-Regulation-fuer-neue-Wirkstoffe-413098.html>
- Maag G (2010) IMS Marktbericht. Entwicklung des Pharmamarktes im Dezember und Jahr 2009. IMS Health
- Maag G (2021) Arzneimittelmarkt 2020 in Deutschland: Innovationen und Auswirkungen der Pandemie im Fokus. IQVIA. <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/germany/news/iqvia-arzneimittelmarkt-deutschland-2020-pm-2021-02.pdf?la=de-de&hash=C04933F63B24EAD63FB9067AF424DA0C>
- McGrail S (2020) Is Germany's drug pricing strategy an option for the US? <https://pharmanewsintel.com/news/is-germanys-drug-pricing-strategy-an-option-for-the-us>. Zugegriffen: 2. Nov. 2020
- Morgan S, Bathula H, Moon S (2020) Pricing of pharmaceuticals is becoming a major challenge for health systems. *BMJ* 368:l4627. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4627>
- o. V. (2013) Kassen wollen Margen drücken. *Pharmazeutische Zeitung* online
- o. V. (2020a) Hochpreisige Arzneimittel befeuern Diskussion um Kosten-Nutzen-Bewertung. *Ärzteblatt*
- o. V. (2020b) Too Much? Neuartige Therapien in der Gesetzlichen Krankenversicherung. *Gerechte Gesundheit*
- Picavet E, Morel T, Cassiman D, Simoens S (2014) Shining a light in the black box of orphan drug pricing. *Orphanet J Rare Dis* 9:1–10. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-62>
- Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (2014) Bedarfsgerechte Versorgung; Perspektiven für ländliche Regionen und ausgewählte Leistungsbereiche
- Schlander M, Jäcker A, Vökl M (2012) Preisbildung in einem besonderen Markt. *Ärzteblatt* 109:A524–A528
- Simoens S (2011) Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. *Orphanet J Rare Dis* 6:1–8. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-42>
- Sorenson C, Drummond M, Kanavos P (2008) Ensuring value for money in health care; The role of health technology assessment in the European Union. World Health Organization on behalf of European Observatory on Health Systems and Policies, Geneva
- Stegmaier P (2019) Es geht um Ideen und nutzenstiftende Grundprinzipien; Interview mit Prof. Dr. Volker Amelung, Hans-Holger Bleß und Ralph Lägél. *Monit Versorgungsforsch* 04:16–19
- Sussell J, Vanderpuye-Orgle J, Vania D, Goertz H, Lakdawalla D (2019) Understanding price growth in the market for targeted oncology therapies. *Am J Manag Care* 5:273–277
- Sussex J, Towse A, Devlin N (2013) Operationalizing value-based pricing of medicines: a taxonomy of approaches. *PharmacoEconomics* 31:1–10. <https://doi.org/10.1007/s40273-012-0001-x>
- Toumi M, Motrunich A, Millier A, Rémuzat C, Chouaid C, Falissard B, Aballéa S (2017) Analysis of health economics assessment reports for pharmaceuticals in France – understanding the underlying philosophy of CEESP assessment. *J Mark Access Health Policy* 5:1344088. <https://doi.org/10.1080/20016689.2017.1344088>
- Wasem J (2018) Was ist der Gesellschaft der Zusatznutzen wert? *Gerechte Gesundheit* 41

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Kapitel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.





Gesellschaftliche und volkswirtschaftliche Sicht auf die (zukünftige) Finanzierbarkeit von Arzneimitteln

Jürgen Wasem, Theresa Hüer und Carina Abels

Inhaltsverzeichnis

- 2.1 Ausgangssituation – 20
- 2.2 Status quo der Bepreisung patentgeschützter Arzneimittel in Deutschland – 22
- 2.3 Innovative Preis- und Erstattungsmechanismen – 26
- 2.4 Fazit – 30
- Literatur – 31

■ Zusammenfassung

Angemessene Preise für patentgeschützte Arzneimittel zu finden ist kein neues Problem. Bei sich ändernden Rahmenbedingungen stellt sich die Frage jeweils wieder neu. Der Markt unterliegt derzeit insbesondere zwei strukturellen Veränderungen. Zum einen werden neue Arzneimittel immer häufiger auf Basis besonderer Verfahren durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA, englisch European Medicines Agency) zugelassen, womit eine geringe Evidenzlage zum Zeitpunkt der Zulassung einhergeht. Zum anderen ergeben sich hauptsächlich durch Arzneimittel für neuartige Therapien transformierte Ausgabenverläufe, da es sich um Einmal-/Impulstherapien handelt, die eine jahre- bis lebenslange Wirkung versprechen. Aus der sich daraus ergebenden Unsicherheit hinsichtlich der (langfristigen) Wirksamkeit unmittelbar nach der Zulassung ergibt sich ein Spannungsfeld im Rahmen der Preisfindung. Um diesem Spannungsfeld in der derzeitigen Arzneimittelpreisbildung im deutschen System zu begegnen, werden in diesem Beitrag international diskutierte innovative Preis- und Erstattungsmechanismen betrachtet und in Bezug auf ihre Anwendbarkeit im deutschen Preisbildungssystem bewertet. Gleichzeitig wird darauf eingegangen, dass möglicherweise ein stärkerer Fokus auf Kosten-Nutzen-Bewertungen im Rahmen der Preisbildung gelegt wird, um die (zukünftige) Finanzierbarkeit von Arzneimitteln sicherzustellen.

2.1 Ausgangssituation

Während die Arzneimittelausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Jahr 2010 rund 31,1 Mrd. € betragen, waren es 2019 rund 42,4 Mrd. €, das entspricht einem durchschnittlichen jährlichen Wachstum von 3,5 %; die GKV-Leistungsausgaben insgesamt sind hingegen im gleichen Zeitraum von 164,9 Mrd. € auf 239,5 Mrd. € gewachsen und damit jährlich um 4,2 %. Entsprechend

sank der Anteil der Arzneimittel an den GKV-Leistungsausgaben in den zehn AMNOG-Jahren von 18,9 % auf 17,8 %.¹ Auch nimmt der deutsche Arzneimittelmarkt anders als vor Inkrafttreten des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) im europäischen Vergleich keinen Spitzenplatz mehr bei den Arzneimittelpreisen ein (Cassel und Ulrich 2020). Der Anteil der durch das AMNOG-Verfahren nutzenbewerteten, zur Markteinführung patentgeschützten Arzneimittel an den Arzneimittelausgaben liegt bei knapp einem Viertel (Häusler und Höer 2020).

Das Finden sachgerechter Preise für Arzneimittel wird seit Jahrzehnten national wie international gesundheitsökonomisch-konzeptionell wie gesellschafts- und interessenpolitisch kontrovers diskutiert.² Insbesondere besteht zwischen dem Patient:innennutzen, den Ausgaben für patentgeschützte Arzneimittel durch die öffentlichen Gesundheitssysteme und den Forschungsanreizen für die pharmazeutischen Unternehmer (pU) ein immer wieder neu auszutarierendes Spannungsverhältnis. Neue Entwicklungen auf dem Markt für patentgeschützte Arzneimittel führen dementsprechend zu Diskussionen über den Anpassungsbedarf bei Erstattungsmodellen. Dies gilt zum einen für die neuere Tendenz, Arzneimittel (hauptsächlich, aber nicht nur aus dem Bereich der Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP, Advanced Therapy Medicinal Products)) mit einer noch unreifen Datenbasis auf den Markt zu bringen, und zum anderen für Arzneimittel mit transformierten Ausgabenverläufen, bei denen es sich um Einmal-/Impulstherapien handelt, die eine jahre- bis lebenslange Wirkung versprechen.

1 Vgl. Jahresrechnungen KJ1 der GKV, Konto 04300 sowie die Summe der Konten 4000 bis 5990 der Jahre 2010 und 2020. Siehe ► www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/finanzergebnisse.html.

2 Vgl. nur beispielhaft Röper (1981); Danzon und Towse (2003); Glaeske et al. (2003); Garber et al. (2006); Robinson (2020).

Zahl und Anteil der auf Basis besonderer Zulassungsverfahren, und damit einhergehend einer noch geringen Evidenzgrundlage, auf europäischer Ebene von der EMA zugelassenen Arzneimittel nehmen kontinuierlich zu (u. a. Fricke und Schwabe 2011; Fricke et al. 2020). Eines dieser Verfahren ist die bedingte Zulassung (*conditional approval*), die von der EMA etabliert wurde, um die Entwicklung von Arzneimitteln zu unterstützen, die zur Behandlung von schweren Erkrankungen mit lebensbedrohlichem Verlauf eingesetzt werden. Das Verfahren senkt die Anforderungen an die Datengrundlage zum Zeitpunkt der Zulassung, verpflichtet den pU aber dazu, die Datenlage nach der Zulassung zu erweitern, um die angenommene positive Nutzen-Risiko-Abwägung zu bestätigen und damit eine reguläre Zulassung zu erhalten. Die bedingte Zulassung gilt zunächst für ein Jahr, kann aber jährlich verlängert werden (Artikel 1 Verordnung (EG) Nr. 507/2006; EMA 2016). Ein weiteres Sonderverfahren ist die Zulassung unter besonderen Umständen (*exceptional circumstances*). Dieses Verfahren kann eingesetzt werden, wenn es für den pU nachweisbar nicht möglich ist, die für eine reguläre Zulassung notwendigen Daten vorzulegen, bspw. weil eine Erkrankung sehr selten ist, der Aufwand unzumutbar wäre oder ethische Gründe eine strenge Überprüfung auf Wirksamkeit und Sicherheit nicht zulassen (CHMP 2005, Artikel 22 der Richtlinie 2001/83/EG).

Diese Verfahren der beschleunigten Zulassung kommen vielfach bei den ATMP, die biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte, Gentherapeutika und somatische Zelltherapeutika umfassen (Artikel 2 Abs. 1 Verordnung 1394/2007), zum Einsatz. Nahezu alle zum heutigen Zeitpunkt durch die EMA zugelassenen ATMP besitzen zudem den Orphan-Drug-Status, werden also gegen seltene Erkrankungen eingesetzt (Berkemeier et al. 2018). Die besondere Notwendigkeit solcher Verfahren für ATMP resultiert aus zahlreichen Herausforderungen in den Phasen der klinischen Prüfung, die die Anwendung des

allgemein anerkannten Goldstandards für den Beleg von Wirksamkeit und Sicherheit einer neuen Therapie, d. h. die randomisierten kontrollierten Studien (RCT), in der Regel erheblich erschweren. Da die angestrebte anhaltende Wirkdauer vieler Gentherapeutika bei gesunden Probanden potenziell schädlich wirken kann, ist die Durchführung von Phase-1-Studien meistens nur mit erkrankten und nicht mit gesunden Probanden möglich (Kulozik und Kunz 2019) und würde zum Beispiel beim Arzneimittel Zynteglo^{®3} zu einer erhöhten Produktion von Erythrozyten führen. Für Gentherapeutika gegen seltene Leiden kommt erschwerend das national und international kleine Patient:innenkollektiv hinzu, sodass eine Phase-3-Studie mit größeren Patient:innenzahlen oftmals kaum durchzuführen ist. Zudem ist aus ethischer Perspektive häufig eine RCT mit Placebo als Kontrolle bei fehlenden adäquaten Therapiemöglichkeiten nicht vertretbar, sodass auf einarmige Interventionsstudien ausgewichen werden muss (exemplarisch EMA 2018). Durch die langwirkende Dauer und möglicherweise bestehende Nebenwirkungen, die erst sehr spät auftreten, ist die Definition von klinischen Endpunkten enorm komplex, sodass diese vielfach durch Surrogatparameter ersetzt werden müssen. In Anbetracht der geringen Evidenzbasis wird deutlich, dass veränderte Erstattungsmodelle aufgrund einer großen Unsicherheit notwendig sind, weil langfristige Risiken und Therapieerfolge noch offen sind, sodass in Deutschland folgerichtig zunehmend Pay-for-Performance-Ansätze (P4P) diskutiert werden, um eine angemessene Risikoteilung bei Unsicherheit zu realisieren.

ATMP sind jedoch nicht nur von der angeführten Evidenzproblematik betroffen, son-

3 Zynteglo[®] ist eine Gentherapie für Patient:innen ab zwölf Jahren mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (TDT), die keinen $\beta 0/\beta 0$ -Genotyp haben, für die eine Transplantation mit hämatopoetischen Stammzellen (HSC) geeignet ist, für die jedoch ein HLA-passender verwandter HSC-Spender nicht verfügbar ist.

dern gehen aufgrund transformierter Ausgabenverläufe insbesondere in den Erstattungsbetragsverhandlungen im AMNOG-System mit neuen Herausforderungen einher. Da es sich häufig um Einmal-/Impulstherapien handelt, fallen im ersten Jahr einmalig teilweise sehr hohe Kosten durch die Arzneimittelgabe an, ohne aber (wenn das Wirkversprechen eingelöst wird, etwa durch eine Gentherapie der Gendefekt behoben wird, Heilung einsetzt und keine Notwendigkeit für Therapie in künftigen Jahren besteht) in den Folgejahren Kosten auszulösen. So gilt das 2020 zugelassene Arzneimittel Zolgensma® (Wirkstoff Onasemnogen Apeparovovec) zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie mit einem Preis von 1.945.000 € (Taxe-Klinik-Einkaufskosten) als das teuerste Arzneimittel der Welt (vgl. Lauer Taxe, Stand 15.03.2021), verspricht jedoch auch, dass Patient:innen, die ohne Behandlung in der Regel noch vor dem zweiten Lebensjahr versterben würden, bei präsymptomatischer Behandlung eine nahezu normale motorische Entwicklung zeigen (vgl. Dossierunterlagen, Modul 3). Es wird deutlich, dass in den Erstattungsbetragsverhandlungen sowohl transformierte Ausgabenverläufe angemessen berücksichtigt werden müssen als auch die Betrachtung von Jahrestherapiekosten, die im Idealfall bei einer Dauertherapie einer chronischen Erkrankung über viele Jahre jeweils im gleichen Umfang anfallen und möglicherweise langsam aufgrund einer Erkrankungsprogression zunehmen, bei Einmaltherapien überdacht werden muss.

Da die Patient:innenpopulationen bzw. Verordnungsmengen von ATMP meist relativ klein sind, bleibt der Budget Impact gegenwärtig noch überschaubar, auch wenn die Preise bzw. Jahrestherapiekosten im ersten Jahr hoch sind. Derzeit entfallen zwischen 5 und maximal 10 % der Nettokosten der GKV-Arzneimittelausgaben auf die Gruppe der Orphan Drugs, zu denen die meisten ATMP ebenfalls gehören (Schröder et al. 2020; Berkemeier et al. 2018). Mit Blick in die Zukunft, in der Gentherapeutika auch für Erkrankungen mit

höherer bzw. hoher Prävalenz erwartet werden, könnte der kurzfristige Budget Impact beträchtlich sein und die kurzfristige Liquidität insbesondere kleiner Krankenkassen stark belasten. Aktuell befindet sich bspw. das Arzneimittel Invossa® (Wirkstoff: Tonogenchonel-L) zur Behandlung von Osteoarthritis am Kniegelenk bereits in der Planung einer Phase-3-Studie und wäre potenziell bei mehr als 6,5 Mio. GKV-Versicherten anwendbar (Berkemeier et al. 2018; NHS 2017).

Wie das beschriebene Spannungsfeld in der derzeitigen Arzneimittelpreisbildung im deutschen System angemessen berücksichtigt werden könnte, wird in den nachfolgenden Ausführungen unter Berücksichtigung internationaler innovativer Ansätze diskutiert. Dafür erfolgt zunächst eine kurze Darstellung der aktuellen Arzneimittelpreisbildung im Markt neuer patentgeschützter Arzneimittel in Deutschland, um die derzeit bestehenden Herausforderungen herauszuarbeiten. Im dritten Abschnitt werden dann international diskutierte innovative Preis- und Erstattungsmechanismen vorgestellt, die schließlich in Bezug auf ihre Anwendbarkeit im deutschen Preisbildungssystem diskutiert werden.

2.2 Status quo der Bepreisung patentgeschützter Arzneimittel in Deutschland

In Deutschland sind neue Arzneimittel unmittelbar nach der Zulassung und dem Markteintritt von der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig. Damit unterscheidet sich das Gesundheitssystem in Deutschland von vielen anderen Systemen, wie etwa denen in England oder Italien, wo eine Kostenübernahme erst verzögert nach Einigung auf einen Listenpreis mit etwaigen ergänzenden Absprachen möglich ist (vgl. etwa Busse et al. 2015). Zudem können die pharmazeutischen Unternehmen in Deutschland in den ersten zwölf Monaten nach Markteintritt den Preis frei wäh-

len. Während dieses ersten Jahres findet der mit dem AMNOG 2011 eingeführte Preisbildungsmechanismus statt, bestehend aus früher Nutzenbewertung (§ 35a SGB V) mit anschließenden Erstattungsbetragsverhandlungen (§ 130b SGB V). Der verhandelte Erstattungsbetrag löst ab dem 13. Monat den initialen Preis des Herstellers ab.

Mit dem Markteintritt eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff beginnt das Verfahren der frühen Nutzenbewertung beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in der Regel unter Beteiligung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), in dem der Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) quantifiziert wird; dieser kann als „erheblich“, „beträchtlich“, „gering“ oder „nicht quantifizierbar“ bewertet werden, gar nicht belegt werden oder sogar geringer sein als jener der zVT (§ 5 VII AM-NutzenV).

Orphan Drugs genießen im Verfahren der frühen Nutzenbewertung zunächst das gesetzlich verankerte Privileg, dass ihr Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt gilt (§ 35a Absatz 1 Satz 10, 1. Halbsatz SGB V). Nachweise zum medizinischen (Zusatz)Nutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Satz 10, 2. Halbsatz SGB V). Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patient:innen und Patient:innengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (G-BA 2012). Überschreitet ein Orphan Drug jedoch eine Umsatzschwelle von 50 Mio. € innerhalb eines Jahres, verliert es dieses Privileg und die frühe Nutzenbewertung ist erneut durchzuführen und erfolgt nach regulärem Vorgehen (§ 35a I SGB V).

Es ist möglich, dass der G-BA Beschlüsse zum Zusatznutzen eines Arzneimittels zeitlich begrenzt, etwa auf drei bis fünf Jahre. Sobald die im Beschluss festgelegte Frist abgelaufen ist, schließt sich ein erneutes Nutzenbewertungsverfahren an (§ 3 Nr. 7 AM-NutzenV). Dies wird insbesondere bei Arzneimitteln mit

hoher Unsicherheit in Kombination mit hohen Therapiekosten angewendet (bspw. bei Glybera^{®4}, G-BA 2015).

Darüber hinaus hat der G-BA für Orphan Drugs (aber auch für andere in § 35a IIIb Satz 1 SGB V benannte Arzneimittel) die Möglichkeit, den pU zu einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu verpflichten (G-BA 2021a). Erstmals wurde diese für Zolgensma[®] – im Vergleich zum Komparator Spinraza[®] – eingeleitet (G-BA 2021b). Kann auch durch diese Datenerhebung keine Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgen, ist der Erstattungsbetrag zu verringern (§ 130b III SGB V).

Wird im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ein Zusatznutzen festgestellt (wie dies bei Orphan Drugs wie beschrieben regelhaft der Fall ist), finden im Anschluss Verhandlungen zwischen dem pU und dem GKV-Spitzenverband (GKV-SV) über den Erstattungsbetrag statt. Dabei sollen das Ausmaß des Zusatznutzens, die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten der Vergleichstherapie sowie der tatsächliche Abgabepreis des Arzneimittels in anderen europäischen Ländern als Ausgangspunkt der Verhandlungen dienen. Der genaue Ausgang der Verhandlungen ist dabei gesetzlich nicht vorgeschrieben; § 130b IV SGB V stellt hierfür die „Besonderheiten des jeweiligen Therapiegebietes“ und die „Umstände des Einzelfalls“ heraus.

Abweichend von der Erstattungsbetragsvereinbarung auf Bundesebene können einzelne Krankenkassen oder ihre Verbände mit dem pU Vereinbarungen über die Erstattung der Arzneimittel und die Versorgung ihrer Versicherten treffen; dabei darf der vereinbarte Erstattungsbetrag nicht überschritten werden

4 Glybera[®] (Wirkstoff: Alipogen tiparvec) ist ein Arzneimittel zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit familiärer Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD), bei denen trotz fettarmer Ernährung schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe aufgetreten sind; 2017 entschied der Hersteller die Zulassung in Europa nicht zu verlängern; in den USA geschah dies bereits 2015.

(§ 130c SGB V). Der damit einhergehende deutlich reduzierte Anreiz für pU sorgt für eine eher restriktive § 130c-Vertragspraxis.

2

Sollten sich die Verhandlungsparteien nicht auf einen Erstattungsbetrag einigen können, setzt eine Schiedsstelle einen Erstattungsbetrag fest, der rückwirkend ab dem ersten Tag des 13. Monats nach Markteintritt gilt (§ 130b IV, V SGB V).

Nach Abschluss eines Preisfindungsverfahrens durch Schiedsspruch besteht für den pU oder den GKV-SV die Möglichkeit, eine Kosten-Nutzen-Bewertung (KNB) nach § 35b SGB V beim G-BA zu beantragen (§ 130b VIII SGB V). Das Ergebnis dieser Bewertung würde dann wiederum als Grundlage für eine erneute Verhandlung zwischen GKV-SV und dem pU dienen. Das IQWiG hat 2009 – allerdings noch nicht im Kontext von Erstattungsbetragsverhandlungen, sondern in Umsetzung eines gesetzlichen Auftrags aus dem GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (GKV-WSG) von 2007 als Basis für die Festsetzung von Erstattungshöchstbeträgen durch den GKV-SV – vorgeschlagen, KNB nach dem von ihm damals entwickelten Effizienzgrenzenkonzept durchzuführen. Ausgangspunkt für die Idee einer Effizienzgrenze war die Tatsache, dass es in Deutschland nicht beabsichtigt sei, eine explizite inkrementelle Kosteneffektivitätsrelation als Schwellenwert der Zahlungsbereitschaft der Gesellschaft für Zusatznutzen festzulegen. Diese sollte nach Auffassung des IQWiG durch das Effizienzgrenzenkonzept vermieden werden, bei dem auf die vorherrschenden Effizienzen in einem bestimmten Indikationsgebiet Bezug genommen wird (IQWiG 2009). Um die Effizienzgrenze zu bestimmen, werden die effizientesten Therapiealternativen in einem Kosten-Nutzen-Raum dargestellt. Ist eine neue Intervention zwar teurer, aber auch effektiver als die bisherigen Behandlungsalternativen, liegt die Intervention im oberen rechten Quadranten des Kosten-Nutzen-Raums, sodass zur Abschätzung eines angemessenen Erstattungsbetrags nach dem IQWiG-Ansatz eine Extrapolation der die bisher zur Verfügung

stehenden therapeutischen Alternativen abbildenden Effizienzgrenze notwendig ist. Die neue Intervention muss nun auf oder oberhalb der Effizienzgrenze liegen, um als effizient bei dem geforderten Preis eingestuft zu werden. Der angemessene Preis hängt dabei von der gewählten Methode der Extrapolation der Effizienzgrenze ab. Nachdem das IQWiG das Konzept in mehreren Pilotstudien hat testen lassen und der G-BA zwei Bewertungsaufträge dazu gegeben hat (IQWiG 2013), ist nach Transformation der Regelung zur KNB des GKV-WSG in das AMNOG von einer KNB bislang kein einziges Mal Gebrauch gemacht worden.

Die Hintergründe bzw. Motive für das Schattendasein von KNB sind vielfältig. Gerber-Grote und Windeler (2014) sehen in Machterhaltungstendenzen der beteiligten Institutionen ein Motiv und weisen zudem auf die Sorge hin, KNB würden zu einer Diskussion um Rationierung und Priorisierung im Gesundheitssystem führen – eine Debatte, die nach Auffassung des Deutschen Ethikrates (2011) allerdings transparent geführt werden sollte, da andernfalls notwendige Ressourcenallokationsentscheidungen bspw. auf den einzelnen Leistungserbringer verlagert würden. Der Ethikrat verweist zugleich darauf, dass das vom IQWiG entwickelte Effizienzgrenzenkonzept stark umstritten ist und den Einsatz des Instruments faktisch behindert. Diese Position vertritt auch von der Schulenberg (2012). Es stellt sich daher die Frage, ob angesichts der ersichtlichen Defizite des bisherigen Instrumentariums bei der Analyse der langfristigen Kosten- und Nutzeneffekte von Einmaltherapien ein neuer Aufschlag zur Diskussion über die Methodik solcher Bewertungen unternommen werden sollte.

So wird beispielsweise schon seit Jahrzehnten das sogenannte League-Table-Konzept diskutiert, da mit diesem der entscheidende Vorteil verbunden ist, dass nicht ausschließlich miteinander konkurrierende Interventionen in einem Indikationsgebiet bewertet werden, sondern über unterschiedliche Krankheitsbilder hinweg die Effizienz neuer Inter-

ventionen bewertet wird, um so eine faire und effiziente Ressourcenallokation aus gesamtgesellschaftlicher Sicht zu fördern (Jönsson 2009; Arentz 2011). Zur Erstellung einer solchen Rangliste wird, wie bei gesundheitsökonomischen Evaluationen üblich, zunächst die Bewertung der Kosten- und Nutzenseite bestimmter Interventionen durchgeführt. Diese werden dann zueinander ins Verhältnis gesetzt, mit dem Ergebnis einer inkrementellen Kosten-Nutzen-Relation. Werden qualitätskorrigierte Lebensjahre (QALY, englisch quality-adjusted life year) als Zielgröße genutzt, wird die Rangliste als QALY League Table bezeichnet (Schöffski et al. 2012). Auf der Grundlage dieser Rangliste können dann in der Theorie des Konzepts Ressourcenallokationsentscheidungen getroffen werden. In einer Welt ohne Budgets bräuchte es einen gesellschaftlichen Schwellenwert, der aussagt, was die Gesellschaft für ein gewonnenes QALY zu zahlen bereit ist. Ein solcher Schwellenwert ist bspw. in England gegeben, der typischerweise bei 20.000 bis 30.000 Pfund liegt (IQWiG 2015); bei ATMP kann er allerdings deutlich höher liegen (NICE 2017). Exemplarisch kann hier das ATMP Zolgensma[®] genannt werden, für das das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Anfang Juni 2021 trotz der Kosten von 1,79 Mio. Pfund eine Behandlungsempfehlung ausgesprochen hat (NICE 2021). Alle Maßnahmen unter diesem Wert würden bezahlt werden, die darüber liegenden allerdings nur in ausgewählten Ausnahmen. Bei einem begrenzten Budget würde von oben mit der Intervention mit dem günstigsten Verhältnis begonnen werden und die Rangfolge bis zur Budgeterschöpfung abgearbeitet werden. Würde eine konsequente Allokation nach dem League-Table-Konzept erfolgen, dann könnte man zumindest annehmen, dass mit dem gleichen Budget mehr QALY als zuvor erreicht werden würden und somit die Gesundheit der Bevölkerung zunähme (Wasem et al. 2001). Wasem et al. führen neben den genannten Chancen des Konzepts auch technische sowie normative Grenzen auf (u. a. fehlende Vergleichbarkeit von Lebensqualitäts-

werten bei unterschiedlichen Messverfahren; begrenzter Zeitraum klinischer Studien, der mit Unsicherheit verbundene Modellierungen erfordert; großer Aufwand durch differenzierte Analysen und wiederholte Evaluationsprozesse), die die Autor:innen zu der Aussage führen, dass Ressourcenallokationsentscheidungen nicht ausschließlich dieser „eindimensionalen Maximierungsregel“ folgen können. Vielmehr ist eine schematische Anwendung abzulehnen, da die Gesellschaft multiple Ziel- und Gerechtigkeitsvorstellungen verfolgt. Vor diesem Hintergrund sollte das League-Table-Konzept eher als Quelle für weitere Diskussionen im Entscheidungsprozess (z. B. bei Erstattungsbetragsverhandlungen oder Schiedsverfahren) gesehen werden und nicht als allein angemessenes Instrument, um ausschließlich daran orientiert Ressourcenallokationsentscheidungen zu treffen.

Die aktuell bestehenden Hürden (Evidenzproblematik, transformierte Ausgabenverläufe) bei der Anwendung des AMNOG auf Hochkostentherapien werden am Beispiel von Zytiglo[®] besonders transparent, weil hier ein Spruch der AMNOG-Schiedsstelle vorliegt, der deren Erwägungen deutlich macht. Ergebnis der Nutzenbewertung war ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen (G-BA 2020). Da auf dieser Grundlage keine Einigung zwischen dem GKV-SV und dem pU über den Erstattungsbetrag erzielt werden konnte, wurde die Schiedsstelle angerufen, die unter der Annahme einer 80 %-Effektivität des Arzneimittels (wie sie in der Zulassungsstudie vorlag) einen Interimspreis von 629.974 € und (für den Fall einer 100 %-Effektivität) einen Erfolgspreis von 787.467 € festlegte (Gemeinsame Schiedsstelle nach § 130b V SGV V 2021). Die Schiedsstelle begründet in ihrem Schiedsspruch den Preis mit den Kosten für die Alternativtherapie pro Jahr multipliziert mit der potenziellen Wirkungsdauer von Zytiglo[®] von 15 Jahren sowie einer von ihr vorgenommenen Monetarisierung des Zusatznutzens für den gleichen Zeitraum. In die Zulassungsstudie waren 32 Patient:innen eingeschlossen. Darüber hi-

naus wird der europäische Marktpreis von über 1,5 Mio. € mit einer Gewichtung von 10 % einbezogen.⁵ Gleichzeitig deutet der Schiedsspruch mit Interims- und Erfolgspreis auf eine Vereinbarung hin, welche innovative Preismechanismen bereits insofern berücksichtigt, als die Zahlung des Preises auf Outcome-basierenden Parametern beruht. Der pU gibt seinerseits an, dass der von der Schiedsstelle festgesetzte Erstattungsbetrag die Produktionskosten nicht decke und eine Vermarktung in Deutschland entsprechend unwirtschaftlich sei. Dies führte schließlich zur Marktrücknahme des besagten Arzneimittels durch den pU in Deutschland (Bluebird bio 2021).

2.3 Innovative Preis- und Erstattungsmechanismen

Vor dem Hintergrund des angeführten Spannungsfeldes sollen im Folgenden insbesondere zwei Bereiche für die Einbindung neuer Elemente in die Arzneimittelpreisbildung geprüft werden: zum ersten Anstrengungen zur Verringerung der initial bestehenden Unsicherheit und zum zweiten Konzepte, wie mit dieser in der initialen Phase angemessen umzugehen ist.

■ ■ Anstrengungen zur Verringerung der initialen Unsicherheit

Um der Unsicherheit zum Zeitpunkt der Zulassung zu begegnen, kann es insbesondere bei Einmal-/Impulstherapien sinnvoll und notwendig sein, die Patient:innen der Zulassungsstudien über mehrere Jahre nach der Zulassung nachzubeobachten und zu dokumentieren, inwiefern auf längere Sicht Nebenwirkungen auftreten oder die Wirkung abnimmt bzw. aufhört. Da gerade bei den aktuell zugelassenen Hochkostentherapien das Patient:innenkollektiv der Zulassungsstudien nur sehr klein ist (siehe bspw. Zolgensma[®] mit 22 Patient:innen) und so generalisierende

Rückschlüsse schwierig zu treffen sind, ist es wichtig, auch Patient:innen, die nach der Zulassung mit dem Arzneimittel behandelt werden, zu beobachten.

Die für viele der Hochkostentherapien erteilte bedingte Zulassung verpflichtet den pU bereits, weitere Daten im Rahmen von Studien zu erheben, um perspektivisch eine reguläre Zulassung zu erhalten. Neben dem Abschluss der bereits laufenden Studien inklusive einer angemessenen Nachbeobachtung der Patient:innen fordert die EMA sowohl für Zolgensma[®] als auch für Zynteglo[®] eine nichtinterventionelle Wirksamkeits-/Sicherheitsprüfung im Rahmen einer prospektiven Beobachtungs-Registerstudie mit Abschluss im Jahr 2038 (EMA 2020) bzw. einer „Prüfung basierend auf Daten eines Produktregisters“ mit Abschluss im Jahr 2039 (EMA 2021) und regelmäßiger Vorlage von Zwischenergebnissen. An dieser Stelle könnte es sich anbieten, diese Daten auch im Rahmen einer erneuten Nutzenbewertung auf nationaler Ebene zu nutzen. In diesem Zusammenhang ist auch die Diskussion über eine europäische Nutzenbewertung (Euro-HTA)⁶ einzuordnen, die in ihrer Konzeption jedoch einen Schritt weiter geht als die auf europäischer Ebene gesammelten Daten lediglich den nationalen Behörden für eine (Zusatz-)Nutzenbewertung zur Verfügung zu stellen. Ziel des 2018 von der Europäischen Kommission eingebrachten Verordnungsentwurfs ist eine europäische Zusammenarbeit bei der Bewertung des Zusatznutzens eines Arzneimittels zum Zeitpunkt der Markteinführung. Die Beschlussfassung über das Ausmaß des Zusatznutzens sowie nicht-klinische Bewertungsaspekte, z. B. die ökonomische Bewertung, blieben weiterhin in der Verantwortung der Mitgliedsstaaten. Auch die Erstattungsbetragsverhandlungen würden wei-

5 Vgl. Schiedsstelle nach § 130b Abs. 4 SGB V; Schiedsverfahren 19 P – 28 – 20.

6 Der Begriff HTA (Health Technology Assessment) wird in dieser Diskussion auf europäischer Ebene für eine reine Nutzenbewertung verwendet und umfasst die ansonsten für HTAs typische Dimension der Kosten nicht; es wäre folglich passender, von einer Nutzen- bzw. Zusatznutzenbewertung zu sprechen.

terhin auf nationaler Ebene durchgeführt werden (Europäische Kommission 2018)⁷.

Für die Datensammlung sind verschiedene Konstellationen denkbar. Zum einen können die pU verpflichtet werden, Daten der nach der Zulassung behandelten Patient:innen zu sammeln und auszuwerten, wie es in Deutschland bereits mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung möglich ist. Derzeit wird jedoch bspw. vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI) kritisiert, dass in der Verfahrensordnung des G-BA und im Beschluss zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung nicht klargestellt wird, dass die Teilnahme der Patient:innen an der Datenerhebung freiwillig erfolgt und aus einer Verweigerung der Einwilligung keine Versorgungs Nachteile entstehen (BPI 2020). In einigen Staaten wird eine Kostenübernahme des Versicherers zeitlich begrenzt zugesagt, ist aber daran geknüpft, dass sich die Patient:innen einverstanden erklären, an Studien zur Evaluation des Arzneimittels teilzunehmen, um die Evidenzlage zu verbessern. Abhängig von den Ergebnissen der Studie wird im Anschluss eine weitere Kostenübernahme und der Preis festgelegt (Jørgensen et al. 2020; Wenzl und Chapman 2019). Des Weiteren können über die Etablierung von Registern, die größtenteils von staatlichen oder gesundheitssystemnahen Institutionen betrieben werden, detaillierte Daten erhoben werden. Es können alle Daten explizit für die Register erhoben werden oder mit bereits bestehenden routinemäßig vorliegenden Daten (bspw. der Krankenkassen) verknüpft bzw. ergänzt werden. Ziel ist die Schaffung von Real-World-Evidenz. Beispielhaft können hier die „AIFA Monitoring Registries“ in Italien angeführt werden, die bereits 2005 etabliert wurden. Ziel der Register war es, einen frühen Zugang zu innovativen Therapien zu ermöglichen, die Nachhaltigkeit und Bezahlbarkeit dieser Therapien zu gewährleisten, epidemiologische Daten zu sammeln und eine angemessene Nutzung von bestimmten Arzneimitteln

zu überwachen. Ärzte müssen für die Nutzung dieser Arzneimittel eine patient:innen-individuelle elektronische Anfrage stellen, in der detaillierte Patient:inneninformationen, der Behandlungsplan, epidemiologische Daten sowie Nebenwirkungen bei der bisherigen Behandlung erfasst werden. Dieses Vorgehen ermöglicht es, auch Arzneimittel, welche für verschiedene Indikationen zugelassen sind, indikationsspezifisch zu erfassen (Montilla et al. 2015).

Die vom G-BA beschlossene anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Zolgenma[®] macht zugleich deutlich, dass zur Feststellung des Wertes des Arzneimittels in der Versorgung auch die Effektivität von – soweit verfügbar – therapeutischen Alternativen erfasst werden kann. Gerade auch für ein angemessenes Pricing ist dies eine zentrale Information.

■ ■ Umgang mit der initial bestehenden Unsicherheit

Um der Unsicherheit bis zum Vorliegen einer besseren Datenlage begegnen zu können, wird das Konzept des *Value-based Pricing*, bei dem der Preis des Arzneimittels den gestifteten Nutzen widerspiegeln soll, vielfach in der Fachliteratur diskutiert, aktuell insbesondere im Zusammenhang mit Hochkostentherapien (vgl. etwa Standley et al. 2012). In Deutschland wird mit der frühen Nutzenbewertung bereits insoweit *Value-based Pricing* genutzt, das die Bewertung des Zusatznutzens eines der Kriterien für die folgenden Verhandlungen zwischen GKV-SV und pU darstellt.

Im Rahmen von innovativen Preismodellen können dann reine *Financial Agreements* getroffen oder *Outcome/Performance-based Pricing* genutzt werden. Gleichzeitig kann unterschieden werden in *Patient Level Agreements* und *Population Level Agreements*. Für weiterführende Informationen zu den im Folgenden vorgestellten Konzepten siehe exemplarisch Wenzl und Chapman (2019), Coyle et al. (2020), Carvalho et al. (2021) sowie Greiner et al. (2020).

Im Rahmen der *Financial Agreements* können pauschale Rabatte auf den Listenpreis

⁷ Siehe hierzu auch: Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung (2019).

vereinbart werden. So wird das finanzielle Risiko zwischen Krankenkassen und pU zunächst aufgeteilt. Der Rabatt kann bspw. abhängig vom Ausmaß der Unsicherheit und den Anhaltspunkten für einen (Zusatz-)Nutzen vereinbart werden. Dieses Preismodell findet bereits in vielen Staaten Anwendung. Exemplarisch kann hier England genannt werden, wo im Rahmen der *Managed Access Agreements* bei Arzneimitteln mit einem noch bestehenden hohen Maß an Unsicherheit regelmäßig generalisierende Rabatte zur Abbildung der Unsicherheit vereinbart werden (vgl. etwa NHS 2016). Möglich wäre hier aber auch eine Ausgabendeckelung durch ein verhandeltes Gesamtbudget oder die Vereinbarung von degressiven Preis-Volumen-Verträgen (Wenzl und Chapman 2019), welche darauf reagieren, dass sich die fixen Kosten, die insbesondere im Rahmen der Forschung und Entwicklung entstanden sind, ab einem gewissen Zeitpunkt amortisiert haben und sich mit steigender Produktionsmenge Skaleneffekte bei der Herstellung ergeben können. Inwiefern gerade der zweite Punkt bei zum Teil individueller Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere in der Gruppe der ATMP, relevant ist, bleibt abzuwarten, wäre jedoch bei Genterapeutika, die bei Volkskrankheiten eingesetzt werden können, durchaus denkbar, zumal Entwicklungskonzepte für Genterapien als Fertigarzneimittel („off the shelf“) in der Umsetzungsforschung sind.

Im Rahmen von *Outcome-based Pricing* (*Performance-based Pricing*) kann hingegen auf den patient:innen-individuellen Nutzen aus der Therapie abgestellt werden. Hierbei vereinbart der Kostenträger mit dem pU einen Preis, der abhängig von Therapieerfolg bzw. -versagen ist. Laut OECD erfolgt *Outcome-based Pricing* am häufigsten auf patient:innenindividueller Ebene (Wenzl und Chapman 2019). Denkbar wäre jedoch auch ein Mechanismus, in dem der Preis/Erstattungsbetrag auf Grundlage des durchschnittlichen Therapieerfolgs aller behandelten Patient:innen innerhalb eines Zeitraums bestimmt wird. Dies ist etwa – wie bereits

skizziert – der Ansatz des Schiedsspruchs zu Zynteglo®.

Grundsätzlich wird bei Therapieerfolg der gesamte vereinbarte Preis gezahlt (Erfolgspreis). Variiert werden kann, zu welchem Zeitpunkt die Zahlung durch den Kostenträger erfolgt (Upfront-Zahlung zum Zeitpunkt der Behandlung, nach Nachweis des Therapieerfolgs, Ratenzahlung zu mehreren Zeitpunkten). Zudem kann über die Höhe des Preises bei Therapieversagen verhandelt werden, wobei Konstellationen zwischen einer vollständigen Übernahme der Kosten durch den pU (bspw. bei Nicht-Anschlagen der Therapie) bis hin zu einer nahezu vollständigen Übernahme durch den Kostenträger, sofern das Therapieversagen erst zu einem späten Zeitpunkt erfolgt, denkbar wären. Die vielen verschiedenen Herangehensweisen an *Outcome-based Pricing* untersuchen bspw. Jørgensen et al. (2020) am Beispiel der Preis- und Erstattungsvereinbarungen fünf europäischer Länder für die Arzneimittel Kymriah®⁸ und Yescarta®⁹.

Bei allen gerade genannten Konzepten wird auf die Unsicherheit bei Zulassung reagiert, indem das daraus entstehende finanzielle Risiko zwischen den Kostenträgern und dem pU auf Grundlage nutzensensitiver Indikatoren geteilt wird. Gonçalves et al. (2018) definieren Risikoteilungs-Vereinbarungen in Anlehnung an Health Technology Assessment International als Vereinbarungen zwischen pU und Kostenträgern, die den Zugang/die Erstattung u. a. von Arzneimitteln unter bestimmten Bedingungen ermöglichen mit den Zielen, die Unsicherheit über die Wirksamkeit zu verrin-

8 Kymriah® (Wirkstoff: Tisagenlecleucel) ist indiziert für die Therapie von pädiatrischen und jungen erwachsenen Patient:innen bis zum Alter von 25 Jahren mit refraktärer B-Zell-ALL, bei einem Rezidiv nach der Transplantation oder bei einem zweiten oder späteren Rezidiv.

9 Yescarta® (Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel) ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen bei rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) sowie primärem mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr Linien systemischer Therapie.

gern und den Budget Impact zu begrenzen etc. In Staaten, in denen anders als in Deutschland keine generalisierende Kostenübernahme des Arzneimittels durch die GKV praktiziert wird, werden diese Bepreisungskonzepte im Rahmen von Managed Entry Agreements im Zusammenhang mit einer KNB oder dem League-Table-Konzept (mit und ohne Schwellenwert) herangezogen (Wenzl und Chapman 2019).

Eine ausschließlich nutzen- bzw. outcomebasierte Bepreisung von Arzneimitteln birgt jedoch das Risiko, dass die resultierenden Preise nicht die dem pU entstehenden Kosten und die Größe des möglichen Patient:innenkollektives, auf welches die Kosten etwa für Forschung und Entwicklung umgelegt werden können, berücksichtigen. Es gibt verschiedene Vorschläge, die eine Orientierung des Preises an den Kosten empfehlen und darüber hinaus jedoch auch einen nutzenbasierten Preisaufschlag vorsehen. Nach einem Konzept des Internationalen Verbandes der Krankenkassenverbände und Krankenversicherungen auf Gegenseitigkeit (Association Internationale de la Mutualité, AIM 2019) sollen die Kosten, die dem pU für die Forschung und Entwicklung entstehen, unter Berücksichtigung der Größe des Patientenkollektivs, der Produktions- und Fixkosten sowie der Kosten für Vertrieb und medizinische Information bei der Arzneimittelpreisbildung einbezogen werden. Da die Berücksichtigung der realen Kosten den Anreiz bietet, die Kosten auszuweiten, sieht die AIM Obergrenzen insbesondere im Bereich der Forschungs- und Entwicklungskosten vor. Den so ermittelten Kosten soll eine Basis-Gewinnmarge hinzugefügt werden und gegebenenfalls ein Innovationsbonus gewährt werden, der sich beispielsweise am Zusatznutzen gegenüber bereits verfügbaren Therapien orientiert, sodass auch hier Elemente des *Value-based Pricing* integriert werden sollen. Ein Vorteil dieses Konzeptes besteht darin, dass (wenn die „richtigen“ Stellgrößen eingesetzt werden) so einerseits eine Unterfinanzierung bei forschenden Pharmaunternehmen verhindert und Rücknahmen vom

Markt vermieden werden sollen. Gleichzeitig wird, so die AIM, durch die Offenlegung der angefallenen Kosten eine höhere (erwünschte) Transparenz bei der Bepreisung erreicht. Zudem werden explizit Anreize gesetzt, zukünftig in die Forschung und Entwicklung von innovativen Arzneimitteln zu investieren. Andererseits soll jedoch auch verhindert werden, dass unkontrolliert hohe Gewinnmargen von pU die finanzielle Stabilität von Gesundheitssystemen gefährden. Eine Hürde hierbei ist jedoch die genaue Ermittlung der Kosten. Insbesondere die Bereitschaft der pU zur Offenlegung entstehender Kosten aus Datenschutz-/Geheimhaltungs-Gründen und die damit verbundene fehlende Vergleichbarkeit zwischen pU erschwert die Einbeziehung der Kosten in den Preis (siehe etwa Suresh und Basu 2008). Neben den direkten, dem Arzneimittel unmittelbar zuzuordnenden Kosten ist auch die Einbeziehung der Gemeinkosten (bspw. Kosten für fehlgeschlagene Forschungs- und Entwicklungsversuche) unerlässlich, da sie häufig einen nicht irrelevanten Anteil der Gesamtkosten ausmachen (DiMasi et al. 2016; Wouters et al. 2020). Insbesondere die Höhe der Zurechnung der Gemeinkosten auf ein einzelnes Arzneimittel ist jedoch oft Kernelement von Diskussionen. Gleichzeitig kann bei einer Orientierung an den Kosten das Problem auftreten, dass bei Staaten wie England, die für eine Kostenübernahme etwa einen Schwellenwert (£/QALY) ansetzen, der Betrag, den die Gesellschaft zu zahlen bereit ist, bereits geringer ist als die Kosten oder aber die ökonomische Leistungsfähigkeit einiger Staaten überschritten wird.

Daneben gibt es Diskussionen, inwiefern sich ein europäisch verhandelter Preis positiv auf die Patient:innenversorgung auswirken könnte. Hierbei könnten insbesondere Staaten mit geringerer Finanzkraft aufgrund der größeren Verhandlungsmacht der Kostenträger profitieren. Gerade die Unterschiede in der ökonomischen Leistungsfähigkeit werfen jedoch die Frage auf, ob ein einheitlicher Preis gefunden werden kann, der von allen europäischen Staaten finanzierbar ist, die gesellschaft-

liche Zahlungsbereitschaft der Staaten nicht überschreitet und gleichzeitig auch vom pU akzeptiert wird. Dies wird nur dann der Fall sein, wenn der Mengen- den Preiseffekt einer Harmonisierung überwiegt.

2.4 Fazit

Um auf die sich verändernden Gegebenheiten adäquat zu reagieren und daraus ein gesamtgesellschaftlich optimiertes Preisbildungs- und Erstattungssystem für Deutschland diskutieren zu können, sollten die zu verfolgenden Ziele betrachtet werden. Aus gesellschaftlicher Perspektive sollte nach der Zulassung ein zeitnaher Zugang zu neuen Arzneimitteln für alle Patient:innen, verbunden mit der Möglichkeit der Erstattung durch die Krankenkassen, angestrebt werden. Um dieses Ziel jedoch auch dauerhaft und flächendeckend im System der GKV ermöglichen zu können, muss dabei sowohl die kurzfristige Liquidität als auch die langfristige Finanzierbarkeit insbesondere von Hochkostentherapien und damit die Stabilität des Gesundheitssystems bewahrt werden. Insofern ist für Deutschland auf den Grundsatz der Beitragssatzstabilität (§ 71 SGB V) hinzuweisen. Ziel ist also die Wahl eines Preisbildungs- und Erstattungsmechanismus, welcher es ermöglicht, diese beiden Aspekte gleichermaßen zu erfüllen. Aus Perspektive der pU muss ein Preis resultieren, der die entstandenen bzw. entstehenden Kosten für Forschung und Entwicklung, Vermarktung, gegebenenfalls notwendige Quersubventionen für fehlgeschlagene Forschungszweige sowie variable und fixe Produktionskosten abbildet und gleichzeitig genügend Anreize bietet, auch zukünftig in die Forschung und Entwicklung von innovativen Arzneimitteln (am Forschungsstandort Deutschland) zu investieren. Aus Sicht der Kostenträger muss auf eine angemessene Risikoteilung in Bezug auf das Eintreten eines Therapieversagens zwischen pU, welcher einen langfristigen Therapieerfolg verspricht, und Krankenkasse, welche sich

aufgrund einer geringen Evidenzgrundlage mit hohen Unsicherheiten konfrontiert sieht, geachtet werden.

Da Hochkostentherapien in Zukunft vermehrt auch für Erkrankungen mit hoher Prävalenz zu erwarten sind und dann die initialen Kosten für Arzneimittel sprunghaft steigen werden, ist, um eine dauerhafte und zukunfts-fähige Finanzierbarkeit von Arzneimitteln zu gewährleisten, schon heute eine Reformierung bzw. Erweiterung der bestehenden Mechanismen notwendig.

Um der hohen Unsicherheit zum Zeitpunkt der Zulassung zu begegnen, sollte eine Risikoteilung zwischen Kostenträgern und pU angestrebt werden, welche zumindest so lange Bestand haben sollte, bis neue Daten die Unsicherheit hinsichtlich des Zusatznutzens senken. Eine Möglichkeit der Risikoteilung liegt etwa in einer Outcome-basierten Preisbildung. Da für viele Hochkostentherapien bereits die EMA und/oder der G-BA die Generierung von Evidenz fordern, bieten sich Mechanismen, die am Therapieerfolg ansetzen, während der verpflichtenden Datenerhebung als „Brücke“ besonders an, bis eine ausreichende Datenlage besteht. Liegen ausreichend Daten zur Verringerung der Unsicherheit und Quantifizierung des Zusatznutzens vor, können diese Daten dann entweder direkt im regulären Prozess der Erstattungsbetragsverhandlungen als Grundlage für nachgelagerte Verhandlungen oder aber im Rahmen einer KNB durch das IQWiG, deren Ergebnisse dann wiederum in Verhandlungen einfließen könnten, genutzt werden. Grundsätzlich sollte eine stärkere Orientierung an den Ergebnissen von KNB diskutiert werden, die aktuell zwar theoretisch möglich sind, aber keine praktische Relevanz besitzen. Hierfür sollte zunächst über eine Überarbeitung der für die KNB zugrunde gelegten Methodik nachgedacht werden. Auch die Erweiterung der genutzten Methoden, etwa um Budget-Impact-Analysen, sollte in Erwägung gezogen werden. Sollte *Outcome-based Pricing* dauerhaft genutzt werden, könnte sich in diesem Zusammenhang auch die Etablierung von Registern als sinnvoll herausstellen.

Modelle erfolgsabhängiger Bepreisung von Arzneimitteln können einen wichtigen Baustein der Finanzierung für Hochkostentherapien darstellen. Dies wird jedoch nur dann nachhaltig möglich sein, wenn diese Modelle und die GKV-Finanzarchitektur passgerecht zueinander sind. In der aktuellen Ausgestaltung des mit dem GKV-FKG 2021 neu eingeführten Risikopools ist dies jedoch nicht der Fall, sodass sich auch hier Handlungsbedarf ergibt (vgl. dazu etwa Wasem et al. 2021).

Aus gesellschaftlicher Perspektive wird eine möglichst optimale Gesundheitsversorgung angestrebt. Gleichzeitig stehen dem Gesundheitssystem nur begrenzte Ressourcen zur Verfügung, wodurch die (ethische) Forderung entsteht, mit diesen begrenzten Ressourcen eine möglichst große gesellschaftliche Verbesserung der Gesundheit(sversorgung) zu erreichen. Durch *Outcome-based Pricing* kann hier bereits ein erster Schritt hin zu einer höheren Effizienz des Gesundheitssystems gemacht werden. Gerade aufgrund der begrenzten Ressourcen setzt bei Hochkostentherapien häufig die ethische Diskussion an, mit der Frage, in welchem Verhältnis ein hoher Nutzenzuwachs für eine Einzelperson („erkauft“ durch eine hohe Zahlung) zu vielen geringen Nutzenzuwachsen für mehrere Versicherte („erkauft“ durch viele kleinere Zahlungen mit dem gleichen Gesamtbetrag) stehen.

Literatur

- AIM Association Internationale de la Mutualité (2019) AIM Proposes to establish a European drug pricing model for fair and transparent prices for accessible pharmaceutical innovations. <https://www.aim-mutual.org/wp-content/uploads/2019/12/AIMs-proposal-for-fair-and-transparent-prices-for-pharmaceuticals.pdf>. Zugegriffen: 11. Apr. 2021
- Arenz C (2011) Medizinisch-technischer-Fortschritt im Gesundheitswesen: Zentrale Kosten-Nutzen-Bewertung ohne Alternative? http://www.otto-wolff-institut.de/Publikationen/DiskussionPapers/OWIWO_DP_1_2011.pdf. Zugegriffen: 11. Apr. 2021 (Otto-Wolff-Institut)
- Berkemeier F, Diel M, Sussmann S (2018) Langwirksame Gentherapien: aktuelle Entwicklungsaktivitäten und Herausforderungen für das GKV-System. IGES, Berlin
- Bluebird bio (2021) bluebird bio provides update on severe genetic disease programs and business operations. <https://investor.bluebirdbio.com/news-releases/news-release-details/bluebird-bio-provides-update-severe-genetic-disease-programs-and>. Zugegriffen: 6. Juni 2021
- BPI Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (2020) Positionspaper. Umsetzung der gesetzlichen Bestimmungen zur „anwendungsbeleitenden Datenerhebung“ auf untergesetzlicher Ebene. https://www.bpi.de/fileadmin/user_upload/Bilder_Grafiken/Publikationen/Positionen/2020-04-01_BPI_Position_anwendungsbeleitende_Datenerhebung.pdf. Zugegriffen: 7. Juni 2021
- Busse R, Panteli D, Henschke C (2015) Arzneimittelversorgung in der GKV und 15 anderen europäischen Gesundheitssystemen. Universitätsverlag der TU Berlin, Berlin
- Carvalho M, Sepodes B, Martins A (2021) Patient access to gene therapy medicinal products: a comprehensive review. *BMJ Innov* 7:123–134. <https://doi.org/10.1136/bmjinnov-2020-000425>
- Cassel D, Ulrich V (2020) AMNOG-Daten 2020. Funktionsweise und Ergebnisse der Preisregulierung für neue Arzneimittel in Deutschland. https://www.bpi.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Publikationen/AMNOG-Daten/AMNOG-Daten_2020.pdf. Zugegriffen: 11. Apr. 2021 (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie)
- CHMP Committee for Medicinal Products for Human Use (2005) Guideline on procedures for the granting of market authorisation under exceptional circumstances, pursuant to Article 14 (8) Regulation (EC) Nr. 726/2004. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-..>. Zugegriffen: 11. Apr. 2021
- Coyle D, Durand-Zaleski I, Farrington J et al (2020) HTA methodology and value frameworks für evaluation and policy making for cell and gene therapies. *Eur J Health Econ* 21:1421–1437. <https://doi.org/10.1007/s10198-020-01212-w>
- Danzon P, Towse A (2003) Differential pricing for pharmaceuticals: reconciling access, R&D und patents. *Int J Health Care Finance Econ* 3:183–205
- Deutscher Ethikrat (2011) Stellungnahme. Nutzen und Kosten im Gesundheitswesen – Zur normativen Funktion ihrer Bewertung. <http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/>. Zugegriffen: 12. Juli 2021
- DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW (2016) Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *J Health Econ* 47(2016):20–33. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012>
- EMA European Medicines Agency (2016) Annex 1: detailed information on conditional marketing authorisations. <https://www.ema.europa.eu/en/>

documents/report/annex-1-detailed-information-conditional-marketing-authorisations_en.pdf. Zugegriffen: 11. Apr. 2021

EMA European Medicines Agency (2018) Zolgensma: EPAR – summary for the public. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_en.pdf. Zugegriffen: 11. Apr. 2021

EMA European Medicines Agency (2020) Zolgensma: EPAR – product information. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_de.pdf. Zugegriffen: 11. Apr. 2021

EMA European Medicines Agency (2021) Zynteglo: EPAR – product information. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zynteglo-epar-product-information_de.pdf. Zugegriffen: 11. Apr. 2021

Europäische Kommission (2018) Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU vom 31.01.2018 (COM 2018 51 final). <https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2018/DE/COM-2018-51-F1-DE--MAIN-PART-1.PDF>. Zugegriffen: 6. Juni 2021

Fricke U, Schwabe U (2011) Neue Arzneimittel 2010. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) Arzneiverordnungs-Report 2010. Springer, Heidelberg, S 43–117

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2020) Neue Arzneimittel 2019. In: Schwabe U, Ludwig W-D (Hrsg) Arzneiverordnungs-Report 2020. Springer, Berlin, S 43–150

Garber AM, Jones CI, Romer P (2006) Insurance and incentives for medical innovation. National Bureau of Economic Research. Working paper 12080. <http://www.nber.org/papers/w112080>. Zugegriffen: 18. Apr. 2021

G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss (2012) Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Pirfenidon. Vom 15. März 2012. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1915/2012-03-15_AM-RL-XII_Pirfenidon_ZD.pdf. Zugegriffen: 11. Apr. 2021

G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss (2015) 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 – Alipogentiparovec. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3224/2015-05-21_AM-RL-XII_Alipogentiparovec_2014-11-01-D-138_TrG.pdf. Zugegriffen: 11. Apr. 2021 (Vom 21. Mai 2015)

G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss (2020) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Betibeglogene autotemcel (Beta-Thalassämie). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4291/2020-05-14_AM-RL-XII_Betibeglogene-autotemcel_D-497_BAnz.pdf. Zugegriffen: 11. Apr. 2021

G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss (2021a) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Onasemnogen-Abeparovvec (spinale Muskelatrophie). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4702/2021-02-04_. Zugegriffen: 11. Apr. 2021 (Förderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen)

G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss (2021b) Gesetzaufträge zur frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln. https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4977/Fruhe-Nutzenbewertung_Gesetzauftraege.pdf. Zugegriffen: 11. Apr. 2021

Gemeinsame Schiedsstelle nach § 130b V SGV V (2021) Schiedsspruch zum Antrag auf Festsetzung des Vertragsinhaltes für das Arzneimittel Betibeglogene autotemcel (Zynteglo) nach § 130b IV SGB V

Gerber-Grote A, Windeler J (2014) What is the contribution of health economic evaluation to decision-making in health care? Experiences from 7 selected countries. ZEFQ 108(7):358–359

Glaeske G, Klauber J, Lankers C, Selke G (2003) Stärkung des Wettbewerbs in der Arzneimittelversorgung zur Steigerung von Konsumentennutzen, Effizienz und Qualität. Gutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und soziale Sicherung. Eigenverlag BMGS, Berlin

Greiner W, Witte J, Gensorowsky D et al (2020) AMNOG-Report 2020. 10 Jahre AMNOG – Rückblick und Ausblick. medhochzwei, Heidelberg

Gonçalves FR, Santos S, Silva C et al (2018) Risk-sharing agreements, present and future. *ecancer* 12:823. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2018.823>

Häusler B, Hörer A (2020) Auswirkung der frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG auf die Versorgung. <https://www.arzneimittel-atlas.de/nutzenbewertung/amnog-reporting/marktbedeutung/>. Zugegriffen: 18. Apr. 2021 (Hrsg. IGES Institut)

Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung (2019) Heft 8: Europäische Nutzenbewertung – Chancen und Risiken. Springer. <https://www.aerztezeitung.de/KOOPERATIONEN/PLATTFORM-ZUR-NUTZENBEWERTUNG>. Zugegriffen: 7. Aug. 2021

IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2009) Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten. Version 1.0. <https://www.iqwig.de>

- [de/download/Methodik_fuer_die_Bewertung_von_Verhaeltnissen_zwischen_Kosten_und_Nutzen.pdf](#). Zugegriffen: 11. Apr. 2021
- IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013) Kosten-Nutzen-Bewertung von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin im Vergleich zu weiteren verordnungsfähigen medikamentösen Behandlungen: Abschlussbericht: Auftrag G09-01. IQWiG-Berichte, Bd. 190. https://www.iqwig.de/download/g09-01_abschlussbericht_kosten-nutzen-bewertung-von-venlafaxin-duloxetin.pdf?rev=187351. Zugegriffen: 18. April 2021
- IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015) Auf den Punkt gebracht. Schwerpunkt AMNOG. Zahlen und Fakten aus dem IQWiG 2015. https://www.iqwig.de/download/2015_IQWiG_Auf_den_Punkt_gebracht.pdf. Zugegriffen: 11. Apr. 2021
- Jørgensen J, Hanna E, Kefalas P (2020) Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries. *JMAHP* 8:1715536. <https://doi.org/10.1080/20016689.2020.1715536>
- Jönsson B (2009) Ten arguments for a societal perspective in the economic evaluation of medical innovations. *Eur J Health Econ* 10(4):357–359
- Kulozik A, Kunz J (2019) Gentherapie von Hämoglobin-krankheiten – aktuelle Konzepte und Herausforderungen. *Transfusionsmedizin* 9:155–163. <https://doi.org/10.1055/a-0825-9666>
- Montilla S, Xoxi E, Russo P et al (2015) Monitoring registries at Italian Medicines Agency: fostering access guaranteeing sustainability. *Int J Technol Assess Health Care* 31(4):210–213
- NHS National Health Service (2016) Cancer drug fund. <https://www.england.nhs.uk/cancer/cdf/>. Zugegriffen: 11. Apr. 2021
- NHS National Health Service – National Institute for Health Research (2017) Evidence Briefing – Tonogonchonel-L (Invossa) gene therapy for regeneration of cartilage in patients with degenerative arthritis or osteoarthritis of the knee. <http://www.io.nihr.ac.uk/report/tonogonchonel-l-invossa-gene-therapy-for-regeneration-of-cartilage-in-patients-with-degenerative-arthritis-or-osteoarthritis-of-the-knee/>. Zugegriffen: 11. Apr. 2021
- NICE National Institute for Health and Care Excellence (2017) Interim process and methods of the highly specialised technologies programme updated to reflect 2017 changes. Process for the evaluation of highly specialised technologies. <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-highly-specialised-technologies-guidance/HST-interim-methods-process-guide-may-17.pdf>. Zugegriffen: 6. Juni 2021
- NICE National Institute for Health and Care Excellence (2021) NICE final draft guidance approves life-changing gene therapy for treating spinal muscular atrophy. <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-approves-life-changing-gene-therapy-for-treating-spinal-muscular-atrophy>. Zugegriffen: 6. Juni 2021
- Robinson JC (2020) Lower prices and greater patient access – lessons from Germany’s drug-purchasing structure. *N Eng J Med* 382:2177–2179
- Röper B (Hrsg) (1981) Wettbewerbsprobleme auf dem Markt für Arzneimittel und staatliche Gesundheitspolitik. Duncker u. Humblot, Berlin
- Schöffski O, Schumann A, Kuhlmann A, Schwarzbach C (2012) Das Schwellenwertkonzept: Theorie sowie Umsetzung beim IQWiG und anderen Institutionen. In: Schöffski O, Graf von der Schulenberg J-M (Hrsg) Gesundheitsökonomische Evaluation. Vierte, vollständig überarbeitete Auflage. Springer, Heidelberg, S 71–110 (Kapitel 6)
- Schröder M, Lohmüller J, Telschow C et al (2020) Der GKV-Arzneimittelmarkt. https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Forschung_Projekte/Arzneimittel/wido_arz_gkv-arzneimittelmarkt_2020.pdf. Zugegriffen: 11. Apr. 2021 (Hrsg. Wissenschaftliches Institut der AOK, Bericht 2020. Berlin)
- Schulenberg J-M Graf von der (2012) Entscheidungsunterstützung durch gesundheitsökonomische Evaluation in Deutschland aus Perspektive der Wissenschaft. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55(05):660–667
- Standley E, Keckley P, Snyder G (2012) Value-based pricing for pharmaceuticals: implications of the shift from volume to value. Deloitte, Washington
- Suresh P, Basu PK (2008) Improving pharmaceutical product development and manufacturing: impact on cost of drug development and cost of goods sold of pharmaceuticals. *J Pharm Innov* 3:175–187. <https://doi.org/10.1007/s12247-008-9043-1>
- Wasem J, Thalheimer M, Hüer T, Ulrich V (2021) Hochteure Arzneimittel und die Finanzarchitektur der GKV – Vorschlag für eine Anpassung des gesetzlichen Rahmens. *Recht und Politik im Gesundheitswesen* 2021(2):39–46
- Wasem J, Hessel F, Kerim-Sade C (2001) Methoden zur vergleichenden ökonomischen Evaluation von Therapien und zur rationalen Ressourcenallokation über Bereiche des Gesundheitswesens hinweg – Einführung, Vorteile, Risiken. *Psychiatr Prax* 28(Sonderheft 1):12–20
- Wenzl M, Chapman S (2019) Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU member states: How they work and possible improvements going forward. *OECD Health Working Papers* No. 115. <https://doi.org/10.1787/6e5e4c0f-en>
- Wouters OJ, McKee M, Luyten J (2020) Estimated research and development investment needed to bring a new medicine to market, 2009–2018. *JAMA* 323(9):844–853. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1166>

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Kapitel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.





Ansätze der Heterodoxen Ökonomik

Kai Mosebach

Inhaltsverzeichnis

- 3.1 Einleitung – 36**
- 3.2 Heterodoxe Ökonomik – 36**
- 3.3 Zur Wertbestimmung von
Arzneimittelinnovationen – 37**
 - 3.3.1 Die Entwicklung von F & E – Ausgaben und die Rolle
des Staates – 38
 - 3.3.2 Marktmacht und Patentrechte – 39
 - 3.3.3 Börsenorientierte Wachstumsstrategie – 41
- 3.4 Das AMNOG aus heterodoxer Sicht – 43**
 - 3.4.1 Forschungs- und Entwicklungskosten – 43
 - 3.4.2 Referenzpreise und Vergleichstherapien – 44
 - 3.4.3 Kosten-Nutzen-Analysen und Risk Sharing – 45
- 3.5 Fazit – 46**
- Literatur – 47**

■ ■ Zusammenfassung

Heterodoxe Ansätze hinterfragen neoklassische Gewissheiten der Arzneimittelversorgung. Dieser Beitrag beschreibt zunächst die besonderen Grundannahmen der heterodoxen (Pharma-)Ökonomik. Im Anschluss daran werden heterodoxe Argumentationslinien dargestellt, welche die hochpreisigen Arzneimittelinnovationen der letzten 10–15 Jahre zu erklären versuchen. Die Kernthese der heterodoxen (Pharma-)Ökonomik ist, dass die großen Pharmaunternehmen aufgrund ihrer Preisführerschaft sich nicht nur die Wertbeiträge staatlicher Forschungs- und Technologieförderung, sondern auch die Innovationskraft von kleinen Start-Up-Unternehmen aneignen, um ihr börsenorientiertes Wachstumsmodell zu verfolgen. Sie nutzen ihre auf Preisführerschaft und immateriellen Vermögenswerten beruhende Marktmacht zur Maximierung ihres Unternehmenswertes und der Kapitalrendite, was – paradoxerweise – ihre Innovationskraft schwächt. Abschließend wird erörtert, welche Schlussfolgerungen die theoretischen Annahmen und empirischen Ergebnisse der heterodoxen Ökonomik bei der Reform des AMNOG-Prozesses nahelegen.

3.1 Einleitung

Die Pharmabranche befindet sich auf dem Höhepunkt eines **biotechnologischen Paradigmenwandels**, der in der Entdeckung des menschlichen Genoms seinen Ausgangspunkt nahm und im Aufstieg der molekularen Medizin seine Apotheose erlebt (Fischer und Breitenbach 2020). Molekularmedizinische Fortschritte in der Diagnose und Behandlung schwerwiegender Erkrankungen versprechen die Realität einer „personalisierten Medizin“ (Hamburg und Collins 2010) oder auch „stratifizierten Medizin“ (Thürmann 2015). Hierzu gehört nicht nur der (Einmal-)Einsatz von biotechnologisch angepassten Wirkstoffen für typisierte Patientengruppen (sog. Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs), son-

dern ebenso die Entwicklung und Anwendung gentechnologisch fabrizierter Medikamente für seltene Erkrankungen (sog. Orphan Drugs) und große Volksleiden (wie z. B. Krebs).

Mit den in Zukunft zu erwartenden (astronomisch anmutenden) Preissteigerungen für molekularmedizinisch entwickelte Arzneimittelinnovationen (Lohmüller et al. 2019) droht der sog. **Budget Impact** beim Übergang ins „Massengeschäft“ die öffentlichen Versicherungshaushalte der Arzneimittelversorgung zu sprengen. Insbesondere das Preisniveau auf dem global dominanten US-amerikanischen Pharma-Markt für Biologika und andere Arzneimittelinnovationen gleicht mittlerweile einer exponentiell steigenden Kurve (OECD 2018a; 2018b). Das bringt die Ausbalancierung universeller Zugänglichkeit zu innovativen Arzneimitteln und deren (Re-)Finanzierbarkeit aus Mitteln der (öffentlichen bzw. kollektiven) Krankenversorgung in ein konfliktgeladenes Ungleichgewicht.

Im folgenden Beitrag wird in pointierter Irritation über die gesundheitspolitische Reformdiskussion um Kosten-Nutzen-Analysen, Risk-Sharing- oder auch Cost-Sharing-Modelle (SVR Gesundheit 2014; Greiner et al. 2020) der **Diskurs der heterodoxen Ökonomik** um die Auswirkungen renditemaximierender Wachstumsstrategien börsennotierter Pharmaunternehmen rekonstruiert. Die heterodoxe Ökonomik verspricht unorthodoxe Erkenntnisse und die Entdeckung neuer gesundheitspolitischer Pfade im (transnationalen) Dickicht der politischen Regulierung von Arzneimittelmärkten.

3.2 Heterodoxe Ökonomik

Die heterodoxe Ökonomik ist aus einer **Kritik des neoklassischen Paradigmas** entstanden und vor allem im angloamerikanischen Diskurs institutionell verankert (Lavoie 2015; Jo et al. 2018). Von Bedeutung für die Regulierung von Arzneimittelmärkten ist neben

3.3 · Zur Wertbestimmung von Arzneimittelinnovationen

der Mikroökonomik der Haushalts- und Produktionstheorie in mesoökonomischer Hinsicht die institutionell-organisatorische Realität des kapitalistischen Unternehmens und seines netzförmig organisierten Umfeldes (Lazonick 1990; Mazzucato und Dosi 2006; Mazzucato 2014).

Grundlegend für die heterodoxe Mikroökonomik ist die Annahme strategischen Handelns und finanzieller Ungewissheit bei unternehmerischen Entscheidungen unter fundamentaler Unsicherheit. Sie geht davon aus, dass Unternehmen daher vor allem auf die Ausweitung ihrer Marktmacht und ihres Umsatzwachstums bzw. ihrer Marktkapitalisierung zielen (Lavoie 2015; Baranes 2016; Lee 2018). Heterodoxe Ökonomen und Ökonominen lehnen einige fundamentale Prämissen der neoklassischen Orthodoxie ab.

Als die beiden Hauptmängel der neoklassischen Mikroökonomik identifiziert die heterodoxe Ökonomik, dass zum einen die Marktstrategien von Unternehmen nicht empirisch analysiert würden. Zum anderen werde der notwendige Zwang, über finanzielle Ressourcen zu verfügen, im Markthandeln von Unternehmen übergangen (Lazonick 2015; Lavoie 2015). Die Neoklassik behandle Unternehmen wie eine „**Black Box**“ effizienter Allokation von Produktionsfaktoren und unterstelle die Realisierung des möglichst günstigen Produktpreises (Lavoie 2009, 2015).

Im Gegensatz zum neoklassischen Modell der vollständigen Konkurrenz gehen heterodoxe Mikroökonom:innen davon aus, dass Unternehmen eigenständig Preise gestalten können. Diese Preispolitik wird möglich durch die ökonomische Marktmacht der Unternehmen mit Preisführerschaft, die auf niedrige Preiselastizitäten der (differenzierten) Nachfrage zurückgeführt werden kann (Lavoie 2015; Lee 2018).

Die heterodoxe Ökonomik ist schließlich der Auffassung, dass Innovationsprozesse (neue Produkte und Produktionsverfahren) für die Dynamik und Wandlungsfähigkeit des Kapitalismus wesentlich sind. Der scheinbare Konsens mit der Orthodoxie wird jedoch dahingehend modifiziert, dass Innovationspro-

zesse als kollektives Gut betrachtet werden und in nationale Innovationssysteme eingebettet sind.

Der Kollektivgutcharakter von Innovationen komme vor allem darin zum Ausdruck, dass in sozialen Prozessen zwischen Unternehmen, Universitäten und staatlichen Stellen ein „**kollektives Wissen**“ über die Produktentwicklung entstehe, das in systemischer Weise zur Marktgängigkeit eines innovativen Produktes führe, während andere scheiterten (Lazonick 1990, 1993; Mazzucato 2014).

Wesentlich für die Entwicklung und Entstehung von marktgängigen Innovationen werden öffentliche Investitionen des Staates in die Wissenschafts- und Technologieinfrastruktur nationaler Innovationssysteme erachtet. Hier wird von heterodoxen Ökonomen und Ökonominen das Konzept des **Entrepreneurial State** (Mazzucato 2014) in die Diskussion gebracht. Staatliche Subventionen und Steuererleichterungen förderten zudem die Innovationskraft des privaten Sektors (Lazonick und Mazzucato 2013; Lazonick 2015; Tulum und Lazonick 2019).

3.3 Zur Wertbestimmung von Arzneimittelinnovationen

Aus einem heterodoxen Blickwinkel enthält die Frage nach den Ursachen von hochpreisigen Biologika mehrere Unterasspekte. Während die heterodoxe Innovationsökonomik auf die Bedeutung der staatlichen Grundlagenforschung für den (späteren) Markterfolg innovativer Arzneimittel (und anderer Innovationen) verweist und eine „**Sozialisierung der Kosten**“ und eine „**Privatisierung der Profite**“ von kollektiv erschaffenen Arzneimittelinnovationen beklagt, verweist die heterodoxe Unternehmenstheorie auf die Strategien der börsenorientierten **Maximierung des Shareholder-Value** (MSV) einerseits und der Verwandlung von großen Pharma-Unternehmen in spezialisierte **Quasi-Hedge-Fonds** andererseits als zwei Erklärungsansätze für die exor-

bitanten Preise biotechnologisch hergestellter Arzneimittelinnovationen.

3.3.1 Die Entwicklung von F & E – Ausgaben und die Rolle des Staates

Aus heterodoxer Perspektive interessiert, wie hoch die von den großen Pharmaunternehmen aufgewandten F & E-Ausgaben sind und welchen Beitrag diese für die Entwicklung von wirksamen und sicheren neuen Arzneimitteln spielen. Während orthodoxe Gesundheitsökonominnen diesem Problem begegnen, indem sie von der wettbewerbsinduzierten Produktionseffizienz funktionaler Wettbewerbsordnungen und der Innovationseffektivität der F & E-Ausgaben von „Big Pharma“ ausgehen und sich folglich auf die nachträgliche ordnungspolitische Regulierung von angebots- und nachfragebezogenen Marktbedingungen des Endkonsums konzentrieren (z. B. Wille et al. 2008; Wille 2014; SVR Gesundheit 2014), beharren heterodoxe Ökonomen auf der Öffnung der „Black Box“ (Angell 2005) der Bedeutung und Ausgestaltung der F & E-Ausgaben in der Arzneimittellindustrie als einem weiteren Ansatzpunkt zur Kostenkontrolle (Orsenigo et al. 2006; Mazzucato 2014, 2019).

Nicht nur in Deutschland, auch in der Europäischen Union und der OECD weist der pharmazeutische Sektor regelmäßig die höchsten Ausgaben für Forschung und Entwicklung und Investitionsanteile im Branchenvergleich auf (OECD 2018b; BPI 2020). In globaler Hinsicht stellen die USA den Löwenanteil der Forschungs- und Entwicklungsausgaben und den wichtigsten Standort für klinische Studien dar, auch wenn das über die konkreten Forschungs-, Entwicklungs- und Wertschöpfungsketten spezifischer Arzneimittel wenig aussagt (BPI 2020; Grömling und Kirchhoff 2020; Watzek 2020).

Aus einer industrie- und innovationspolitischen Perspektive betrachtet praktizieren die großen Pharmaunternehmen in gewisser Weise

ein „**Regime-Shopping**“, indem sie eingebettet in nationale oder auch transnational überformte staatliche Innovationssysteme projekt- und produktspezifische Forschungs- und Entwicklungsnetzwerke zur Wertschöpfung innovativer Arzneimittel nutzen (Mazzucato und Dosi 2006; Lazonick und Mazzucato 2013; Rikap 2019). In einer globalisierten Branche ist ihnen diese Freiheit kaum anzulasten, wird diese doch als Quelle einer effizienten Arzneimittelproduktion angesehen (Habbe und Wille 2015; Watzek 2020).

Es ist davon auszugehen, dass es nicht nur eine transnational differenzierte Preispolitik (Danzon und Towse 2003; Danzon 2008; Danzon et al. 2015; Hessel 2019), sondern auch entsprechend ausgerichtete Strategien zur Nutzung vielfältiger **kompetitiver Vorteile** von transnationalen Forschungsnetzwerken und staatlicher Grundlagen- und Forschungsfinanzierung bei der Entwicklung von innovativen Arzneimittelprodukten durch multinationale Pharma-Unternehmen gibt (Salter und Faulkner 2011; Mazzucato 2014; Rikap 2019). Dabei kommt der **Europäischen Union** durch ihre komplementäre Zuständigkeit für Forschungsförderung im biomedizinischen Bereich einerseits und ihre prioritäre Bedeutung bei der Zulassung biomedizinisch hergestellter Arzneimittel und Impfstoffe andererseits eine nicht zu unterschätzende regulatorische Rolle zu (Kröll 2017; Ludwig 2019).

Die **heterodoxe Schlüsselfrage** ist, ob die hohen Markteinstiegspreise der biopharmazeutischen Arzneimittelinnovationen den öffentlich finanzierten Beitrag zur Generierung erheblicher Gewinnmargen dieser Produkte adäquat berücksichtigen (Mazzucato 2019; Cleary et al. 2020). Die vielfach bestätigte Ausgangsthese dabei ist, dass die großen Pharmaunternehmen vor allem für die Organisation und Finanzierung der klinischen Entwicklungsphasen eines Arzneimittels zur Markteinführung von Bedeutung sind, während staatliche und quasi-staatliche Akteure wesentliche finanzielle und wissensbezogene Grundlagen der Arzneimittelinnovationen vor den klinischen Studien liefern, aber auch diese

zum Teil erheblich finanziell unterstützen (Angell 2005; Mazzucato und Roy 2017; Roller 2019).

Im Gegensatz zum orthodoxen Ansatzpunkt einer Analyse aggregierter Daten über Arzneimittelinnovationen, Forschungs- und Entwicklungsausgaben fokussiert die heterodoxe Ökonomik auf einzelne Arzneimittel, um die Prozesse der Forschung, Entwicklung, Bepreisung und Markteinführung detailliert nachzuzeichnen (Sood et al. 2021). Die „Black-Box“ wird zu öffnen versucht. Insofern steht die heterodoxe (Pharma-)Ökonomik der Idee einer evidenzbasierten Medizin deutlich näher als ihr orthodoxer Konterpart.

Die heterodoxe Ökonomik kritisiert, es gebe eine **ungleiche Arbeitsteilung** zwischen dem öffentlichen und dem privaten Sektor, indem zum einen weder die grundlagenbasierten Forschungsausgaben bei der Marktpreisgestaltung noch die staatlichen Innovationskostenzuschüsse reflektiert würden, die oft an kleinere Start-up-Unternehmen, zumeist als Ausgründungen von Universitätsinstituten ins Leben gerufen, geflossen seien. Zum anderen würden die Kosten von gescheiterten Innovationsprozessen, die im Prozess des *trial and error* unvermeidlich seien, über den staatlichen Haushalt aufgefangen. In der Konsequenz leide das nationale Innovationssystem, indem die Kosten sozialisiert und die Gewinne privatisiert würden (Lazonick und Mazzucato 2013; Cleary et al. 2020).

3.3.2 Marktmacht und Patentrechte

Aus der Perspektive gewinnorientierter Unternehmen ist die Verfügung über und die Erhaltung von Patenten auf zentrale Bestandteile von Erfindungen von erheblicher Bedeutung für die Etablierung und Markteinführung von innovativen Produkten (Raasch und Schöffski 2008; Riedl et al. 2020) wie auch der auf Lizenzgeschäften beruhenden Geschäftsentwicklung (Breitenbach und Lewis 2020). In

der orthodoxen Ökonomik ist das temporäre Zugeständnis von innovationsbezogenen Monopolsituationen als Mechanismus anerkannt, der es Unternehmen ermöglicht, ihre langwierigen Forschungs- und Entwicklungsinvestitionen über einen hohen Preis zu refinanzieren (Breyer et al. 2005; Cassel und Ulrich 2016). Die Verleihung von Patentrechten sei insofern auch notwendig, weil von der Entdeckung neuer Wirkstoffe bis zur Einführung in den Markt eine lange Zeit vergehe und nicht jedes patentierte Element sich letztlich auch in umsatzgenerierende „Blockbuster“ verwandle (Breyer et al. 2005; Breitenbach und Fischer 2020).

Die heterodoxe Ökonomik unterstreicht die Bedeutung von (Produkt- und Prozess-)Innovationen für die dynamische Entwicklung der kapitalistischen Wirtschaftsweise, sieht jedoch die Vergabe von Patenten und die mit ihnen gegebenen Anreize zur Ausweitung von Patentlaufzeiten weitaus kritischer (Mazzucato 2019; Christophers 2020). Gestützt auf empirische Studien zur Patentierung und Markteinführung von Arzneimittelinnovationen zeigt sie, dass die Patentierung von Wirkstoffen, Anwendungsgebieten, Darreichungsformen und Herstellungsverfahren (Angell 2005; Walsh et al. 2006) einen Widerspruch in sich tragen. Einerseits werde dem Patentinhaber für eine begrenzte Zeit ein ausschließliches Nutzungsrecht zugestanden, andererseits verlange die staatliche Gewährung dieses Monopolrechts die Offenlegung zentraler Informationen, damit nach Auslaufen des Patentrechts die gesamte Wirtschaftsbranche von dem neuen Wissen profitiere (Mazzucato 2019). Die Marktmacht großer Unternehmen ziele darauf, diese Offenheit und Einladung für preissenkenden Imitationswettbewerb zu verhindern. Die **Preisführerschaft** soll – mit anderen Worten – erhalten bleiben.

Im Arzneimittelsektor besteht neben dem eigentlichen Patentschutz noch ein **Quasi-Patentschutz**, der in der zeitlich dem eigentlichen Patentschutz nachgelagerten Verleihung exklusiver Vermarktungsrechte durch die Zulassungsbehörde(n) besteht und eng an die

Tab. 3.1 Auswahl einiger Beispiele der strategischen Translokation und Prolongation des Patentschutzes von umsatzstarken Arzneimitteln durch große Pharmaunternehmen

Name (Wirkstoff)/Hersteller des Medikaments	Prozess der strategischen Translokation und Prolongation des Patentschutzes	Marktstrategie
Antra (Omeprazol), Nexium (Esomeprazol)/AstraZeneca	Durch eine minimale Molekülvariation wurde aus dem patentabgelaufenen Antra (Wirkstoff Omeprazol) vom Hersteller AstraZeneca mit Nexium (Wirkstoff Esomeprazol) ein neues Patentarzneimittel auf den Markt gebracht	Prolongation des Patentschutzes durch Nachahmung
MabCampath, Lemtrada (Alemtuzumab)/Genzyme (Sanofi)	Der Wirkstoff Alemtuzumab war als Krebsmedikament MabCampath gut wirksam, aber nur für eine kleine Patientengruppe geeignet. Es wurde von Genzyme vom Markt genommen und als Lemtrada gegen die Multiple Sklerose zu einem vielfach höheren Preis wieder neu patentgeschützt vermarktet	Translokation des Patentschutzes durch Indikationsvariation
Diverse ACE-Hemmer/ diverse Anbieter	Allein die Zahl von 16 zugelassenen Wirkstoffen aus der hochverordneten Gruppe der blutdrucksenkenden ACE-Hemmer von den unterschiedlichen Herstellern zeigt deren Imitations-Kreativität bei Massenmärkten	Prolongation des Patentschutzes durch Wirkstoffvariationen
Beloc, Beloc-ZOK (Metoprolol)/Astra Zeneca	Für das nicht mehr patentgeschützte Beloc (Wirkstoff Metoprolol) wurde eine optimierte Darreichungsform mit geringen Vorteilen als Beloc-ZOK neu patentiert, ebenfalls vom Hersteller Astra Zeneca	Prolongation des Patentschutzes durch Darreichungsvariation

Arzneimittel-Kompass 2021

patentrechtlichen Bestimmungen angelehnt ist (Schamp et al. 2008; Kröll 2017; Ludwig 2019; Breitenbach und Fischer 2020). Die Aufrechterhaltung von monopolartig bestimmten hohen Arzneimittelpreisen über die aktive Gestaltung von Nachahmerprodukten aus dem eigenen Haus, für die weiter exklusive Patent- und Vermarktungsrechte bestehen, oder die patentierte Neuzulassung von (alten) Arzneimitteln für andere Indikationen bzw. Darreichungsformen bzw. mit geringen molekularmedizinischen Modifikationen der Wirkstoffe (sog. „Me-too-Arzneimittel“) verhindere einen frühzeitigen Markterfolg von Generikakonkurrenzprodukten (Feldman und Frondorf 2017).

In **Tab. 3.1**¹ sind einige besonders markante Marktereignisse der letzten Dekade aufgeführt.

Die hohen Anreize des Patentrechts für wenig innovative Nachahmerprodukte oder die Ausweitung der Zulassung alter, nicht mehr patentgeschützter Arzneimittel auf neue Indikationen oder spezifische Subgruppen reduzierten darüber hinaus auch die Innovativität der Pharmaindustrie, weil sie nicht (mehr) in die Entwicklung neuer chemischer oder biomedizinischer Produkte investieren würde,

1 Eigene Darstellung; ich danke den Herausgebern für hilfreiche Hinweise.

die epidemiologisch und klinisch von Bedeutung seien (Angell 2005; Mazzucato und Dosi 2006; Mazzucato 2014, 2019). Kein Wunder, dass sich daher in der OECD-Staatenwelt die sog. „**Vierte Hürde**“ als regulativer Anreizmechanismus in der Arzneimittelpolitik etabliert hat (Panteli et al. 2015, 2016), der auf den evidenzbasierten Zusatznutzen von neuen Arzneimitteln bzw. Wirkstoffen als effektives Marktzugangskriterium abhebt, von den forschenden Pharmaunternehmen jedoch abgelehnt wird (VFA 2014).

3.3.3 Börsenorientierte Wachstumsstrategie

Der Kern der börsenorientierten Wachstumsstrategie, die auch als „**Finanzialisierung des Unternehmens**“ (Faust und Kädtler 2018) bezeichnet wird, besteht in der Ausrichtung der Geschäftsstrategie auf einen möglichst hohen Unternehmenswert, dessen quartalsweise Bestimmung durch die Kurswerte gehandelter Aktienpapiere durch institutionelle Investoren (Banken, Versicherung, Pensionsfonds usw.) eine strategische Kurzfristorientierung auslöst. Eine Kurswertsteigerung ermöglicht geringere Re-Finanzierungsaufwendungen für geplante Investitionsprojekte (gute Bonität), eine Erhöhung der Attraktivität der Aktien für kapitalkräftige Investoren (hoher Investment-Grade) und vor allem eine Steigerung der Managementgehälter, die oft einen hohen Anteil an Aktienoptionen beinhalten. Die Auszahlung von Dividenden an Aktienbesitzer steht dabei zwar oft im Konflikt mit den kurzfristigen Anlagestrategien von institutionellen Investoren, die auf spekulative Kursgewinne setzen, ist aber ebenso wie ihr Konterpart Bestandteil des Shareholder-Value-Instrumenten-Portfolios (Engelen 2008; Heires und Nölke 2013; Lavoie 2015).

Die Finanzialisierung vor allem der großen US-amerikanischen pharmazeutischen Unternehmen zeige sich dabei in drei Trends, die alle auf die strategische Steigerung des Unter-

nehmenswertes abheben: i) der Bilanzexpansion zur Ermöglichung kurzfristig einsetzbarer Aktiva und Passiva, ii) der Bedeutungszunahme von **immateriellen Vermögenswerten** („intangible assets“) und iii) der Ausschüttung immer größerer Gewinnanteile und liquider Finanzmittel an institutionelle Investoren und Vorstandsetagen („Shareholder“) (Noweski 2016; Fernandez und Klinge 2020; Klinge et al. 2020).

Seit der Weltfinanzkrise 2008 ff habe sich der Anteil kurzfristiger Aktiva und Passiva, die eine höhere Liquidität bedeuteten, in den Bilanzen der großen Pharmaunternehmen erhöht. Die höhere Finanzliquidität sei jedoch nicht nur für F & E-Ausgaben genutzt worden, sondern verstärkt auf die Ausschüttung der Gewinne an Aktienbesitzer und vor allem auf den Rückkauf eigener Aktien zurückzuführen, um den börslichen Unternehmenswert zu stabilisieren oder gar zu steigern. Dabei sei der Anteil der Auszahlungen im Verhältnis zum Anteil der Kapazitäts- sowie der Forschungs- und Entwicklungsausgaben seit 2009 stark angestiegen. Schließlich habe der Anteil der immateriellen Vermögenswerte in den Bilanzen der großen Pharmaunternehmen zugenommen, was durch die Verfügung über Patente, Markenrechte und Lizenzen ihre Marktmacht gegenüber kooperierenden und konkurrierenden Unternehmen erhöht habe (Montalban und Sakinc 2013; Baranes 2016; Lazonick et al. 2017; Fernandez und Klinge 2020; Klinge et al. 2020).

Insgesamt – so die Schlussfolgerung der heterodoxen Ökonom:innen – würden die dargestellten Finanzialisierungsstrategien großer Pharmaunternehmen zunehmend die Geschäftslogik von Finanzakteuren nachahmen, weshalb manche Autoren die Geschäftsmodelle der großen Pharmaunternehmen sogar mit spezialisierten **Hedge-Fonds** vergleichen (Montalban und Sakinc 2013). Deren Geschäftsmodell besteht bekanntlich darin, dass mittels immenser kreditbasierter Finanzhebel produzierende Unternehmen zum Zweck der Erzielung hoher Kapitalerträge für die Finanzinvestoren und Shareholder der Hedge Fonds

gekauft und nach Steigerung des Börsenwerts wieder verkauft werden (Deutscher Bundestag 2002; Huffs Schmid 2002; Valdez und Molyneux 2015). Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass nicht wenige große börsenorientierte Pharmaunternehmen zu großen Teilen im Besitz von Hedge-Fonds und anderen institutionellen Investoren (Pensionsfonds, Staatsfonds) sind (Roller 2019).²

Die großen Pharmaunternehmen eigneten sich – so die Kritik der Heterodoxie – aufgrund ihrer Marktmacht zum einen via Patente, Markenrechte und Lizenzen die Produkte der öffentlich finanzierten Grundlagenforschung an, die oft von kleinen innovativen Start-up-Unternehmen – selbst oft kommerzialisierte Ausgründungen von Universitäten – erbracht werden, und konzentrierten sich zum anderen mit ihren Forschungs- und Entwicklungsausgaben auf die Organisation und Finanzierung von global distribuierten klinischen Studien. Diese Finanzierung erfolge kreditfinanziert über Risikokapital und werde dann über Börsengänge erfolgreicher Start-up-Unternehmen, die ihr „Pipeline“-Produkt als marktgängig darstellten, refinanziert (Andersson et al. 2010; Lazonick und Tulum 2011; Fleischmann et al. 2019).³

2 In einer Pionierstudie zeigte sich etwa, dass zahlreiche Pensionsfonds aus den Niederlanden, Kanada und Neuseeland, aber auch die Schweizerische und Europäische Zentralbank zum Zeitpunkt der Studie erhebliche Aktienanteile an dem Pharma-Unternehmen Hoffmann-La Roche (Vermarkter von Bevacizumab, einem Medikament zur Krebsbehandlung) und Alexion (dem Hersteller von Eculizumab zur Behandlung einer seltenen Blutkrankheit) gehalten haben, die mit hohen Marktpreisen hohe Renditen versprachen. Die Medikamente waren sehr teuer und bewirkten, dass insbesondere Eculizumab aufgrund von Behandlungskosten pro Jahr und Patient von ca. 0,5 Mio. US-\$ weder in den Niederlanden noch in Kanada und Neuseeland zunächst zugelassen, aber von Patientengruppen gefordert wurde. Die Europäische Zentralbank hielt weitere Anteile an deutschen und europäischen Pharma-Unternehmen (Roller 2019).

3 Besonders bekannt ist das Beispiel von Gilead. Dieses US-Pharma-Unternehmen kaufte im Jahr 2011 das Bio-Pharma-Start-up Pharmasset und brachte in der Folge mehrere (Anwendungs-)Variationen des von diesem entwickelten Arzneimittels gegen Hepatitis C

Im Endeffekt würden die großen Pharma-Unternehmen über die Funktion renditeorientierter Kapitalgeber für kleine Start-up-Unternehmen einerseits und die Absicherung der Wertabschöpfung erfolgreicher Innovationsprozesse über intellektuelle Vermögensrechte an Patenten, Markenrechte und Lizenzen andererseits zwar Gewinne generieren, aber de facto nicht mehr eigenständig produzieren (Fernandez und Klinge 2020).

Heterodoxe Ökonomen behaupten sogar, dass die großen pharmazeutischen Unternehmen wegen des Wertabschöpfens staatlicher Grundlagenforschung, des Insourcing von innovativen Forschungsergebnissen von Biotech-Start-up-Unternehmen und des transnationalen Outsourcing von Produktionsschritten im Grunde kein „unternehmerisches Risiko“ (mehr) übernehmen würden (Lazonick et al. 2017; Mazzucato 2019; Fernandez und Klinge 2020).

Sie dominierten vielmehr **transnationale Produktions- und Wertschöpfungsketten**, indem sie Wert abschöpfen, statt Wert zu schaffen (Mazzucato 2019; Rikap 2019; Christophers 2020). Die provokante These der heterodoxen Ökonomik ist folglich, dass die großen Pharma-Unternehmen ihre auf Preisführerschaft und immateriellen Vermögenswerten (Patente, Lizenzen etc.) beruhende Marktmacht nutzen, um ihren Unternehmenswert zu Lasten von Innovationen zu steigern.

auf den Markt. Die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient bewegten sich in der Folge zwischen \$ 74.760 (Epelclusa), \$ 84.000 (Sovaldi) und \$ 94.500 (Harvoni). Kritiker monieren, dass die hohen Preise nur zustande kommen, weil zum einen die Bio-Pharma-Unternehmen übersteuert übernommen werden – Gilead erwarb Pharmasset für 11,2 Mrd. US-\$ – und zum anderen die Steigerung des Aktienwertes die Bezahlung des Managements von Gilead erheblich steigerte (Lazonick et al. 2017). Ein ähnliches Muster konnte man jüngst beim Deal von Pfizer und Biontech bzgl. des mRNA-Impfstoffs gegen Covid-19 beobachten. Die Unternehmensstrategie der *Maximierung des Shareholder Value* zeigt folglich preistreibende Wirkungen, die kaum etwas mit den Produktions- oder Refinanzierungskosten der Arzneimittelinnovation zu tun haben. Lazonick et al. vermuten reine Profitgier als Motiv („greed“).

3.4 Das AMNOG aus heterodoxer Sicht

Trotz der empirischen Beschränkungen auf den angloamerikanischen Raum können zentrale Konfliktfelder des AMNOG-Reformprozesses einer vorläufigen Bewertung unterworfen werden, um die Fruchtbarkeit heterodoxer Ansätze für den hiesigen arzneimittelpolitischen Diskurs zu erörtern. Die Konfliktfelder der Berücksichtigung von Forschungs- und Entwicklungskosten, der Bedeutung von Referenzpreisen und Vergleichstherapien bei der frühen Nutzenbewertung (FNB) und die grundsätzlichen Ansatzpunkte von Kosten-Nutzen-Analysen (KNA) sowie Risk-Sharing-Modellen für die Problematik (zu) hoher Markteinstiegspreise von (onkologischen) Biologika, Orphan Drugs und ATMPs sollen im Folgenden abschließend aus heterodoxer Perspektive beleuchtet werden. Eröffnen die Erkenntnisse der heterodoxen (Pharma-)Ökonomik hier neue Perspektiven?

3.4.1 Forschungs- und Entwicklungskosten

Cassel und Ulrich (2015a, 2015b, 2016, 2017) haben wiederholt auf den konstitutiven Konflikt im AMNOG-Verfahren zwischen Kostenträgern und forschenden Arzneimittelherstellern hingewiesen, dass die Krankenkassen eine qualitativ hochwertige Versorgung mit Medikamenten zu „Tiefstpreisen“, die Pharmaunternehmen neben den Produktions- und Vertriebskosten aber gern auch die Refinanzierung ihrer F & E-Kosten über höhere Preise ihrer Arzneimittel verlangten.

Nach den gesetzlichen Regelungen zum AMNOG-Verfahren dürfen die Forschungs- und Entwicklungsausgaben bei der Berechnung des Erstattungsbetrages für ein Medikament mit nachgewiesenem Zusatznutzen nicht berücksichtigt werden (Cassel und Ulrich 2016; Greiner und Witte 2016). Bei Medika-

menten mit einem nachgewiesenen Zusatznutzen verlangten die pharmazeutischen Unternehmer aber zu Recht, dass die Forschungs- und Entwicklungsausgaben im Erstattungsbetrag berücksichtigt würden (Cassel und Ulrich 2016).

Abgesehen von dem Sachverhalt, dass der Nachweis eines Zusatznutzens keineswegs für alle (zukünftigen) Arzneimittel vorliegt, da z. B. für Orphan Drugs im Rahmen des europaweiten Zulassungsverfahrens bis zu einer bestimmten Umsatzgrenze ein solcher Zusatznutzen ungeprüft unterstellt wird (Ludwig 2019, 2020), ist aus der Perspektive der heterodoxen Ökonomik von Bedeutung, in welcher Form und Höhe für die Entwicklung eines konkreten Medikaments staatliche und private Forschungs- und Entwicklungsausgaben angefallen sind. Notwendig wäre eine arzneimittelspezifische Bewertung der Bedeutung privater und öffentlicher F & E-Ausgaben.

Solche empirischen Studien liegen nicht vor, sodass die unterstellte Bedrohung durch nicht refinanzierte F & E-Ausgaben anders beantwortet werden muss. Die empirisch nachweisbare kontinuierlich **außerordentliche Profitabilität** (*excess returns*) von „Big (Bio-) Pharma“ – solange man deren Forschungs- und Entwicklungsausgaben nicht als Kapitalinvestitionen betrachtet, wozu aus heterodoxer Sicht kein Anlass besteht (Angell 2005; Lazonic et al. 2017; Sood et al. 2021) – ist kein überzeugendes Argument für eine veritable Krise der forschenden Arzneimittelhersteller.

Es ist schließlich die Ansicht zahlreicher heterodoxer Ökonominnen und Ökonomen, dass es nicht Zweck der öffentlichen Finanzierung der Arzneimittelversorgung ist, die finanziellen Mittel der **öffentlichen Versicherungssysteme der Krankenversorgung** für die Re-Finanzierung von (zudem noch als zweifelhaft betrachteten) Forschungs- und Entwicklungsausgaben von Unternehmen einzusetzen. Im biomedizinischen Bereich seien viele privat vorfinanzierte F & E-Ausgaben neben öffentlichen Steuererleichterungen auch durch den Börsengang erfolgreicher Start-up-Unternehmen oft ausreichend refinanziert (An-

dersson et al. 2010; Lazonick und Tulum 2011).

Die Übernahme einer weitgehend pauschalen Regelung zur Einrechnung von (Anteilen von) Forschungs- und Entwicklungsausgaben ist daher aus dieser Perspektive abzulehnen, wenn und weil weder der staatliche Beitrag zur Forschung und Entwicklung biomedizinischer Grundlagen noch der Anteil der öffentlichen Förderung klinischer Studien bekannt ist. Dabei wird zudem von dem Problem einer sinnvollen Abgrenzung öffentlicher und privater Forschungs- und Entwicklungsausgaben, die auch im Forschungsbericht der Bundesregierung auf der Aggregatebene verschwimmen (BMBF 2020), ganz abgesehen. Folglich sollte – wenn gewollt – aus heterodoxer Sicht die **privaten und öffentlichen F & E-Ausgaben (und Subventionen)** bei einer Bestimmung des Markteingangspreises berücksichtigt werden. Oder es sollte in pragmatischer Weise die Nicht-Berücksichtigung von F & E-Ausgaben im AMNOG-Verfahren beibehalten werden, selbst für Arzneimittel mit einem (nachgewiesenen) Zusatznutzen.

3.4.2 Referenzpreise und Vergleichstherapien

Bei der **Bewertung des Erstattungsbetrags** von neuen Arzneimitteln mit einem (nachgewiesenen) Zusatznutzen werden zwei Bestandteile des AMNOG-Verfahrens kontrovers diskutiert: i) das System der internationalen Referenzpreise und ii) die zur Nutzenbewertung herangezogenen Vergleichstherapien. Beide AMNOG-Bestandteile haben – prominenten Kritikern zufolge – erhebliche absenkende Auswirkungen auf die Erstattungsbeträge, die nicht nur zu Erlöseinbußen führten, sondern auch in Marktrückzügen von innovativen Arzneimitteln mündeten, die – sofern therapeutische Solisten – zu einer Unterversorgung mit Arzneimitteln führen könnten (Cassel und Ulrich 2012, 2015a, 2015b, 2016, 2017).

Im Rahmen der FNB werden (internationale) **Referenzpreise** dann bedeutsam, wenn einem neuen Arzneimittel ein Zusatznutzen attestiert und ein Erstattungsbetrag vereinbart worden ist. Verlangt wird, dass bei der Festlegung des Erstattungsbetrages sowohl die Preise des Arzneimittels in anderen Ländern als auch die Preise vergleichbarer Arzneimittel bei der gleichen Indikation berücksichtigt werden. Um den Mix der Länder ist oft der Streit im Detail entfacht. Aufgrund der hohen Markteingangspreise für Arzneimittelinnovationen auf dem deutschen Markt führen diese Preisanker zu einer Absenkung des ursprünglichen Markteingangspreises.

Ein Konflikt wird dann gesehen, wenn der resultierende Erstattungsbetrag – wie bislang üblich – veröffentlicht wird, denn das würde – ceteris paribus – zu einer Preissenkungspirale führen, weil der deutsche Erstattungsbetrag als neuer internationaler Referenzpreis für die Vergütung desselben Medikaments in anderen Ländern (z. B. in der Europäischen Union) genommen wird. Dieser Mechanismus mache eine Refinanzierung von F & E-Ausgaben schwierig und unterminiere u. U. die Arzneimittelversorgung in einkommensschwächeren Ländern mit einer rigiden Preisregulierung (Cassel und Ulrich 2012, 2016). Die mögliche Implementierung einer staatlichen Preisbremse im US-amerikanischen Gesundheitssystem könne zudem negative Rückwirkungen auf den Pharma-Standort in Deutschland haben, weshalb eine (zumindest temporäre) Vertraulichkeit und eine reduzierte Preistransparenz für das AMNOG-Verfahren angedacht wird (Greiner et al. 2020; Hüer et al. 2021).

Vergleichstherapien hingegen werden im Kontext des AMNOG-Verfahrens herangezogen, um den Zusatznutzen neuer Arzneimittelwirkstoffe zu bewerten. Während dies bei therapeutischen Solisten schwierig zu realisieren ist, können jedoch deren Preise sowohl für Medikamente mit Zusatznutzen als auch für Arzneimittel ohne einen belegbaren Zusatznutzen von Bedeutung sein. Im Falle eines attestierten Nicht-Zusatznutzens werden sehr oft generische Vergleichstherapien als

Preisanker herangezogen, wobei die gesetzliche Anforderung ist, dass der Erstattungsbeitrag in diesem Fall nicht höher sein darf als jener des wirtschaftlichsten Generika-Arzneimittels. Kritisiert wird, dass hiermit erhebliche Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen von pharmazeutischen Unternehmen nicht refinanziert werden können und damit die zukünftige Versorgung mit innovativen Arzneimitteln gefährdet sei (Cassel und Ulrich 2016).

Zu beiden Problemaspekten hat die heterodoxe Ökonomik aus offensichtlichen Gründen der diskursiven Verortung im angloamerikanischen Raum nicht konkret Stellung nehmen können. Dennoch lassen sich hier zwei tentative Entgegnungen ableiten. *Erstens* ist aufgrund der in den theoretischen Axiomen der ökonomischen Heterodoxie angenommenen autonomen Preissetzungsmacht von großen Pharmaunternehmen, die eine „Preisführerschaft“ innehaben, einerseits und der – wie bereits erläutert – fragwürdigen Zurechnung der kompletten Forschungs- und Entwicklungsausgaben einer Arzneimittelinnovation in die Ausgabenbilanz privater Unternehmen andererseits nicht davon auszugehen, dass die Veröffentlichung des deutschen Erstattungsbeitrages eines innovativen Arzneimittels eine Preissenkungsspirale und damit einen Desinvestitionszyklus der pharmazeutischen Forschung in Gang setzen würde. Der **Preisgestaltungsspielraum** von Unternehmen mit Preisführerschaft ist der heterodoxen Ökonomik zufolge größer, als die orthodoxe Sichtweise unterstellt.

Zweitens kann aus ähnlichen Gründen das Argument nicht überzeugen, dass die Festlegung des Erstattungsbeitrages bei neuen Arzneimitteln/Wirkstoffen ohne Zusatznutzen in der Höhe des wirtschaftlichsten Generikums (sofern vorhanden) zu einem Zusammenbruch des betroffenen Unternehmens oder gar von Teilen der pharmazeutischen Industrie führen sollte. Zum einen gehört es zum unternehmerischen Risiko, mit der Markteinführung eines Produktes zu scheitern. Es kann nicht die Aufgabe sein, klinisch überflüssigen Arzneimitteln mittels öffentlichen Versicherungsgeldern ge-

gen alle klinische Evidenz einen Marktzugang zu ermöglichen. Industriepolitische Zielsetzungen sollten auf keinen Fall mit sozialpolitischen Finanzierungsmitteln anvisiert werden, solange nicht eine Bestandsaufnahme öffentlicher Entwicklungs- und Forschungsfinanzierung im Bereich der betroffenen Pharmaforschung erfolgt ist. Unter ordnungspolitischen Gesichtspunkten sollte dies sogar komplett unterlassen werden. **Sozialpolitik ist nicht Industriepolitik.**

Zum anderen ergibt sich ein viel größeres Problem, wenn Vergleichstherapien wirkstoffgleiche oder wirkstoffähnliche Nachfolgerprodukte sind, die nun für eine andere Indikation oder Gruppe zugelassen werden, bei deren Feststellung des endgültigen Erstattungsbeitrages nun aber möglicherweise noch patentgeschützte Vergleichstherapien herangezogen werden. In welcher Dimension dies empirisch zutrifft, lässt sich an dieser Stelle nicht beantworten. Es sollte aber in Erinnerung gerufen werden, dass die heterodoxe (Pharma-) Ökonomik sehr wohl auf diese hochpreisstabilisierenden Zulassungsstrategien von Pharmaunternehmen hinweist. Hier besteht intensiver Forschungsbedarf.

3.4.3 Kosten-Nutzen-Analysen und Risk Sharing

Im derzeitigen AMNOG-Reformprozess werden besonders zwei gesundheitsökonomische Verfahren erörtert, die den Problemen der klinischen Bewertung von Orphan-Arzneimitteln und ATMPs begegnen können: Kosten-Nutzen-Analysen (KNA) und Risk-Sharing-Modelle (Greiner et al. 2020). Beide Verfahren werden bedeutsam, weil sie versprechen, die Grenzen der klinischen Bewertung von Orphan Drugs und ATMPs mittels der Gegenüberstellung von Kosten und Nutzen eines (neuen) Arzneimittels zu überwinden. Zu technischen Fragen der klinischen und gesundheitsökonomischen Evaluation hat sich die heterodoxe Ökonomik nicht geäußert, sodass es

sinnlos wäre, hier eine dezidierte Position zu erwarten.

Vielleicht lässt sich dennoch eine kritische Bemerkung von Mariana Mazzucato, der *Grand Dame* der heterodoxen (Pharma-)Ökonomik, in Erinnerung rufen. In ihrem stark rezipierten Buch (Mazzucato 2019), das fragt, wie der „Wert in die Welt“ komme, setzt sie sich in einem Kapitel auch mit der „Wertabschöpfung“ der Pharmaindustrie auseinander, der es gelinge, sehr hohe Preise durchzusetzen. Sie zitiert den ehemaligen Vize-Präsidenten eines großen US-amerikanischen Pharmaunternehmens mit den Worten, die Politik solle nicht so sehr auf die Kosten eines Arzneimittels schauen, sondern auf dessen Wert.

Die naheliegende Frage, was denn der **Wert eines neuen Arzneimittels** ist, beantwortet der schlagfertige Manager mit dem Hinweis, dass die hohen Preise eines Arzneimittels sich dadurch rechtfertigten, dass auf der Ebene des Gesundheitssystems Kosten gespart würden, weil (nur einmal einsetzbare) Arzneimittel im Vergleich zu anderen, langwierigen Behandlungsformen für das Gesundheitssystem nun einmal billiger seien. Diese zu kalkulieren, ist die (selbst erklärte) Aufgabe der **gesundheitsökonomischen Evaluation** (Greiner 2012; Leidl 2012). In der Kosten-Nutzwert-Analyse wird der Nutzen in Kategorien der Lebensqualität kalkuliert, die – Mazzucato (2019) verweist darauf – in einen „Geldwert“ pro Maßeinheit Lebensqualität (QALY) umgerechnet wird. Bei Kosten-Nutzen-Analysen wird der Nutzen mit der individuellen Zahlungsbereitschaft getestet. Das Bemerkenswerte sei (so Mazzucato weiter), dass die gesundheitsökonomischen Methoden der Kosten-Nutzwert- oder auch Kosten-Wirksamkeits-Analysen gegen die Macht der Pharmaindustrie entwickelt worden seien. Nun jedoch würden sie zum **Kampffeld der Nutzenbestimmung von Arzneimittelinnovationen**.

Wenn die monetäre Festlegung eines QALYs dazu führe, dass manche Krebsmedikamente im britischen nationalen Gesundheitsdienst (NHS) verworfen würden, gäbe es Versorgungsprobleme. Diese gebe es aber nicht

wegen einer Unterfinanzierung des NHS, sondern weil die Markt(eingangs)preise zu hoch und die Pharma-Unternehmen nicht willens seien, sie zu senken. Ob sich Kosten-Nutzen-Analysen und Risk-Sharing-Modelle eignen werden, die methodischen Probleme von klinischen Studien bei Orphan Drugs und ATMPs einzufangen und als Grundlage ihrer Bepreisung zu fungieren, wird sich erst erweisen müssen. Eine monetäre Bewertung von QALYs ist bislang für das deutsche Gesundheitswesen außerhalb der Diskussion (Greiner et al. 2020).

Heiß diskutierte Strategien zur Umsetzung eines *Value-based Pricing* (Garrison und Towse 2017) werden sich aber stets des Risikos bewusst sein müssen, das die heterodoxe Ökonomik herausgestrichen hat, dass nämlich die autonome Preissetzungsmacht und strategische Zulassungspraxis als Bestandteile eines **finanzialisierten/börsenorientierten Geschäftsmodells** von „Big Pharma“ keineswegs folgenlos sind. Zudem sei es – so Mazzucatos Argument weiter – fragwürdig und überhaupt nicht selbstverständlich für gesundheitspolitische Marktregulierungen, dass die Vergütung von Gesundheitsdienstleistungen und -gütern sich an der Vermeidung von kalkulierten Folgekosten und nicht an den Produktionskosten orientiere.

3.5 Fazit

Die heterodoxe Ökonomik wirft einen skeptischen Blick auf die Geschehnisse im Arzneimittelmarkt. Indem sie die empirischen Marktstrategien von großen Pharmaunternehmen in den Fokus nimmt, bricht sie die **„Black Box“ unternehmerischer Preisgestaltung und Strategiebildung** auf. Weil sie dabei mit zentralen Prämissen der orthodoxen Ökonomik bricht, die trotz aller institutionellen und ordnungstheoretischen Aufbauten im neoklassischen Referenzmodell feststeckt, kommt sie zu fundamental anderen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Marktmacht von

großen Pharmaunternehmen. Deren Preisführerschaft lässt sich empirisch leicht feststellen, weil neue Arzneimittelprodukte oftmals wegen der enormen Marketing- und Werbemaßnahmen mit einer recht rigiden Preiselastizität der Nachfrage einhergehen.

Struktureller Hintergrund der Finanzialisierungstendenz von „Big Pharma“ ist eine neuartige Arbeitsteilung zwischen den großen Pharma-Unternehmen, den innovativen Startup-Unternehmen der Biopharma-Branche und den öffentlichen Geldgebern der Grundlagenforschung (z. B. den US-amerikanischen *National Institutes of Health*, NIH), die sich im Prozess des **Aufstiegs des biotechnologischen Produktionsparadigmas** herausgebildet hat. Die heterodoxe Ökonomik stellt fest, dass sich auf dem US-amerikanischen und damit auch tendenziell auf dem globalen Arzneimittelmarkt ein neues Produktions- und Wachstumsmodell herausgebildet hat, das sich an dem Auf und Ab börsenorientierter Kennzahlen ausrichtet (**Maximierung des Shareholder Value**). Sie behauptet, dass dies weder für den zukünftigen *Budget Impact* öffentlicher Versorgungssysteme noch für die Innovativität des Pharmasektors insgesamt gut sei. Vielmehr warnt sie vor börsengetriebenen Preisdynamiken (vermeintlich) innovativer Arzneimittel.

Ihr empirischer und politischer Fokus liegt zweifellos auf dem US-amerikanischen Gesundheitssystem, wo die politische Kontrolle von Arzneimittelpreisen bislang außerhalb des Wertekonsenses des politischen Systems stand. Unabhängig davon, wie die Auswirkungen der neuen US-Administration unter Präsident Biden und dem demokratisch dominierten Kongress auf das deutsche Gesundheitssystem ausfallen werden, bleibt die zentrale Erkenntnis heterodoxer Ökonomen, dass der **Beitrag staatlicher Forschungsfinanzierung**, die **Idee der „Preisführerschaft“** und der **börsenorientierten Wachstumsstrategie** von großen Pharmaunternehmen eine deutlich größere Rolle bei der Bewertung und Aushandlung von Markteinstiegspreisen spielen sollte – auch in Gesundheitssystemen, die über

eine „vierte Hürde“ verfügen. Was dies konkret für die Reform des AMNOG-Verfahrens bedeutet, kann hier nicht abschließend geklärt werden. Die Debatte hierüber hat mit den provokanten Thesen der ökonomischen Heterodoxie erst angefangen.

Literatur

- Angell M (2005) Der Pharma-Bluff. Wie innovativ die Pflanzindustrie wirklich ist. KomPart, Bonn/Bad Honburg
- Andersson T et al (2010) Bio-pharma: a financialized business model. *Crit Persp Account* 21(7):631–641
- Baranes AI (2016) An original institutionalist approach to the structure, conduct, and performance of the pharmaceutical industry: the importance of intangible assets. A dissertation in economics and social sciences consortium. University of Missouri, Kansas City
- BMBF – Bundesministerium Bildung und Forschung (2020) Bundesbericht Forschung und Innovation 2020. Forschungs- und innovationspolitische Ziele und Maßnahmen. https://www.bundesbericht-forschung-innovation.de/files/BMBF_BuFI-2020_Hauptband.pdf. Zugegriffen: 12. März 2021 (BMBF, Berlin)
- BPI – Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (2020) Pharma-Daten 2020, 50. Aufl. BPI, Berlin
- Breitenbach J, Fischer D (2020) Wandel und Herausforderung – die pharmazeutische Industrie. In: Fischer D, Breitenbach J (Hrsg) *Pharmaindustrie. Einblick, Durchblick, Perspektiven*, 5. Aufl. Springer, Berlin, S 1–72
- Breitenbach J, Lewis JB (2020) Business Development – Geschäftsentwicklung und Lizenzgeschäft. In: Fischer D, Breitenbach J (Hrsg) *Pharmaindustrie. Einblick, Durchblick, Perspektiven*, 5. Aufl. Springer, Berlin, S 349–368
- Breyer F, Zweifel P, Kifmann M (2005) *Gesundheitsökonomik*. Springer, Heidelberg
- Cassel D, Ulrich V (2012) Herstellerabgabepreis auf europäischen Arzneimittelmärkten als Erstattungsrahmen in der GKV-Arzneimittelversorgung. Zur Problematik des Konzepts internationaler Vergleichspreise. https://www.agf-info.de/tl_files/downloads2012/herstellerabgabepreise-auf-europaeischen-arzneimittelmaerken.pdf. Zugegriffen: 6. März 2021 (Gutachten für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller e V (vfa). Endbericht v 22.02.2012, Essen/Bayreuth)
- Cassel D, Ulrich V (2015a) AMNOG auf dem ökonomischen Prüfstand: Funktionsweise, Ergebnisse und Reformbedarf für neue Arzneimittel in Deutschland. Nomos, Baden-Baden

- Cassel D, Ulrich V (2015b) Die Wahl der Vergleichstherapie im Rahmen der Erstattung von Arzneimittelinnovationen. In: Wille E (Hrsg) Verbesserung der Patientenversorgung. Peter Lang, Frankfurt a M, S 81–101
- Cassel D, Ulrich V (2016) Das AMNOG auf dem gesundheitsökonomischen Prüfstand. In: Wille E (Hrsg) Entwicklung und Wandel in der Gesundheitspolitik. Peter Lang, Frankfurt a M, S 131–151
- Cassel D, Ulrich V (2017) AMONG Check 2017. Gesundheitsökonomische Analysen der Versorgung mit Arzneimittelinnovationen. Schwerpunktthema: Gefährdungsmomente der GKV-Versorgung bei AMNOG-Präparaten. Nomos, Baden-Baden
- Christophers B (2020) Who owns the economy and who pays for it? Verso, London/New York
- Cleary EG et al (2020) Government as the first investor in biopharmaceutical innovation: evidence from new drug approvals 2010–2019. Working paper no. 133 of the Institute for New Economic Thinking. <https://ineteconomics.org/workingpapers>. Zugegriffen: 12. Febr. 2021
- Danzon PM (2008) International prices and availability of pharmaceuticals in 2005. *Health Aff* 27(1):221–233
- Danzon PM, Towse A (2003) Differential pricing for pharmaceuticals: reconciling access, R&D and patents. *Int J Health Care Finance Econ* 3:183–205
- Danzon PM et al (2015) Value-based differential pricing: efficient prices for drugs in a global context. *Health Econ* 24:294–301
- Deutscher Bundestag (2002) Globalisierung der Weltwirtschaft. Schlussbericht der Enquete-Kommission des Deutschen Bundestages. Leske + Budrich, Opladen
- Engelen E (2008) The case for financialization. *Compet Chang* 12(2):111–119
- Faust M, Kädtler J (2018) Die Finanzialisierung von Unternehmen. *Köln Z Soziol Sozialpsychol* 70:167–194. <https://doi.org/10.1007/s11577-018-0543-9>
- Feldman R, Frondorf E (2017) Drug wars. How big pharma raises prices and keeps generics off the market. Cambridge University Press, New York
- Fernandez R, Klinge TJ (2020) The financialisation of Big Pharma. Private gains we can ill afford. CRMC, Amsterdam
- Fischer D, Breitenbach J (Hrsg) (2020) Die Pharmaindustrie. Einblick, Durchblick, Perspektiven, 5. Aufl. Springer, Berlin
- Fleischmann C et al (2019) F&E-Internationalisierung von Big-Pharmaunternehmen in Schwellenländern. In: Pfannstiel MA et al (Hrsg) Internationalisierung im Gesundheitswesen. Strategien, Lösungen, Praxisbeispiele. Springer Gabler, Wiesbaden, S 317–338
- Garrison LP, Towse A (2017) Value-based pricing and reimbursement in personalised healthcare: introduction to basic health economics. *J Pers Med* 7(3):10. <https://doi.org/10.3390/jpm7030010>
- Greiner W (2012) Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation. In: Hurrelmann K, Razum O (Hrsg) Handbuch Gesundheitswissenschaften, 5. Aufl. Beltz Juventa, Weinheim, Basel, S 375–402
- Greiner W, Witte J (2016) AMNOG-Report 2016. Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland. Schwerpunkt: Schiedsverfahren. Medhochzwei, Heidelberg (Herausgegeben von Herbert Rebscher)
- Greiner W et al (2020) AMNOG-Report. 10 Jahre AMNOG – Rückblick und Ausblick. Medhochzwei, Heidelberg (Herausgegeben von Andreas Storm (DAK))
- Grömling M, Kirchhoff J (2020) Produktions- und Zulieferstrukturen der deutschen Pharmaindustrie: Wie abhängig ist die Branche vom Ausland? *IW-Trends* 47(4):23–44
- Habbe JS, Wille E (2015) Verlagerungen der Produktion von Arzneimitteln in Schwellenländer: Ökonomische Ursachen und mögliche Haftungsrisiken. In: Wille E (Hrsg) Verbesserung der Patientenversorgung durch Innovation und Qualität. Peter Lang, Frankfurt, S 65–79
- Hamburg M, Collins FS (2010) The path to personalized medicine. *N Engl J Med* 363(4):301–304
- Heires M, Nölke A (2013) Finanzialisierung. In: Wullweber J et al (Hrsg) Theorien der Internationale Politischen Ökonomie. Springer VS, Wiesbaden, S 253–266
- Hessel F (2019) Die Preisgestaltung von Arzneimitteln aus internationaler Perspektive. In: Pfannstiel MA et al (Hrsg) Internationalisierung im Gesundheitswesen. Strategien, Lösungen, Praxisbeispiele. Springer Gabler, Wiesbaden, S 303–316
- Hüer T, Abels C, Wasem J (2021) 10 Jahre AMNOG aus Sicht der Gesundheitsökonomik. *Gesundh Sozialpol* 75(1):7–12
- Huffschild J (2002) Politische Ökonomie der Finanzmärkte. VSA, Hamburg (Aktual u erw Neuaufll)
- Jo TH et al (Hrsg) (2018) The Routledge handbook of heterodox economics. Theorizing, analyzing, and transforming capitalism. Routledge, London, New York
- Klinge T et al (2020) The financialization of big pharma. *Rev Int Sociol*. <https://doi.org/10.3989/ris.2020.78.4.m20.006>
- Kröll R (2017) Das europäische Arzneimittelrecht. Zentrale Rechtsfragen des Arzneimittelzulassungsverfahrens. Springer, Wiesbaden
- Lavoie M (2009) Introduction to post-Keynesian economics. With a new postface on the subprime financial crisis. Palgrave Macmillan, Houndmills, New York
- Lavoie M (2015) Post-Keynesian economics. New foundations. Edward Elgar, Cheltenham, Northampton
- Lazonick W (1990) Competitive Advantage on the Shop Floor. Harvard University Press, Cambridge
- Lazonick W (1993) Business organization and the myth of the market economy. Cambridge University Press, Cambridge
- Lazonick W (2015) The theory of innovative enterprise: a foundation of economic analysis. AIR

- working paper #13-0201. <http://www.theairnet.org/files/research/lazonick/Lazonick%20The%20Theory%20of%20Innovative%20Enterprise%2020130501.pdf>. Zugegriffen: 12. März 2021 (The Academic-Industry Research Network)
- Lazonick W, Mazzucato M (2013) The risk-reward nexus in the innovation-inequality relationship: who takes the risks? Who gets the rewards? *Ind Corp Chang* 22(4):1093–1128
- Lazonick W, Tulum Ö (2011) US biopharmaceutical finance and the sustainability of the biotech business model. *Res Pol J* 40(5):1170–1187. <https://doi.org/10.1016/j.respol.2011.05.021>
- Lazonick W et al (2017) US pharma's financialized business model. Working paper no 60 of the Institute for New Economic Thinking. <https://ineteconomics.org/workingpapers>. Zugegriffen: 13. Febr. 2021
- Lee FS (2018) *Microeconomic theory. A heterodox approach*. Routledge, London, New York (Edited by TH Jo)
- Leidl R (2012) Der Effizienz auf der Spur: eine Einführung in die ökonomische Evaluation. In: Schwartz FW et al (Hrsg) *Public Health. Gesundheit und Gesundheitswesen*, 3. Aufl. Elsevier, München, S 493–515
- Lohmüller J, Schröder M, Telschow C (2019) Der GKV-Arzneimittelmarkt 2018: Trends und Marktsegmente. In: Schwabe et al (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report 2019*. Springer, Berlin, S 249–299
- Ludwig WD (2019) Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel in Europa. In: Schwabe et al (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report 2019*. Springer, Berlin, S 31–60
- Ludwig WD (2020) Zehn Jahre AMNOG – Rückblick und Ausblick aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. In: Schwabe et al (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report 2020*. Springer, Berlin, S 185–199
- Mazzucato M (2014) *The entrepreneurial state. Debunking public vs private sector myths*. Anthem, London
- Mazzucato M (2019) *Wie kommt der Wert in die Welt? Von Schöpfern und Abschöpfern*. Campus, Frankfurt a M, New York
- Mazzucato M, Dosi G (Hrsg) (2006) *Knowledge accumulation and industry evolution. The case of pharma-biotech*. Cambridge University Press, Cambridge
- Mazzucato M, Roy V (2017) Rethinking value in health innovation: from mystifications towards prescriptions. IIPP working paper 2017-04. https://www.ucl.ac.uk/bartlett/public-purpose/sites/public-purpose/files/iipp_working_paper_rethinking_value_in_health_innovation_1.pdf. Zugegriffen: 18. März 2021
- Montalban M, Sakinc ME (2013) Financialization and productive models in the pharmaceutical industry. *Ind Corp Chang* 22(4):981–1030
- Noweski M (2016) Die Ökonomisierung der Arzneimittelentwicklung. *Leviathan* 44(3):428–446
- OECD (2018a) Excessive prices in pharmaceutical markets. Background note by the secretariat. 27–28 november 2018. Directorate for Financial and Enterprise Affairs of the Competition Committee. OECD, Paris
- OECD (2018b) *Pharmaceutical innovation and access to medicines*. OECD health policy studies. OECD, Paris
- Orsenigo L et al (2006) The dynamics of knowledge accumulation, regulation, and appropriability in the pharma-biotech sector: policy issues. In: Mazzucato M, Dosi G (Hrsg) *Knowledge accumulation and industry evolution. The case of pharma-biotech*. Cambridge University Press, Cambridge, S 402–431
- Panteli D et al (2015) From market access to patient access: overview of evidence-based approaches for the reimbursement and pricing of pharmaceuticals in 36 European countries. *Health Res Pol Syst* 13:39. <https://doi.org/10.1186/s12961-015-0028-5>
- Panteli D et al (2016) Pharmaceutical regulation in 15 European countries: review. *Health Syst Transit* 18(5):1–118
- Raasch C, Schöffski O (2008) Management des Patentaufbaus. In: Schöffski O et al (Hrsg) *Pharmabetriebslehre*. Springer, Berlin, S 215–231
- Rikap C (2019) Asymmetric power of the core: technological cooperation and technological competition in the transnational networks of big pharma. *Rev Int Pol Econ* 26(5):987–1021. <https://doi.org/10.1080/09692290.2019.1620309>
- Riedl P et al (2020) Intellectual Property – Patente und Marken. In: Fischer D, Breitenbach J (Hrsg) *Pharmaindustrie. Einblick, Durchblick, Perspektiven*, 5. Aufl. Springer, Berlin, S 315–347
- Roller S (2019) Pension and state funds dominating biomedical R&D investment: fiduciary duty and public health. *Glob Health*. <https://doi.org/10.1186/s12992-019-0490-x>
- Salter B, Faulkner A (2011) State strategies of governance in biomedical innovation: aligning conceptual approaches for understanding ‘Rising Powers’ in the global context. *Global Health*. <https://doi.org/10.1186/174-8603-7-3>
- Schamp K et al (2008) *Regulatory affairs*. In: Schöffski O et al (Hrsg) *Pharmabetriebslehre*. Springer, Berlin, S 129–153
- Sood N, Mulligan K, Zhong K (2021) Do companies in the pharmaceutical supply chain earn excess returns? *Int J Health Econ Manag* 21:99–114. <https://doi.org/10.1007/s10754-020-09291-1>
- SVR Gesundheit – Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (2014) *Bedarfsgerechte Versorgung – Perspektiven für ländliche Regionen und ausgewählte Leistungsbereiche*. Gutachten 2014. Nomos, Baden-Baden
- Thürmann PA (2015) Chancen und Grenzen der stratifizierenden Therapie. In: Wille E (Hrsg) *Verbesserung der Patientenversorgung durch Innovation und Qualität*. Peter Lang, Frankfurt, S 55–64

- Tulum Ö, Lazonick W (2019) Financialized corporations in a national innovation system: the US pharmaceutical industry. Revised version (february 2019). <https://www.thearinet.org/v3/backbone/uploads/2019/02/Tulum-Lazonick.FCINIS-20190215.pdf>. Zugegriffen: 3. Apr. 2021
- Valdez S, Molyneux P (2015) An introduction to global financial markets. Red Globe, London
- VFA – Verband Forschender Pharmaunternehmen (2014) Umgestaltung des AMNOG zu einer „Vierten Hürde“ blockiert Innovationen für Patienten! Pressemitteilung 19/2014 vom 21.07.2014
- Walsh JP et al (2006) The effects of research tool patents and licensing on biomedical innovation. In: Mazucato M, Dosi G (Hrsg) Knowledge accumulation and industry evolution. The case of Pharma-Biotech. Cambridge University Press, Cambridge, S 277–326
- Watzek G (2020) Globale Pharmaindustrie – quo vadis? Daten, Hintergründe und Analysen – eine Branchenbewertung. Springer, Wiesbaden
- Wille E (2014) Wettbewerb in der Arzneimittelversorgung. In: Cassel D et al (Hrsg) Solidarische Wettbewerbsordnung. Genese, Umsetzung und Perspektiven einer Konzeption zur wettbewerblichen Gestaltung der gesetzlichen Krankenversicherung. Medhochzwei, Heidelberg, S 225–256
- Wille E, Cassel D, Ulrich V (2008) Weiterentwicklung des Gesundheitssystems und des Arzneimittelmarktes. Gutachten für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. <https://www.vfa.de/download/gutachten-wille-cassel-ulrich.pdf>. Zugegriffen: 7. März 2021

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Kapitel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.





Ethische Sichtweise auf hochpreisige Arzneimittel

Eckhard Nagel, Dennis Henzler und Michael Lauerer

Inhaltsverzeichnis

- 4.1 Einleitung – 52**
- 4.2 Ethische Grundlagen im Gesundheitswesen – 54**
 - 4.2.1 Markt und Regulierung – 54
 - 4.2.2 Gerechtigkeitsüberlegungen bei hochpreisigen Arzneimitteln – 55
- 4.3 Zu hohe Arzneimittelpreise? – 56**
 - 4.3.1 Fallbeispiel: Spinale Muskelatrophie (SMA) – 56
 - 4.3.2 Fallbeispiel: Hepatitis C – 59
- 4.4 Fazit – 59**
- Literatur – 60**

■ ■ Zusammenfassung

Die Zulassung und Preisbildung neuer Arzneimittel ist in Deutschland, wie in vielen anderen Ländern, reglementiert. Damit fügen sie sich in die umfänglichen Vorgaben zur Strukturierung des Gesundheitswesens ein, die im Wesentlichen das Ziel haben, die Interessen des Leistungsanbieters, der Versicherungsgemeinschaft als Kostenträger sowie der behandlungsbedürftigen Personen adäquat zu berücksichtigen. Diese Ausgleichsfunktionen sind einer Reihe ethischer Normen unterworfen, die zum Teil explizit das Gesundheitswesen charakterisieren oder häufig auch implizit das genannte Ziel realisieren sollen. Der Artikel rekapituliert relevante ethische Grundlagen der Gesundheitsversorgung, welche einen engeren Bezug zur Preisfindung bei Medikamenten aufweisen. Dabei bedient er sich zweier Fallstudien anhand derer erkennbar wird, wie sich die Zusammenhänge zwischen Normensetzung und Verantwortung auf diesem Gebiet darstellen.

4.1 Einleitung

In Deutschland werden die Preise für Arzneimittel nicht den Marktmechanismen überlassen, sondern unterliegen der Beobachtung und – im internationalen Vergleich – eher strengen Regularien zur Vergütung und Preisbildung. Generell gehören die Gesundheitswirtschaft im Allgemeinen und der Arzneimittelmarkt im Speziellen zu den am stärksten regulierten Märkten in Deutschland (May und Bauer 2011). Die Verfahren zur Preisfindung für Arzneimittel können sicherlich nicht als perfekt gelten. Schon die juristischen Auseinandersetzungen in deren Folge deuten darauf (Stadelhoff 2016). Dennoch drängt sich – bis auf Ausnahmen – in der öffentlichen Wahrnehmung nicht der Eindruck auf, dass hohe Arzneimittelpreise eine wesentliche Herausforderung für die Gesundheitsversorgung sind. Das mag naheliegend auch an der vergleichsweise komfortablen Ressourcenausstat-

tung des deutschen Gesundheitswesens liegen.

Sind im Hinblick auf den hohen regulatorischen und rechtlichen Aufwand, der im Arzneimittelmarkt betrieben wird, hierzulande also schon alle normativen Fragen adäquat adressiert? Die Antwort lautet nein. Vielmehr gibt es umfängliche Diskussionen über pharmazeutische Innovationen, deren Beurteilungsfähigkeit, die Schutznotwendigkeit für behandelte Personen, den Zugang und die Verteilung von Arzneimitteln und eben die Frage, wie im Hinblick auf den hohen Aufwand in der Entwicklung neuer Medikamente alle Forschungs- und Entwicklungskosten inklusive eines erwarteten Gewinns in den Preis eines Medikamentes adäquat einfließen können. Diese zuerst ökonomisch daherkommende Frage hat im Umfeld der Verteilung von Gesundheitsgütern in sich selbst aber einen normativen Grundtenor, sodass die Frage lautet: Ist der Preis von Arzneimitteln aus sich selbst heraus ethisch relevant? Hier lohnt sich der vergleichende Blick zum einen über die nationalen Grenzen hinaus, zum anderen auf spezifische Beispiele.

Beginnt man die Überlegungen mit dem Zugang zur Arzneimittelversorgung wird häufig vorgetragen, dass ein hoher bzw. zu hoher Arzneimittelpreis für sowohl die behandelten Menschen als auch für die Gesundheitssysteme negative Konsequenzen nach sich ziehen kann: Wenn z. B. durch hohe Arzneimittelpreise die Versorgungsqualität reduziert wird, liegt ein direkt negativer Effekt auf die Gesundheit von Individuen vor. Hier spielen die Vergütungssysteme eine zentrale Rolle: In vielen Ländern, in denen für Medikamente ein Selbstbehalt bezahlt werden muss, wirkt sich dies unmittelbar aus. Denn ein hoher Medikamentenpreis kann einen negativen Einfluss auf das *Adhärenzverhalten* bezüglich der Medikamenteneinnahme ausüben (Morgan und Lee 2017). Eine Erhöhung des Selbstbezalts, auch bedingt durch einen generellen Preisanstieg der Arzneimittel, kann zu einer Zunahme der Morbidität im Speziellen und zu schlechteren Gesundheits-

outcomes im Allgemeinen führen (Kesselheim et al. 2015).

In Deutschland gibt es bei verschreibungspflichtigen Medikamenten einen differenzierten und eingeschränkten Selbstbehalt (BMG 2021): Volljährige zahlen pro Packung zehn Prozent des Preises, aber mindestens 5 € und höchstens 10 € sowie nie mehr als die tatsächlichen Kosten des Medikaments. Dabei sind die Zuzahlungen – unter Berücksichtigung des Eigenanteils für stationäre Behandlungen und bei Heilmitteln sowie häuslicher Krankenpflege – auf 2 % des Bruttoeinkommens, für chronisch Kranke auf 1 %, beschränkt.

Ein hoher Arzneimittelpreis kann aber selbst in Ländern mit einer grundsätzlich vollständigen Kostenübernahme den Zugang zu einer bestmöglichen Gesundheitsversorgung infrage stellen: Dies ist der Fall, wenn bei einer flächendeckenden Einführung des hochpreisigen Medikaments die Bezahlbarkeit (*affordability*) durch die Versicherungsgemeinschaft nicht mehr gewährleistet ist. Ein aus der jüngeren Vergangenheit bekanntes Beispiel sind die antiviralen Therapien für Hepatitis C: Obwohl die Arzneimittel medizinisch effektiv und ökonomisch effizient sind, speziell bezogen auf individuelle Therapiekosten, galten die Auswirkungen auf das Arzneimittelbudget in mehreren Ländern – selbst in sogenannten High-Income-Countries – als belastend (Iyengar et al. 2016). Die Befürchtung wurde vorgetragen, dass die finanzielle Nachhaltigkeit des Gesundheitssystems durch zu hohe Arzneimittelpreise gefährdet werde.

Aber nicht nur bei häufig vorkommenden Erkrankungen, sondern auch bei der Pharmakotherapie von seltenen Krankheiten, die an Bedeutung gewinnt (Pomeranz et al. 2020), gibt es eine Diskussion über hochpreisige Arzneimittelbehandlungen: Für eine nachhaltige Finanzierung der Gesundheitssysteme ist auch die Ausgestaltung fairer und bezahlbarer Preise ein wichtiger Faktor (Merlini et al. 2020; Hagenbeek et al. 2020).

Letztendlich sind Fragen zu hohen Arzneimittelpreisen von ethischem Interesse, da

sie in direkter Weise das *moralisch bedeutsame Gut der Gesundheit* betreffen. Normative Fragen zu Preisen drehen sich häufig um ein „zu hoch“ oder „zu niedrig“.¹ In anderen Lebensbereichen stellen sich hingegen normative Fragen zu einem bestimmten Preis nicht: Niemand würde etwa ernsthaft über die *Fairness* hoher Restaurantpreise oder Smartphones diskutieren, da es sich – anders als bei Arzneimitteln – nicht um *essentielle Güter* handelt (Emanuel 2019). Gerade beim Zugang zu essentiellen Gütern besteht eine starke individuelle wie auch öffentliche Sensitivität. Hierin unterscheidet sich die Medizin von anderen Lebensbereichen.

Folglich ist die Toleranz in Bezug auf eine Ungleichheit bei der Versorgung mit Arzneimitteln gering. Was in anderen Bereichen an bestehender Ungleichheit akzeptiert wird, gilt im Bereich des Gesundheitswesens als inakzeptabel. Hintergrund ist die Konditionalität der Gesundheit, die in anderen Zusammenhängen auch als Transzendenz des Gutes Gesundheit bezeichnet wird (Kersting 2012): Das Gut Gesundheit ist gekennzeichnet durch einen „Ermöglichungscharakter“, ist also Voraussetzung für den „Genuss“ anderer Güter. Gesundheit hat nicht nur einen intrinsischen Wert (d. h. ist gut an sich), sondern auch einen instrumentellen Wert, welcher die Möglichkeiten determiniert, die einem Individuum im Leben offenstehen. Damit spielt sie eine entscheidende Rolle für die Erreichung von selbstbestimmten Lebenszielen (Hausman 2015). Da in dem Sinne Gesundheit primär nicht als natürliches Gut angesehen werden kann, sondern wesentlich durch gesellschaftliche Prozesse – wie dem Zugang zur Gesundheitsversorgung – geprägt wird, sind auch von der Gesellschaft eingesetzte Steuerungsmechanismen vonnöten.

1 Beispielhaft wäre hier der *Preis der Arbeit*, d. h. des gerechten Lohns, zu nennen. Ein zu niedriger Lohn wird als ungerecht angesehen. Aber auch zu hohe Gehälter werden als Gerechtigkeitsverletzungen wahrgenommen (vgl. Kiatpongsan und Norton 2014).

4.2 Ethische Grundlagen im Gesundheitswesen

Die Gesundheitsversorgung im Allgemeinen und die Bedingungen der Arzneimitteltherapie im Speziellen sind unter ethischen Gesichtspunkten also mit Fragen der Gerechtigkeit verbunden. Dabei ist Gerechtigkeit zunächst ein vielschichtiger Begriff, der sich auf unterschiedliche Beziehungs- bzw. Tugendaspekte zwischen den Menschen bezieht (Aristoteles 2017). Generell zu differenzieren ist die Tauschgerechtigkeit, die sich auf reziproke sozioökonomische Beziehungen fokussiert. Die Verletzung gesellschaftlicher Normen und eine entsprechende Sanktionierung adressiert die korrektive Gerechtigkeit. Schließlich bemisst sich die distributive Gerechtigkeit an der Verteilung von Ressourcen und Lebenschancen.²

Die Hochpreisigkeit von Arzneimitteln tangiert zum einen Fragen der Tauschgerechtigkeit – zwischen dem Arzneimittelhersteller und den Kostenträgern bzw. der Versichertengemeinschaft. Zum anderen adressiert sie auch die Verteilungsgerechtigkeit – im Hinblick auf die Verfügbarkeit bzw. auf den Zugang zu Arzneimitteln.

Im Allgemeinen beziehen sich diese philosophisch-normativen Ansätze zur Gerechtigkeit auf das Sollen, d. h. auf die Rechtfertigung und Gültigkeit von Prinzipien. Im Gegensatz dazu existiert auch eine empirische Gerechtigkeitsforschung (siehe z. B. Dao Van et al. 2016). Diese geht etwa der Frage nach, welche Verteilungsregeln und -prinzipien von den Befragten bzw. Betroffenen als gerecht empfunden werden und wie diese Präferenzen begründet und motiviert sind. Ohne detaillierter auf den sogenannten naturalistischen Fehlschluss einzugehen, sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass – ohne weitere Hinzufügung von normativen Prämissen – aus dem „Sein“ kein „Sollen“ abgeleitet werden kann.³

2 Für diese und folgende Ausführungen siehe auch Nagel (2020a).

3 Siehe zu diesem Gedanken allgemein Hume (1874).

4.2.1 Markt und Regulierung

Zu klären ist auch, welche Rolle Marktmechanismen im Hinblick auf die Gesundheitsversorgung spielen bzw. spielen sollen: Können Preise für Arzneimitteltherapien dem Zusammenspiel von Angebot und Nachfrage überlassen werden? Neben dem schon adressierten besonderen Stellenwert des Gutes Gesundheit ist bei der Beantwortung dieser Frage Gesundheit auch als ein *unteilbares und öffentliches Gut* zu verstehen: Dieses Gut umfasst alle Leistungen im medizinischen Bereich – von der Grundlagenforschung bis zur flächendeckenden Versorgung der Menschen – und wirkt sich auf andere Lebensbereiche aus. Für solche Güter ist der reine Markt ineffizient. Dies gilt gerade auch für die Abwehr sogenannter kollektiv-externer Gefahren (Kersting 2000). Dazu zählen etwa die Verschlechterung der gesundheitlichen Situation einer bestimmten Bevölkerungsgruppe oder auch Epidemien bzw. Pandemien – wie etwa aktuell die Ausbreitung des Coronavirus SARS-CoV-2. Ein weiterer Grund für das Versagen rein marktwirtschaftlich angelegter Strukturen im Gesundheitswesen ist die Informationsasymmetrie zwischen Kostenträgern, den Leistungserbringern und den Versicherten (Medvedeva 2007). In der Gesamtschau ist also ein *Mindestmaß an staatlicher Regulierung* unerlässlich (Lauerer et al. 2011).

Diese Einsicht führt auch im internationalen Vergleich zu verschiedensten Regulierungen, die die Finanzierung von Arzneimitteln nicht Marktmechanismen und somit den Zugang zu Arzneimitteln nicht der individuellen Zahlungsfähigkeit überlassen, sondern durch Bewertung und Verhandlung die verschiedenen – zum Teil konträren – Interessen auszugleichen versuchen: So dienen medizinische und ökonomische Analysen regelmäßig als Basis einer Preisfindung. Diese bewegt sich international im Kontinuum zwischen Verhandlungen über einen adäquaten Preis (z. B. primäre Strategie in Deutschland) bis hin zu Entscheidungen gegen die Finanzierung von als

zu wenig kosteneffektiv erachteten Arzneimitteln (z. B. primäre Strategie in UK). Insbesondere sogenannten HTA-Institutionen, (Health Technology Assessment) obliegt es in vielen Ländern, die Grundlagen für eine solche Entscheidung zu schaffen und eine Bewertung⁴ der Kosten sowie des Nutzens eines Arzneimittels vorzunehmen.

Die Ergebnisse dieser Bewertungen alleine – z. B. in Form des Verhältnisses von Kosten und patientenrelevantem Nutzen – erlauben jedoch noch keine Aussage darüber, ob der vorgeschlagene Preis für ein Arzneimittel adäquat ist. Neben dem Verhältnis von Kosten und Nutzen sind vielmehr noch weitere (normative) Überlegungen in angemessener Art bei der Preisfindung zu berücksichtigen: So würde eine Entscheidung rein nach dem Kriterium der Kosteneffektivität etwa das Ziel der Maximierung des Outcomes bzw. des Nutzens bei begrenzten Ressourcen fokussieren. In einem solchen Fall werden aber entscheidende Facetten der Fairness außer Acht gelassen. Zum Beispiel besteht die Gefahr, den Schweregrad einer Erkrankung zu vernachlässigen. Auch kann es unter Umständen zur systematischen Benachteiligung bestimmter Gruppen – etwa Menschen mit einer Behinderung – kommen (Brock 2004). Daher gilt: Ein alleiniger Fokus auf das Kosten-Nutzen-Verhältnis eines Arzneimittels kann andere, ethische Prinzipien verdrängen, wie z. B. den Vorrang für die am meisten gefährdeten Menschen – also etwa Menschen mit einer besonders hohen Krankheitslast oder einem besonders hohen Risiko, an einer Erkrankung zu versterben (Emanuel 2019).

4.2.2 Gerechtigkeitsüberlegungen bei hochpreisigen Arzneimitteln

Bei der Findung eines *fairen Preises* für ein Arzneimittel müssen sowohl die legitimen Interessen des pharmazeutischen Unternehmens als auch die der „Käufer:innen“ berücksichtigt werden. Die primären Interessen des Herstellers betreffen die Amortisierung der *Forschungs- und Entwicklungskosten* eines Medikaments und die Erwirtschaftung eines *Profits*. Auf Nachfrageseite zählen der Wert des Medikamentes für das Individuum und die Finanzierbarkeit in ausreichender Menge sowie die Versorgungssicherheit auf kollektiver Ebene (z. B. Käufer:innen sind auf eine adäquate, zeitgerechte Lieferung angewiesen, was einen höheren Preis rechtfertigen kann), zu den zentralen Interessen (Moon et al. 2020).

Ein in der Fachliteratur ebenfalls kontrovers behandeltes Thema stellt die Ausgestaltung der Regulierung von Arzneimittelpreisen dar. Dabei fokussiert sich die Diskussion oft auf mögliche negative Auswirkungen der Regulierung des Preises auf die Motivation zur Innovation, insbesondere der pharmazeutischen Industrie (Hughes 2020). In gleicher Weise wird eine gesetzliche Obergrenze von Arzneimittelpreisen mit der Begründung abgelehnt, dass eingeschränkte Gewinnerwartungen zu einer Reduktion industrieller Investition in die Forschung führen würden (Maitland 2002). Generell gibt es nachvollziehbarerweise einen engen Zusammenhang zwischen der Anzahl von einer Erkrankung betroffener Personen und der Umsatzwahrscheinlichkeit für ein Medikament. So finden sich im Bereich „Herz-Kreislauf-Erkrankungen“ regelmäßig vielfältige Entwicklungen, die einen großen Umsatz erwarten lassen. Genau umgekehrt ist es bei der Entwicklung von sogenannten „Orphan Drugs“ für seltene Erkrankungen. Hier ist kein großer Mengenabsatz zu erwarten. Um dennoch Innovationen zu motivieren besteht eine gewisse Bereitschaft, hier hohe Preise zu akzeptieren, um Forschungen anzuregen und

⁴ Genauer: Systematische, evidenzbasierte Bewertung medizinischer Verfahren bzw. Technologien bezüglich ihrer Effekte auf (patienten-)relevante Endpunkte in der Gesundheitsversorgung.

die Gesundheitsversorgung zu verbessern. Aus diesem Grund könnte eine undifferenzierte Regulierung das Forschungsinteresse mindern und auf lange Sicht zu einer relativ schlechteren Gesundheitsversorgung führen (Hughes 2020).

Vor diesem Hintergrund muss die Frage gestellt werden, auf welche Art und Weise faire Preise bestimmt werden können. Obwohl es zur Preisbildung bestimmte Standardtheorien gibt, finden diese auf dem Arzneimittelmarkt nur selten Anwendung (Hughes 2020). Grund dafür ist die starke Vulnerabilität der Nachfrager und die damit verbundene Unfähigkeit, einen Kauf des Arzneimittels abzulehnen: Transaktionsbeziehungen können als *ausbeuterisch* angesehen werden – wenn Akteur:innen ein Angebot aus rationalen Gründen nicht ablehnen können und andere Akteur:innen einen unverhältnismäßigen Nutzen aus diesem Umstand ziehen (Valdman 2009).

Zu hohe Preise für unentbehrliche und essentielle Güter, welche zur Befriedigung von Grundbedürfnissen⁵ dienen, werden als ungerecht angesehen – denn sie stellen letztlich eine Form der Ausbeutung von Hilfsbedürftigen dar. Emanuel (2019) vergleicht dies mit einer Situation, in der man von einer ertrinkenden Person vor deren Rettung zuallererst eine finanzielle Gegenleistung einfordern würde. In Erweiterung dieses Beispiels ist auf eine weitere Facette möglicher Ungerechtigkeit hinzuweisen: Da im Regelfall die Gesellschaft und nicht Einzelne für die teuren Arzneimittel aufkommen, wird das bestehende Solidaritätsgefühl innerhalb der Bevölkerung ausgenutzt und hohe Arzneimittelpreise werden damit begründet, dass sie das Leiden oder Sterben hinauszögern (Emanuel 2019).

4.3 Zu hohe Arzneimittelpreise?

Im Folgenden werden ausgewählte Fallbeispiele diskutiert, die die oben angeführten Überlegungen veranschaulichen. Das erste ausführliche Fallbeispiel fokussiert auf neue Gentherapie-Produkte zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie (SMA). Das ergänzende, zweite Fallbeispiel thematisiert weitere normative Facetten im Zusammenhang mit der Preissetzung von antiviralen Therapeutika für Hepatitis C.

4.3.1 Fallbeispiel: Spinale Muskelatrophie (SMA)

Für ein 2020 in Deutschland zugelassenes Gentherapie-Produkt zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie (SMA) ist einer der – bis dato – höchsten bekannten Arzneimittelpreise angesetzt worden: Die einzelne Spritze des Produktes, eines Gentherapeutikums,⁶ kostet hierzulande etwa zwei Millionen €. Indiziert ist das Medikament bei Kleinkindern mit der schwersten Form der SMA. Für diese Kinder geht der progressive Krankheitsverlauf damit einher, dass sie etwa nicht eigenständig sitzen können und sehr früh – in den ersten Lebensjahren – an der Erkrankung versterben. Erste Studienergebnisse zur Effektivität legen nahe, dass sich mit dem Gentherapeutikum eine Verbesserung der motorischen Fähigkeiten, Atmung und Schluckfähigkeiten erreichen lässt (Hofmann-Aßmus 2021).

Im Hinblick auf die genannten Kosten liegt die Frage nahe, wie sich der enorme Preis für ein einzelnes Medikament begründet. Ist es gerechtfertigt, in einem solidarisch finanzierten Versicherungssystem solche Summen für die Behandlung eines oder einer Einzelnen aufzuwenden oder ist es gar geboten? Bei der Suche nach Antworten dürften auch sogenannte Opportunitätskosten eine Rolle spielen: Mit dem

5 Siehe hierzu z. B. Daniels (2008).

6 Hierbei handelt es sich um das Gentherapeutikum *Zolgensma* (Szent-Ivanyi 2021).

4.3 · Zu hohe Arzneimittelpreise?

gleichen Ressourceneinsatz wie für eine Spritze ist es möglich, etwa 40 Dialysepatient:innen für ein Jahr zu versorgen oder 250 schwere Hüftgelenkoperationen durchzuführen. Für andere hingegen wird sich die Frage nach der Finanzierung eines lebensrettenden Medikaments überhaupt nicht stellen: Wie kann der Preis so hoch sein, wenn dadurch das Leben eines kranken Menschen deutlich verbessert, verlängert oder ein Kind sogar geheilt werden kann?

Beim konkreten Beispiel – der Einführung des Medikaments – steht aber nicht nur die (relative) Knappheit an finanziellen Ressourcen zur Diskussion.⁷ Vielmehr wurde von Seiten des Herstellers auch ein Engpass bei der Produktion des Medikaments (absolute Knappheit) kommuniziert. Im Hinblick darauf erklärte sich der Hersteller bereit, ein definiertes Kontingent des neuen Arzneimittels per Losverfahren an Erkrankte zu verteilen: Weltweit sollten 100 Kinder, die bestimmte Antragskriterien erfüllen, ausgewählt werden und das Medikament kostenlos noch vor der Zulassung erhalten. Dieses Vorgehen stellt eine in dieser Form noch nie dagewesene Art der Entscheidung über eine medizinische Therapie dar.

In diesem Konzept wird Knappheit auch dahingehend definiert, dass prioritär die Länder versorgt werden, in denen es bereits eine Zulassung für das Medikament gibt. Erst dann werden andere Länder weltweit identifiziert, in denen es die darüber hinaus zur Verfügung stehenden Medikamente zu verteilen gilt.

In diesem Beispiel stellt sich die Frage: Ist ein solcher Vorschlag *ethisch akzeptabel*?

Bei Fragen nach der Verteilungsgerechtigkeit ist es sinnvoll, gerade in der Medizin zuerst zu beantworten, inwieweit Knappheit tatsächlich absolut gegeben ist. Unter ethischen Gesichtspunkten ist dabei relevant: Gibt es z. B. unter der Maßgabe einer selektiven Kostenübernahme eine Priorisierung, die die angestrebte Gleichbehandlung unmöglich macht? Damit werden essentielle Fairness-Ar-

gumente nicht berücksichtigt, denn es erfolgt eine Bevorzugung von Erkrankten, für die eine Kostenübernahme (absehbar) sichergestellt ist. Hierbei ist durchaus in der Bewertung relevant, ob es sich um eine offene (explizite) Bevorzugung oder um eine verdeckte (implizite) Benachteiligung handelt. Im vorliegenden Fall könnten sich jene von der Erkrankung Betroffene, denen der Zugang über ein Refinanzierungsangebot nicht offenstand, für das Härtefallprogramm „bewerben“.

Sie sind also im Vergleich a priori benachteiligt. Die Frage stellt sich, welche Gründe dazu führen und wer diese zu verantworten hat? Relevant sind dabei Gesichtspunkte, die sich auf das Zulassungsverfahren beziehen, die die Organisation der Finanzierung der Arzneimittel betreffen und die Frage, inwieweit anderweitige regulatorische Rahmenbedingungen bestehen, die eine faire Distribution auch in den jetzt benachteiligten Ländern bereits ermöglichen.⁸ Liegt die Begründung in zeitlich unterschiedlichen Zulassungsbedingungen auf Seiten der Hersteller (Zeitpunkt der Antragstellung), verantworten diese die Ungleichheit und müssen eventuelle Nachteile für Betroffene selbst ausgleichen. Sind die Zulassungsbehörden für zeitliche Differenzen verantwortlich, kommt man voraussichtlich zu einem anderen Schluss, wobei hier ethische Abwägungen unter Umständen mit juristischen Fragestellungen (z. B. Haftungsfragen) konkurrieren.

Verteilungsfragen richten sich immer an die Gerechtigkeit: Hierzu geben die Organisationsstrukturen im Gesundheitswesen, die sich international stark unterscheiden, grundlegende Antworten. Dabei gibt es einen übergeordneten Konsens, der nahelegt: Gesundheitsversorgung soll so realisiert werden, dass Diskriminierung nach Geschlecht, Religion, Herkunft, ethnischer Zugehörigkeit oder sozialem Status weitestgehend ausgeschlossen ist (Nor-

7 Folgende Ausführungen beziehen sich auf Nagel (2020b).

8 Siehe hier bspw. das in der deutschen Gesetzgebung vorgesehene „Compassionate Use“ Programm. Dieses sieht vor, dass der Hersteller das Medikament frei zur Verfügung stellt (BfArM 2021).

heim 2016). Dagegen finden sich unterschiedliche Auffassungen z. B. bei Fragen nach dem Alter als Differenzierungskriterium. Bereits an diesem Punkt erkennt man die Abhängigkeit der realen Distribution von Gesundheitsgütern von den jeweils zugrundeliegenden ethisch-moralischen Auffassungen einer Gesellschaft. Hier gibt es explizit keinen globalen Konsens (Nagel und Lauerer 2016).

Mit Blick auf das vorgestellte Härtefallprogramm lassen sich folgende Schlussfolgerungen ableiten:

Zwar finden sich in der wissenschaftlichen Auseinandersetzung Theorien der Gerechtigkeit, die das Los als ein Verfahren in Knappheitssituationen und dahingehend diskutieren, dass die Zufallsauswahl zu einem adäquaten Verteilungsergebnis führen kann. Allerdings besteht im wissenschaftlichen Diskurs weitgehend Konsens darüber, dass *das Los alleine keine gerechte Zuteilung knapper Ressourcen* darstellt. In der Medizin etablierte Kriterien – wie z. B. *Dringlichkeit, Schweregrad der Erkrankung, individueller Bedarf* aufgrund fehlender Alternativen und ggf. auch die Erfolgsaussicht der Therapie – bleiben in dem hier beschriebenen Vorgehen unberücksichtigt. Solche Kriterien sollten – zum Teil objektiv bewertet und zum Teil auf die Patient:innenperspektive rekurrierend – Berücksichtigung finden. Dafür sind im konkreten Kontext spezifische und messbare Indikatoren festzulegen und untereinander zu gewichten.

Fragen zur adäquaten Preisbildung beschäftigen die Gesundheitsökonomik seit deren Etablierung. Im interdisziplinären, wissenschaftlichen Diskurs wurde dabei zunehmend deutlich, dass eine sinnvolle Allokation von Mitteln in einem so reglementierten Bereich der Daseinsvorsorge zuvorderst dem medizinischen Bedarf folgen muss. Dies bedeutet, dass sich eine primäre Fokussierung auf Gewinne, wie sie etwa im produzierenden Gewerbe oder in der klassischen Dienstleistungsbranche üblich ist, aus prinzipiellen Überlegungen heraus verbietet. Mit der zunehmenden Ökonomisierung in der Gesundheitswirtschaft sind Inves-

tor:innen auf einen Bereich gestoßen, der mit finanziell attraktiven Entwicklungen, wie einer älter werdenden Gesellschaft, zunehmenden chronischen Erkrankungen und dem medizinisch-technischen Fortschritt, eine Anziehung ausübt.

Das dieser Entwicklung zugrundeliegende Streben diskreditiert mehr als die dahinterstehenden Unternehmen. Es stellt den gesamten Prozess einer sich verbessernden Lebenswelt durch den medizinischen Fortschritt infrage. Denn Fortschritt setzt voraus, dass möglichst alle Betroffenen an den Erkenntnissen und Entwicklungen teilhaben können. Anstatt wie im genannten Beispiel eine Lotterie, braucht es die breite *öffentliche Debatte über eine faire Verteilung von Ressourcen in der Medizin*.

Auch wenn die individuellen Therapiekosten als sehr hoch anzusetzen sind, muss eine Erstattung weder ökonomischen noch ethischen Grundsätzen widersprechen. Prinzipiell sind Menschen auch bereit, weniger effektiven aber hochpreisigen Interventionen einen hohen Stellenwert beizumessen, wenn die Intervention auf die Behandlung einer schwerwiegenden Krankheit abzielt (Nord et al. 1999). Die von der Schwere der Erkrankung abhängige Zahlungsbereitschaft der Bevölkerung ist in diesem Sinne ein Element der Ausgestaltung fairer Preise. Jedoch bedeutet eine gegebene gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft im Umkehrschluss nicht, dass ein Preis auch gerecht(fertigt) ist. Die Zahlungsbereitschaft stellt in einem solidarfinanzierten Gesundheitssystem also eine notwendige, aber keine hinreichende Bedingung zur gerechten Preisfindung dar: Dies wird offensichtlich, wenn ein Solidaritätsgefühl mit Leidenden zur Erzielung von Gewinnen ausgenutzt wird. Ebenso wird dem Alter eine ethische Bedeutung zugemessen: Nach der sogenannten „Fair-Innings“-Argumentation wäre es in diesem Sinne geboten, knappe Ressourcen aus Fairnessgründen primär Jüngeren, die von einer fairen Lebensspanne noch am weitesten entfernt sind, zukommen zu lassen (Williams 1997).

4.3.2 Fallbeispiel: Hepatitis C

Hochpreisigkeit von Arzneimitteln bemisst sich nicht allein an den Kosten für eine Einzeldosis. Vielmehr kann auch ein kosteneffektives Medikament in Verbindung mit hohen Fallzahlen zu Finanzierungslücken führen. Ein Beispiel stellt die Entwicklung von antiviralen Medikamenten für die Behandlung von Hepatitis C dar.

Weltweit sind ca. 71 Mio. Menschen an einer chronischen Hepatitis-C-Infektion erkrankt, wobei die Krankheit rund 400.000 Tode jährlich verursacht (WHO 2020). In den westlichen Ländern gehört eine Hepatitis-C-Infektion zu den Hauptursachen für die Entwicklung einer Leberzirrhose sowie eines hepatozellulären Karzinoms und ist eine der zentralen Indikationen für eine Lebertransplantation (Zignego und Craxi 2008). Die als äußerst wirksam beschriebenen Mittel zur Hepatitis-C-Behandlung besitzen bei einer Behandlungsdauer von nur 8 bis 12 Wochen eine Heilungsrate von über 95 % und verursachen weniger Nebenwirkungen als ihre weniger wirksamen Vorgänger (WHO 2020). Allerdings hat der hohe Preis dieser Medikamente in vielen Ländern die nachhaltige Finanzierung der neuen Therapie infrage gestellt (Iyengar et al. 2016). In diesem Kontext konnte die therapeutische Option nicht allgemein zur Verfügung gestellt werden: So wurde z. B. in Brasilien und initial auch in der Schweiz der Zugang auf Patient:innen mit schweren Verlaufsformen beschränkt (WHO 2016). Zusätzlich war der Zugang in US-amerikanischen Medicaid-Programmen an unterschiedliche Bedingungen geknüpft (Barua et al. 2015): u. a. an eine andauernde Alkohol- und Drogenabstinenz oder an die Behandlung bzw. Beratung durch eine fachärztliche Person für Infektionskrankheiten oder Gastroenterologie.

Obwohl die Arzneimittel nach unseren Maßstäben als kosteneffektiv gelten, ist in vielen Ländern bei umfassender Einführung nicht von einer – zumindest kurzfristig – nach-

haltigen Finanzierbarkeit auszugehen: Da die Behandlung einer Vielzahl an Erkrankten in kurzer Zeit angeboten werden müsste, würde es zu signifikanten Ausgabensteigerungen kommen (Craxi et al. 2016).

In der Gesamtschau kann davon ausgegangen werden, dass die hohen Preise den Zugang zur Versorgung erschweren und damit auch eine signifikante Barriere zur vollständigen Eliminierung des Virus darstellen (Craxi et al. 2016). Insbesondere in Pflichtversicherungssystemen mit einem hohen Selbstbehalt für Arzneimittel besteht die Gefahr, dass der universelle Zugang zu medizinischen Leistungen, vor diesem Hintergrund, nicht sichergestellt werden kann. Dies ist besonders bei Arzneimitteln gegen Infektionskrankheiten – wie Hepatitis C – von Bedeutung, da *sozio-ökonomisch vulnerable Gruppen* oftmals nicht nur keinen vollständigen Versicherungsschutz genießen, sondern in der Regel auch ein höheres Infektionsrisiko haben (Vernaz et al. 2018).

4.4 Fazit

Auf die Frage, ob die Preisfestsetzung von Medikamenten normative Kriterien beinhaltet, lautet die Antwort, dass umfangreiche ethische Werturteile unabdingbar mit der Preissetzung verbunden sind. Inwieweit diese die einzelne Person, z. B. Patient:innen, betreffen oder aber systemisch auf die Struktur des Gesundheitswesens einwirken und welche nationalen oder internationalen Konsequenzen damit verbunden sind, ist von der jeweiligen Indikation, der Schwere der Erkrankung, dem Alter der betroffenen Patient:innengruppe, dem Grundverständnis von Gesundheit, der Organisation des Gesundheitswesens sowie weiteren Diskriminierungskriterien abhängig. Das bedeutet aber auch, dass die Preisfindung und die Preisfestsetzung für ein Medikament keine schlichte mathematische Prozedur darstellt, sondern umfanglichen Reflexionskriterien unterworfen sein muss.

Literatur

- Aristoteles (2017) *Nikomachische Ethik* (Hrsg Krapinger G). Reclam, Stuttgart
- Barua S, Greenwald R, Grebeley J et al (2015) Restrictions for medicaid reimbursement of sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 163(11):215–223
- BfArM (2021) Härtefallprogramme / Compassionate Use. https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/KlinischePruefung/CompassionateUse/_node.html. Zugegriffen: 11. Mai 2021
- BMG (2021) Zuzahlung und Erstattung von Arzneimitteln. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/zuzahlung-und-erstattung-arzneimittel.html>. Zugegriffen: 4. Mai 2021
- Brock D (2004) Ethical issues in the use of cost effectiveness analysis for the prioritization of health resources. In: Kusch G (Hrsg) *Handbook of bioethics*. Springer, Dordrecht, S 353–380
- Craxi L, Sacchini D, Refolo P et al (2016) Prioritization of high-cost new drugs for HCV: making sustainability ethical. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 20(6):1044–1051
- Daniels N (2008) *Just health. Meeting health needs fairly*. Cambridge University Press, Cambridge
- Dao Van M, Lauerer M, Schätzlein V et al (2016) Organallokation im Spannungsfeld zwischen Erfolgsaussicht und Dringlichkeit: Ein Discrete Choice Experiment zur Erhebung von Präferenzen in der Bevölkerung. *Gesundheitswes* 78(7):454–459
- Emanuel EJ (2019) When is the price of a drug unjust? The average lifetime earnings standard. *Health Aff* 38(4):604–612
- Hagenbeek A, Gribben J, Jäger U et al (2020) Fair pricing of innovative medicines: an EHA position paper. *HemaSphere* 4(5):e488
- Hausman DM (2015) *Valuing health: well-being, freedom, and suffering*. Oxford University Press, Oxford, New York
- Hofmann-Aßmus M (2021) Erste Real-World-Daten zur Genterapie bei SMA. *Pädiatrie* 33:60
- Hughes RC (2020) Pricing medicine fairly. *Philos Manag* 19(4):369–385
- Hume D (1874) *A treatise on human nature*. Longmans, London
- Iyengar S, Tay-Teo K, Vogler S et al (2016) Prices, costs, and affordability of new medicines for hepatitis C in 30 countries: an economic analysis. *PLoS Med* 13(5):e1002032
- Kersting W (2000) Gerechtigkeitsprobleme sozialstaatlicher Gesundheitsversorgung. In: Kersting W (Hrsg) *Politische Philosophie des Sozialstaats*. Velbrück, Weilerswist, S 467–507
- Kersting W (2012) Wie gerecht ist der Markt? Ethische Perspektiven der sozialen Marktwirtschaft. Murmann, Hamburg
- Kesselheim AS, Huybrechts KF, Choudhry NK et al (2015) Prescription drug insurance coverage and patient health outcomes: a systematic review. *Am J Public Health* 105(2):e17–e30
- Kiatpongsan S, Norton MI (2014) How much (more) should CEOs make? A universal desire for more equal pay. *Perspect Psychol Sci* 9(6):587–593
- Lauerer M, Emmert M, Schöffski O (2011) Die Qualität des deutschen Gesundheitswesens im internationalen Vergleich. HERZ, Norderstedt
- Maitland I (2002) Priceless goods: how should life-saving drugs be priced? *Bus Ethics Q* 12(4):451–480
- May U, Bauer C (2011) Regulierungsinstrumente in der GKV-Arzneimittelversorgung. Eine ordnungspolitische Analyse. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
- Medvedeva S (2007) Health-Technology-Assessment – Ein Instrument zur Nivellierung von Informationsasymmetrien im Gesundheitswesen? In: v. d. Schulenburg J-MG (Hrsg) *Das Gesundheitssystem zwischen Wettbewerb und Staatsdirigismus*. Cuvillier, Göttingen, S 49–77
- Merlini G, Gribben J, Macintyre E et al (2020) Access to affordable orphan medicines in Europe: an EHA position paper. *HemaSphere* 4(5):e477
- Moon S, Mariat S, Kamae I et al (2020) Defining the concept of fair pricing for medicines. *BMJ* 368:14726
- Morgan S, Lee A (2017) Cost-related non-adherence to prescribed medicines among older adults: a cross-sectional analysis of a survey in 11 developed countries. *BMJ Open* 7(1):e14287
- Nagel E (2020a) Gesundheit und Gerechtigkeit. In: von der Decken K, Günzel A (Hrsg) *Staat – Religion – Recht*, 1. Aufl. Nomos, Baden-Baden, S 47–62
- Nagel E (2020b) Lebensrettende Medikamente im Lostopf. *Frankfurter Allgemeine*, 14.03.2020. <https://www.faz.net/aktuell/wissen/medizin-ernaehrung/verlosung-der-genterapie-zolgensma-beispielloser-tabubruch-16671698.html>
- Nagel E, Lauerer M (Hrsg) (2016) *Prioritization in medicine. An international dialogue*, 1. Aufl. Springer, Cham
- Nord E, Pinto JL, Richardson J et al (1999) Incorporating societal concerns for fairness in numerical valuations of health programmes. *Health Econ* 8(1):25–39
- Norheim O (2016) Ethical priority setting for universal health coverage: challenges in deciding upon fair distribution of health services. *BMC Med* 14(1):1–4
- Pomeranz K, Siritwardana K, Davies F (2020) Orphan drug report 2020. <https://www.evaluate.com/media/2741/download>. Zugegriffen: 2. Juni 2021
- Stadelhoff S (2016) Rechtsprobleme des AMNOG-Verfahrens. Nutzenbewertung – Erstattungsbetrag – Folgen. Nomos, Baden-Baden
- Szent-Ivanyi T (2021) Zwei Millionen Euro für eine Infusion. *Frankfurter Rundschau*, 21.02.2021. <https://www.fr.de/politik/zwei-millionen-euro-fuer-eine-infusion-90213053.html>. Zugegriffen: 17. März 2021

- Valdman M (2009) A theory of wrongful exploitation. *Philos Impr* 9(6):1–14
- Vernaz N, Calmy A, Hurst S et al (2018) A buyers' club to improve access to hepatitis C treatment for vulnerable populations. *Swiss Med Wkly* 148:w14649
- WHO (2016) Global report on access to hepatitis C treatment. Focus on overcoming barriers. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250625/WHO-HIV-2016.20-eng.pdf>. Zugegriffen: 5. Juni 2021
- WHO (2020) Hepatitis C – fact sheet. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. Zugegriffen: 19. Apr. 2021
- Williams A (1997) Intergenerational equity: an exploration of the 'fair innings' argument. *Health Econ* 6(2):117–132
- Zignego AL, Craxì A (2008) Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 12(3):611–636

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Kapitel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.



Vertiefende Diskussion ausgewählter Fragestellungen

Inhaltsverzeichnis

- Kapitel 5** **Entwicklung der Arzneimittelkosten und -preise in der Versorgung – 65**
Melanie Schröder und Carsten Telschow
- Kapitel 6** **Hochpreisigkeit bei Onkologika – 79**
Wolf-Dieter Ludwig und Kerstin Noëlle Vokinger
- Kapitel 7** **Die Bedeutung der Pharmaindustrie in Deutschland – 93**
Jasmina Kirchhoff
- Kapitel 8** **Beschleunigte Zulassung von Arzneimitteln: Herausforderungen für Patient:innen, Datenqualität und faire Preise – 105**
Antje Haas, Thomas Mayer, Anja Tebinka-Olbrich, Maximilian Blindzellner, Elisa Beggerow und Andreas Nickel
- Kapitel 9** **Preisregulierungen im internationalen Vergleich – 125**
Sabine Vogler
- Kapitel 10** **Ansätze zur Begegnung der Hochpreisigkeit – 139**
Nora Franzen und Wim van Harten

Kapitel 11 Ein transparentes Modell für einen fairen Preis
für innovative Arzneimittel in Europa – 155
Anne Hendrickx und Thomas Kanga-Tona



Entwicklung der Arzneimittelkosten und -preise in der Versorgung

Melanie Schröder und Carsten Telschow

Inhaltsverzeichnis

- 5.1 Preisentwicklung bei Arzneimitteln – 66
- 5.2 Neue Arzneimittel als Treiber der
Arzneimittelumsätze – 67
- 5.3 Von Hoch-, Höchst- und Mondpreisen – 69
- 5.4 Arzneimittelausgaben und Zusatzentgelte
für neue Arzneimittel im Krankenhaus – 72
- 5.5 Hochpreisigkeit und EBIT-Margen – 75
- 5.6 Zusammenfassung und Fazit – 76
- Literatur – 77

■ ■ Zusammenfassung

Arzneimittelpreise von mehr als 10.000 €, 100.000 € oder gar Preise jenseits der Millionengrenze waren noch vor wenigen Jahren eine absolute Ausnahme, werden aber seitdem immer häufiger zur Realität. Während es die einen gelassen sehen und auf die unproblematische Umsatzentwicklung der ambulanten Arzneimittelverordnungen hinweisen, sehen die anderen eine Gefährdung der heutigen und vor allem der zukünftigen Finanzierbarkeit. Aber welchen Einfluss haben diese hochpreisigen, meist patentgeschützten Arzneimittel auf den deutschen Arzneimittelmarkt und haben wir wirklich (k)ein Problem? Der Beitrag zeigt eine rasante Preisentwicklung insbesondere bei neuen patentgeschützten Arzneimitteln und auch eine steigende Ausgabenrelevanz von sogenannten Hochpreisern, die ihre Preisanker in immer mehr Indikationsgebieten setzen können. Zudem wird deutlich, dass die Fokussierung auf den ambulanten Markt zu kurz greift, um die Kostenauswirkung dieser neuen Arzneimittel einzuschätzen. Die Kosten der zusätzlich notwendigen Berücksichtigung für die Anwendung von Marktneueinführungen im Krankenhaus können aus der Perspektive der Zahlenden durchaus Besorgnis hervorrufen. Der Blick auf die umsatzstarken und gewinnstärksten Pharmakonzerne schließlich zeigt, dass sich deren Geschäftsfeld überwiegend auf hochpreisige und patentgeschützte Arzneimittel konzentriert.

5.1 Preisentwicklung bei Arzneimitteln

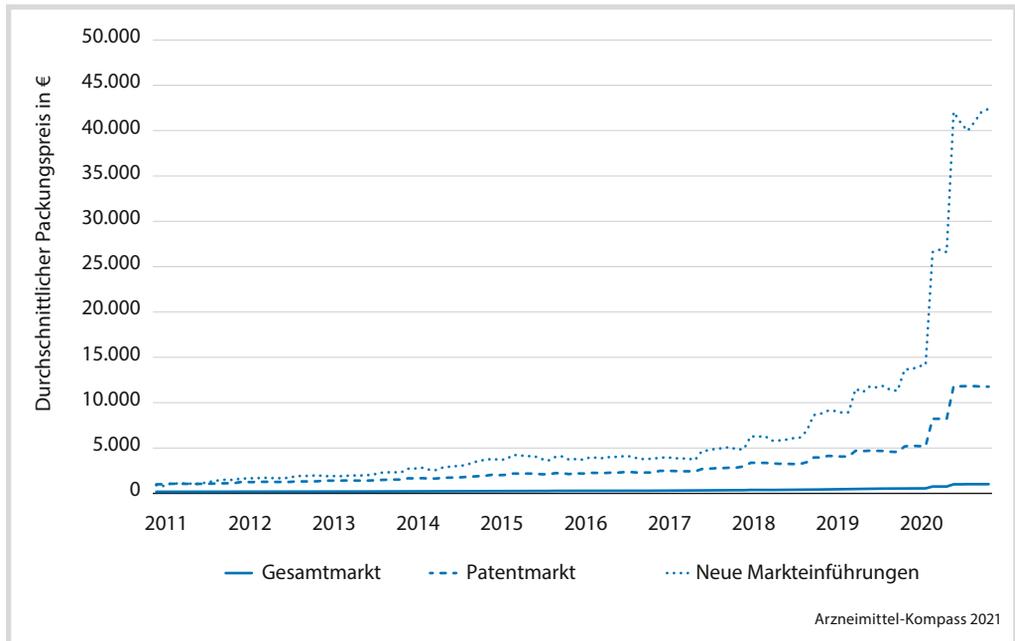
Wie dramatisch ist die Preisentwicklung in Deutschland, über die im Rahmen der bereits seit Jahren beklagten Mondpreise für neue Arzneimittel (Korzilius 2017; Bausch 2016; Glaeske 2016; Mühlbauer 2017; Richard 2016) immer wieder diskutiert wird, tatsächlich? Um einen Einblick in die allgemeine Preisentwicklung des Marktes zu erhalten, sind in **Abb. 5.1** die durchschnittlichen

Packungspreise der Arzneimittel seit 2010 für die Präparate des Gesamtmarktes, des Patentmarktes und der neuen patentgeschützten Arzneimittel, die innerhalb der letzten 36 Monate auf den Markt gekommen sind (neue Markteinführungen), dargestellt. Hier gehen alle verordnungsfähigen Arzneimittel als ungewichtete Mittel ein, das heißt unabhängig von ihrer Verordnungshäufigkeit. Diese Arzneimittel können sowohl von ambulant tätigen Kassenärztinnen und -ärzten verordnet als auch im Krankenhaus eingesetzt werden.

Die Darstellung¹ offenbart eine rasante Preisentwicklung der Präparate des Patentmarktes und insbesondere der Preise der neuen Markteinführungen. Im Schnitt kostete die Packung eines Arzneimittels, das in den letzten 36 Monaten auf den Markt gekommen ist, 2011 noch 902 €. 2014, als die ob ihres hohen Preises damals viel diskutierte „1.000-Dollar-Pille“ Sovaldi® (Sanger-Katz 2014) und weitere ähnlich wirkende Arzneimittel den Markt betraten, stieg dieser Durchschnittspreis auf Werte zwischen 3.000 und 4.000 €. Ende 2020 lag der durchschnittliche Packungspreis für neue patentgeschützte Arzneimittel dann bei 42.407 €. Das entspricht mehr als einer Vervierzigfachung des Durchschnittspreises bei den neuen Markteinführungen in gerade einmal zehn Jahren.

Diese Entwicklung schlägt auch auf den gesamten Patentmarkt und den Gesamtmarkt durch: Anfang 2011 lag der durchschnittliche Packungspreis im Gesamtmarkt bei 180 €, im Patentmarkt bei 1.002 €. Zum Jahresende 2020 waren es 1.014 € im Gesamtmarkt und 11.775 € im Patentmarkt. Auch wenn die Entwicklung aufgrund der Vielzahl der im Markt befindlichen Arzneimittel nicht ganz so dynamisch ist wie bei den neuen Markteinführungen, ergibt sich hier eine Verzwölfachung im Patentmarkt und insgesamt eine Verfünfachung des Durchschnittspreises im Gesamt-

¹ Diese Darstellung basiert auf den Angaben der „Preisentwicklung auf dem Arzneimittelmarkt“, die als monatliche Berichte zum freien Download unter <https://www.wido.de/publikationen-produkte/arzneimittel-preisinformation/> verfügbar sind.



■ **Abb. 5.1** Entwicklung des durchschnittlichen Packungspreises nach Marktsegmenten (Quelle: GKV-Arzneimittelindex)

markt aller Arzneimittel in Deutschland – und das innerhalb der letzten zehn Jahre.

5.2 Neue Arzneimittel als Treiber der Arzneimittelumsätze

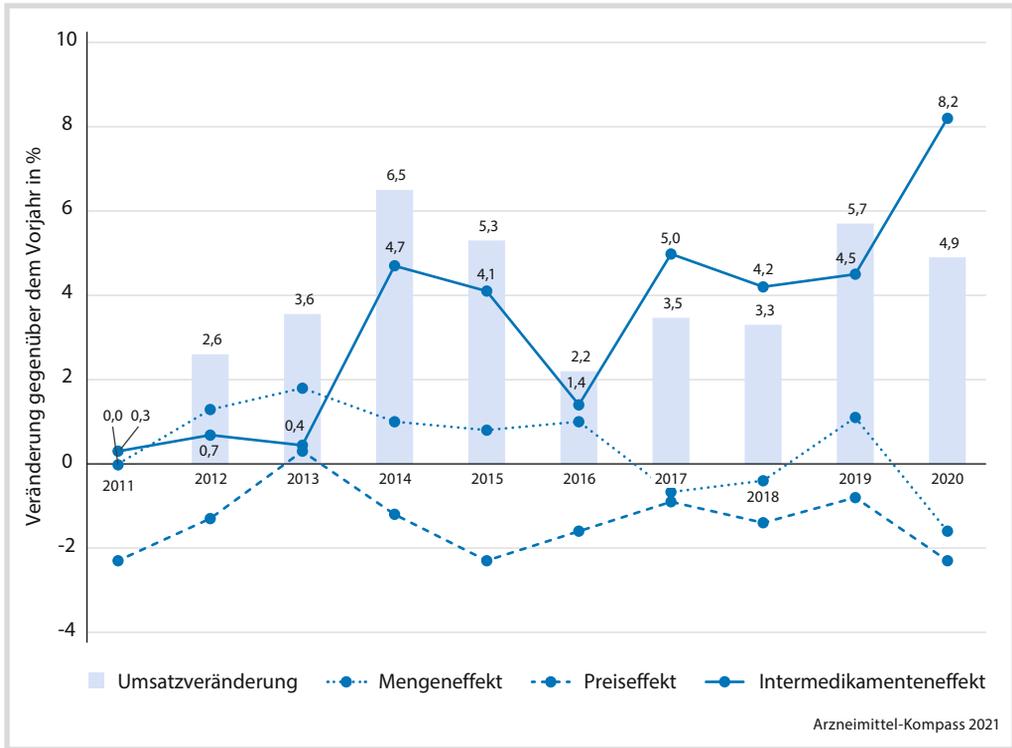
Wie schlagen sich diese neuen und vergleichsweise teuren Markteinführungen in den Arzneimittelumsätzen nieder und welche sind die Treiber des Umsatzwachstums? Wie aus ■ **Abb. 5.2** ersichtlich, steigt der Umsatz im ambulanten Arzneimittelmarkt der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) seit 2011 von Jahr zu Jahr kontinuierlich an. 2020 erhöhte sich der GKV-Arzneimittelumsatz um 4,9 % und lag somit zuletzt bei 49,2 Mrd. € (vgl. ► **Kap. 16**, Telschow et al.).

Um der Frage nachzugehen, welche Faktoren dieses Umsatzwachstum erklären, wird die Methode der Komponentenzersetzung genutzt, mit deren Hilfe die Einflussfaktoren auf

das Umsatzwachstum analysiert und interpretiert werden können. Dabei werden im Wesentlichen drei Komponenten betrachtet, durch die sich die Arzneimittelumsätze im Vergleich zum Vorjahr verändern können: Der Umsatz kann steigen, weil die Preise der verordneten Arzneimittel steigen, die verordnete Menge wächst oder wenn strukturell statt günstiger teurere Arzneimittel innerhalb der Arzneimittelgruppen verordnet werden. Letzteres wird im Wesentlichen über die sogenannte Intermedikamenten-Komponente abgebildet.²

In ■ **Abb. 5.2** sind diese Effekte auf die Umsätze für die Jahre 2011 bis 2020 abgetragen. Es zeigt sich, dass sowohl die Preis- als auch die Mengeneffekte im Vergleich zum Intermedikamenteneffekt keine besonders starken Treiber des Umsatzwachstums darstellen.

² Eine detaillierte Beschreibung der Komponentenzersetzung des Jahres 2020 findet sich in ► **Kap. 16**, Telschow et al. Methodische Erläuterungen finden sich in WiDo (2021).



■ **Abb. 5.2** Umsatzwachstum und ausgewählte Komponenten des Umsatzwachstums 2011 bis 2020 (Quelle: GKV-Arzneimittelindex)

Der Preiseffekt lag im Beobachtungszeitraum nicht nur stets unterhalb der prozentualen Umsatzveränderung, sondern nahezu immer im negativen Bereich. Das bedeutet, dass sich die Preisentwicklung der im Markt befindlichen Präparate umsatzsenkend auswirkt. Wenn also die gleichen Präparate in der gleichen Menge wie im Vorjahr verordnet worden wären, hätte sich tatsächlich eine Umsatzsenkung ergeben. Diese allgemeine Preissenkung wird beeinflusst durch Wettbewerb, vor allen Dingen im generikafähigen Markt, und flankiert von gesetzlichen Maßnahmen wie Festbeträgen, den AMNOG-Erstattungsbeträgen, dem Preismoratorium und 2020 einer Mehrwertsteuerabsenkung im zweiten Halbjahr.

Auch der Mengeneffekt, der die Umsatzveränderung misst, die sich allein durch eine Zunahme der Arzneimittelverordnungen ergeben hat, kann nicht als Treiber identifiziert

werden. Er bewegt sich im betrachteten Zeitraum zwischen -2% und $+2\%$ und liegt stets unterhalb des gesamten Umsatzwachstums.

Dagegen zeigt der Intermedikamenteneffekt einen besonderen Einfluss auf die Umsatzveränderung, die sich allein durch eine strukturell veränderte Verordnung von Arzneimitteln innerhalb der Arzneimittelgruppen ergeben hat. Es handelt sich hier um einen Wanderungseffekt, der oft auch als Verschiebung der Verordnungen hin zu anderen Präparaten der gleichen Arzneimittelgruppe beschrieben wird. In bestimmten Bereichen setzen sich einige Arzneimittel immer stärker im Markt durch, sei es durch wissenschaftliche Erkenntnisse, durch Empfehlungen in ärztlichen Therapieleitlinien, durch Vorgaben der Selbstverwaltung im Gesundheitssystem oder durch entsprechende werbewirksame Maßnahmen der pharmazeutischen Hersteller. Der In-

termedikamenteneffekt ist also auch ein Ausdruck des Therapiewandels, der sich in meist steigenden Umsätzen niederschlägt.

Das wird exemplarisch deutlich an der starken Bewegung des Intermedikamenteneffekts der Jahre 2014 bis 2016: 2014 betrat die „1.000-Dollar-Pille“ Sovaldi® den Markt, die erstmals eine Heilung von Hepatitis-C ermöglichte.³ Die starke Verordnungsausweitung dieses Medikaments und nachfolgender, vergleichsweise sehr teurer Arzneimittel führte in dieser Gruppe zu einem sehr starken Intermedikamenteneffekt von 53,9 % in diesem Jahr, der sich auch im Gesamtmarkt niederschlug (■ Abb. 5.2). Mit diesen Arzneimitteln konnte eine Heilung bei einem beträchtlichen Anteil der Patientinnen und Patienten mit dieser schwerwiegenden Krankheit erreicht werden, sodass folglich immer weniger therapiert werden mussten. Nachdem einige ähnliche Arzneimittel den Markt der Hepatitis-C-Therapeutika betraten, liegt – vor allem durch den Produktwettbewerb – seit 2016 der Intermedikamenteneffekt dieser Gruppe stets im negativen Bereich. Es kann abgeschätzt werden, dass zwischen 2014 und 2016 insgesamt mehr als 46.000 Hepatitis-C-Patient:innen therapiert werden konnten, was mit Nettokosten von mehr als 2,6 Mrd. € verbunden war.

Während der Intermedikamenteneffekt damals maßgeblich von dem Trend in einer Indikation beeinflusst wurde, wird dieser Effekt üblicherweise von verschiedenen Arzneimittelgruppen getragen. Insgesamt ist seit mehreren Jahren zu beobachten, dass die Therapiefortschritte aber eben auch ein starkes Umsatzwachstum in mehreren Arzneimittelgruppen durch deutlich ansteigende Intermedikamenteneffekte hervorbringen. Neben den in der Krebsbehandlung eingesetzten antineoplastischen Mitteln, die in den letzten Jahren stets einen Intermedikamenteneffekt im zweistellig positiven Bereich aufwiesen, liegt 2020 auch

ein großes Umsatzwachstum im Bereich der zur Behandlung von Augenkrankheiten eingesetzten Ophthalmika, der Immunsuppressiva, die üblicherweise gegen Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose, Rheuma oder Psoriasis eingesetzt werden, und der antithrombotischen Mittel, die zur Prophylaxe von Schlaganfällen und Herzinfarkten zum Einsatz kommen, vor (siehe ► Kap. 16, Telschow et al. und WiDO 2021).

Gleichzeitig sind die Mengen- und Preiseffekte bei den genannten Gruppen zwar positiv, aber gegenüber dem Intermedikamenteneffekt weniger ausgeprägt. Der Umsatzanstieg erklärt sich also weitgehend über die verstärkte Verordnung teurerer Präparate, insbesondere durch die Einführung zahlreicher neuer hochpreisiger Arzneimittel in den letzten Jahren. Zudem fallen vermehrt auch Therapien gegen weitere chronische Erkrankungen in dieser Dynamik auf, wenn neue und oft sehr spezifisch wirkende Arzneimittel auf den Markt gebracht werden. So wurden in den vergangenen Jahren beispielsweise spezielle Antikörper zur Behandlung von weit verbreiteten Fettstoffwechselstörungen oder Migräne auf den Markt gebracht, die diese Therapien insgesamt erheblich verteuert haben. Anders als bei den Hepatitis-C-Arzneimitteln, die eine Heilung in Aussicht stellen können, bleibt es aber bei diesen chronischen Erkrankungen auch mit den neueren Wirkstoffen meist bei einer dauerhaften Behandlung, sodass diese die Umsätze, auch durch neu hinzugekommene Patient:innen, dauerhaft steigen lassen.

5.3 Von Hoch-, Höchst- und Mondpreisen

Auch wenn immer wieder von Mondpreisen (Korzilius 2017; Bausch 2016; Glaeske 2016; Mühlbauer 2017; Richard 2016) oder Hochpreisen (Deutsche Apothekerzeitung 2016) berichtet wird, so fehlt aktuell eine allgemeine Definition eines „Hochpreisers“. Beispielsweise definiert die Deutsche Apothekerzeitung

3 Bei Anwendung der möglichen Kombinationen direkt wirkender antiviraler Mittel werden Ansprechraten von ca. 50–90 % mit geringen Rückfallraten erreicht, abhängig vom klinischen Bild und dem Virus-Genotyp (Sarrazin et al. 2018).

(2016) einen Hochpreis ab einem Packungspreis von 1.200 €⁴ bzw. verweist auf eine Definition des Datendienstleisters Insight Health mit einem Packungspreis von über 4.000 €. Sie zeigen, dass diese Arzneimittel nicht nur in der Menge, sondern auch in Umsatzanteilen steigen (Deutsche Apothekerzeitung 2016). Im AMNOG-Report der DAK wird von extrem teuren Therapien bei einem Jahrestherapiepreis von 100.000 € berichtet (Greiner et al. 2020). Während diese hohen Jahrestherapiekosten in den Jahren 2011 bis 2014 nur jedes achte AMNOG-bewertete Arzneimittel betrafen, sei dies zwischen 2015 und 2018 bereits für jedes vierte AMNOG-Arzneimittel der Fall gewesen (Greiner et al. 2020). Lohmüller et al. betrachten das oberste Perzentil der durchschnittlichen Kosten je Tagesdosis, um ebenfalls einen Einblick in die Entwicklung der Hochpreisigkeit zu nehmen und zeigen, dass der Preis je Tagesdosis für das oberste Perzentil, das rund 80 Arzneimittel betrifft, in rund zehn Jahren um 150 % gestiegen ist (Lohmüller et al. 2019).

Da aktuell keine allgemeingültige Definition vorliegt, werden im Folgenden drei Grenzwerte betrachtet, damit ein differenzierter Blick auf die Entwicklung der Hochpreisigkeit ermöglicht werden kann. In einer ersten Gruppe befinden sich Arzneimittel, deren Packungspreise bei 1.000 € und mehr liegen – 2010 traf dies auf 9,0 % aller ambulant verordneten Wirkstoffe zu. Bei diesen war mindestens eine Packung in diesem Preisbereich vertreten – 2020 waren es bereits 18,7 %. In der zweiten Gruppe sind Arzneimittel, die mindestens 5.000 € kosten; 2010 waren dies noch 1,3 % der Wirkstoffe und 2020 bereits 5,7 %. In der dritten Gruppe befinden sich Arzneimittel mit Packungspreisen von 10.000 € und mehr, die 2010 mit lediglich 0,5 % noch eine Ausnahmerecheinung waren und 2020 auf 2,7 % der ambulant verordneten Wirkstoffe

4 Oft wird hier auf die Deckelung des Großhandelszuschlags nach Arzneimittelpreisverordnung abgestellt, wonach ein (aufschlagsgedeckeltes) Arzneimittel ab einem Endpreis von 1.575 € als Hochpreiser bezeichnet wird.

■ **Tab. 5.1** Anzahl der Wirkstoffe und der verordneten Tagesdosen sowie Bruttoumsätze im Gesamtmarkt und bei hochpreisigen Arzneimitteln 2010 und 2020 sowie deren Anteile am Gesamtmarkt

	2010	2020
Anzahl der Wirkstoffe		
Gesamt	1.717	1.914
Preis ≥ 1.000 €	154 (9,0 %)	357 (18,7 %)
Preis ≥ 5.000 €	22 (1,3 %)	109 (5,7 %)
Preis ≥ 10.000 €	9 (0,5 %)	51 (2,7 %)
Anzahl Verordnungen in Mio.		
Gesamt	626,3	684,2
Preis ≥ 1.000 €	2,1 (0,3 %)	7,5 (1,1 %)
Preis ≥ 5.000 €	0,0 (0,0 %)	0,5 (0,1 %)
Preis ≥ 10.000 €	0,0 (0,0 %)	0,1 (0,0 %)
Bruttoumsatz in Mio. €		
Gesamt	29.724,7	49.156,0
Preis ≥ 1.000 €	5.064,7 (17,0 %)	20.871,5 (42,5 %)
Preis ≥ 5.000 €	320,9 (1,1 %)	3.850,7 (7,8 %)
Preis ≥ 10.000 €	95,9 (0,3 %)	1.468,2 (3,0 %)
Quelle: GKV-Arzneimittelindex Arzneimittel-Kompass 2021		

angestiegen sind (■ Tab. 5.1). Anhand der steigenden Präsenz dieser Wirkstoffe zeigt sich: Hochpreisigkeit ist nicht mehr nur auf sehr wenige Präparate oder Wirkstoffe begrenzt. Beinahe bei jedem fünften eingesetzten Wirkstoff kommen Packungspreise von 1.000 € oder mehr vor.

Es zeigt sich zudem, dass sich die Verordnungsrelevanz (Verordnungsanteil dieser

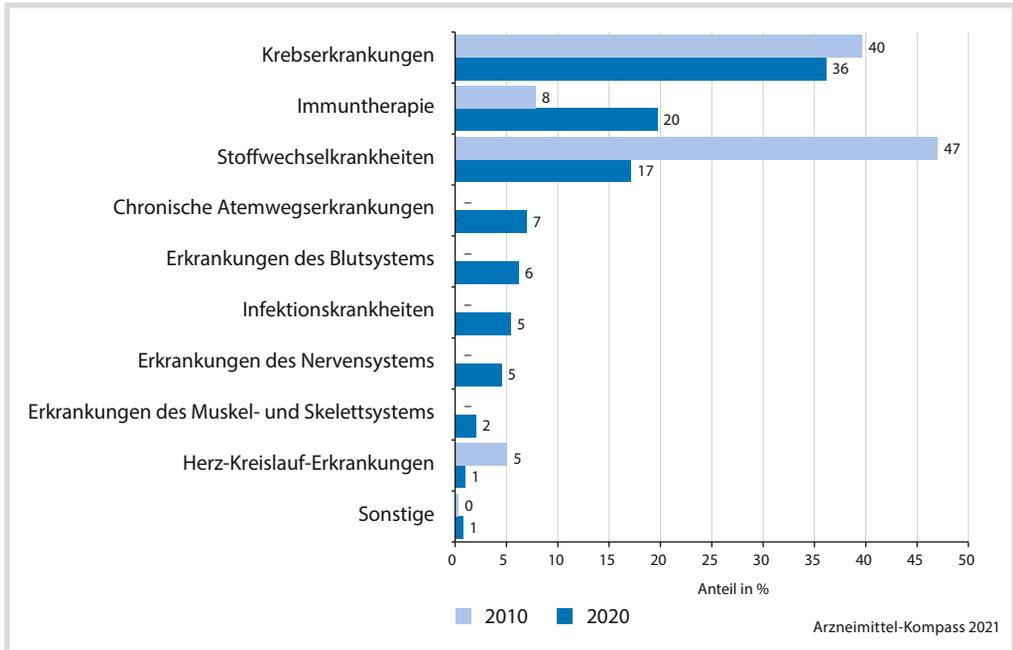
Wirkstoffe an allen Verordnungen) zwar immer noch auf einem sehr niedrigen Niveau befindet – alle Hochpreiser decken 2020 lediglich 1,1 % der Versorgung nach Verordnungen ab – die Umsatzanteile (Umsatzanteil dieser Arzneimittel am Gesamtumsatz) steigen auf der anderen Seite aber deutlich an. So entfallen auf die hochpreisigen Arzneimittel, die 1.000 € und mehr kosten, 2020 bereits 43 % des Gesamt-Bruttoumsatzes, während es 2010 noch 17 % waren. 2020 entspricht das einem Umsatz von 20,9 Mrd. €, der hauptsächlich, aber nicht ausschließlich, durch Präparate des Patentmarktes gekennzeichnet ist. Mehr als drei Viertel entfallen auf patentgeschützte Arzneimittel, der Rest entfällt zum größten Teil auf den biosimilarfähigen Markt, in dem trotz des Preiswettbewerbs immer noch hohe Preise an der Tagesordnung sind.

Eine ähnlich starke Dynamik wird auch bei den Umsatzanteilen der beiden anderen Gruppen deutlich. Von 1 % im Jahr 2010 wuchs der Umsatzanteil der „Hochpreiser“ zu 5.000 € und mehr um fast das Achtfache auf 8 % im Jahr 2020. Absolut ist damit der Umsatz in dieser Preiskategorie von 0,32 Mrd. € auf 3,85 Mrd. € angestiegen. Versorgungsseitig ist der Anteil von 0,007 % auf 0,078 % im betrachteten Zeitraum gestiegen.

Dabei finden sich nicht alle Arzneimittel mit einem Packungspreis von 5.000 € oder mehr im Bereich der Krebserkrankungen, wie man angesichts der Präsenz der Onkologika in der Hochpreisdiskussion und der starken Umsatzentwicklung (siehe ► Kap. 6, Ludwig und Vokinger) annehmen könnte. Der Umsatzanteil dieser Gruppe an allen Hochpreisumsätzen umfasst zwar auch 2020 immer noch 36 % und bleibt damit über die letzten elf Jahre relativ konstant (■ Abb. 5.3). Allerdings verteilen sich die weiteren Umsätze 2020 auf viel mehr Indikationsgruppen als noch 2010. Auch wenn die Anteile der hinzugekommenen Indikationsgruppen nicht besonders hoch sind und alle unter einem Anteil von 10 % liegen,

entfalten sie trotzdem eine Wirkung: Wenn Hochpreisigkeit Einzug in immer mehr Indikationsgruppen (aktuell sind es 9 von 18) hält, beeinflusst sie nicht nur die aktuellen, sondern durch den Effekt der so gesetzten Preisanker auch die zukünftigen Therapiepreise, da sich die Arzneimittelpreise auch an den Preisen der existierenden Vergleichstherapien orientieren. Das bekannteste Beispiel ist hier sicherlich Zolgensma®, bei dem der stolze Preis von 1,9 Mio. € pro Heilung versprechender Einmaltherapie mit dem Preis einer zehnjährigen Therapie mit dem – ebenfalls sehr hochpreisigen – Konkurrenzprodukt Spinraza® begründet wird (Kerpel-Fronius et al. 2020). Aber auch auf anderen Gebieten wie der Enzyersatztherapie und der Multiplen Sklerose dreht sich die Preisspirale in den letzten Jahren besonders schnell.

Einen positiven Trend verzeichnen wohl auch die Kosten für die Entwicklung neuer Arzneimittelwirkstoffe, wie eine aktuelle Metaanalyse zeigt, die auf 22 Studien basiert (Schlander et al. 2021). Statt eines Wertes geben die Autor:innen einen Korridor für Entwicklungskosten zwischen 161 Mio. und 4,54 Mrd. Dollar an, da die Studien durch große Heterogenität gekennzeichnet seien. Es wird zum einen deutlich, dass es wohl keine eindeutige Definition für Entwicklungskosten gibt und Einflussfaktoren unterschiedlich berücksichtigt werden. Zum anderen mangle es einigen Studien wohl an Datentransparenz, was die Replizierbarkeit und Überprüfbarkeit der Untersuchungen erschwere. Dies sei vor allen Dingen bei den viel zitierten Studien (wie bspw. DiMasi et al. 1991, 2003, 2016) der Fall, die durch eine Nähe zur pharmazeutischen Industrie gekennzeichnet seien und eher höhere Entwicklungskosten auswiesen (Schlander et al. 2021). Seriöse und nachvollziehbare Abschätzungen der F & E-Kosten, die auf transparenten Daten basieren, sollten in jedem Fall aber auch eine Information über den Anteil der öffentlichen Finanzierung beinhalten.



▣ **Abb. 5.3** Umsätze der Präparate mit Packungspreisen von 5.000 € und mehr nach Indikationsgruppen 2010 und 2020 (Quelle: GKV-Arzneimittelindex)

5.4 Arzneimittelausgaben und Zusatzentgelte für neue Arzneimittel im Krankenhaus

Während einerseits eine starke Dynamik bei der Entwicklung der Preise, insbesondere für neue Arzneimittel (▣ Abb. 5.1), zu sehen ist, vollzieht sich das Umsatzwachstum des Arzneimittelmarktes insgesamt vergleichsweise moderat (▣ Abb. 5.2). Vor diesem Hintergrund fällt die Bewertung der Situation durch die Akteur:innen unterschiedlich aus: Einerseits herrscht die Sorge um die Bezahlbarkeit der Gesundheitsversorgung auch mit Arzneimitteln. Andererseits wird die Entwicklung der Arzneimittelausgaben von Seiten der pharmazeutischen Industrie als unauffällig beschrieben, gerade wenn der konstant hohe Anteil der ambulanten Arzneimittelausgaben an allen Gesundheitsausgaben als Indikator gewählt

wird (siehe ► Kap. 14, Steutel; Cassel und Ulrich 2020).

Dass diese Argumentation und die Fokussierung auf ambulante Arzneimittelumsätze in Bezug auf die Umsatzwirkung neuer Arzneimittel vor dem Hintergrund der rasanten Entwicklungen bei den neuen Arzneimitteltherapien etwas zu kurz greift, soll hier exemplarisch skizziert werden. Unter den neuen Markteinführungen befinden sich zunehmend Arzneimittel, die aufgrund ihrer Komplexität nur in speziellen Zentren und/oder ausschließlich im Krankenhaus angewendet werden, wie beispielsweise bestimmte Zell- und Gentherapien oder Arzneimittel für neuartige Therapien (sogenannte ATMPs). Wenn diese komplexen Arzneimittel im Krankenhaus angewendet werden, fallen die Ausgaben auch nur dort an und bleiben bei der Betrachtung der (ambulanten) Arzneimittelausgaben unberücksichtigt. Der Gesetzgeber hat hier bereits im Jahr 2017 reagiert, indem das GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVSG) diese

Anwendungen berücksichtigt und die Geltung des zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und dem GKV-Spitzenverband ausgehandelten Erstattungsbetrages auf den stationären Sektor ausweitet (siehe ► Kap. 17, Erdmann et al.). Auch die Umsatzschwelle von 50 Mio. € pro Jahr, die zu einer vollen Nutzenbewertung von Orphan Drugs führt, wurde gemäß dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) 2019 auf die stationären Umsätze erweitert.

Im stationären Setting wird der Einsatz von Arzneimitteln jedoch unterschiedlich abgerechnet. Zunächst werden aufgrund der Fallpauschalen keine separaten Arzneimittelausgaben wie im ambulanten Bereich erfasst; mit der Fallpauschale ist im Regelfall auch der Einsatz von Arzneimitteln abgegolten. Damit ist eine gezielte Auswertung der verschiedenen Kosten einzelner Positionen im Bereich der Apparatedizin oder Arzneimittel kaum möglich. Ausnahmen bilden allerdings die sogenannten Zusatzentgelte, welche beispielsweise für teure Arzneimittel und aufwendige Prozeduren zusätzlich zu der Fallpauschale vergütet werden. Dabei ist zu unterscheiden zwischen bewerteten Zusatzentgelten, die nach einem bundesweit einheitlich kalkulierten Preis vergütet werden, und hausindividuellen Zusatzentgelten, für die auf Einzelhausebene aufgrund einer unzureichenden Datenbasis für eine bundesweite Preiskalkulation Entgelte gemäß § 6 Abs. 2 KHEntgG oder § 6 Abs. 2a KHEntgG vereinbart werden müssen. Bei den hausindividuellen Zusatzentgelten handelt es sich meist um seltene, neuartige und/oder kostenintensive Therapien. In Ermangelung von GKV-bezogenen Ausgaben werden für diesen Beitrag die Ausgaben für AOK-Versicherte für hausindividuell vereinbarte Zusatzentgelte der Krankenhäuser⁵, die in Zusammenhang mit Arzneimitteln stehen, genutzt. Auf Basis der AOK-Arzneimittelumsätze in der ambulanten

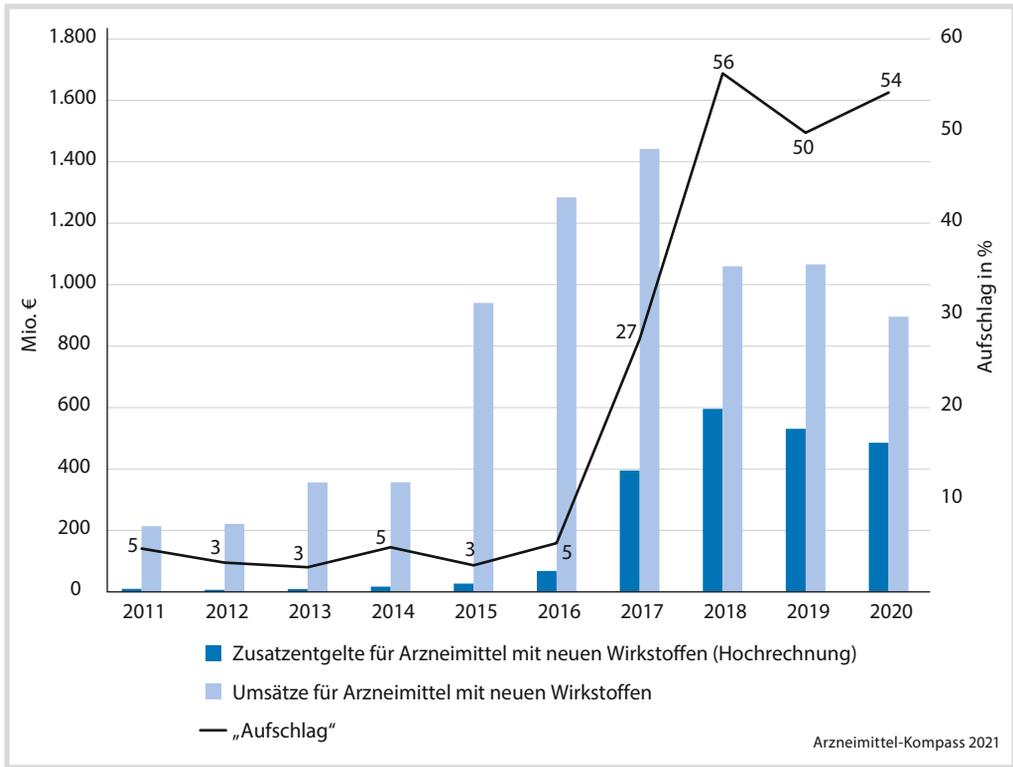
und stationären Versorgung werden die Umsätze der GKV abgeschätzt.

Damit diese Ergebnisse vor dem Hintergrund der „Hochpreisigkeit“ interpretiert werden können, wird der Warenkorb für die ambulanten und stationären Arzneimittelumsätze auf hochpreisige Arzneimittel eingegrenzt. Dabei wird ausschließlich auf Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen fokussiert, die in den letzten drei Jahren zugelassen wurden. Im Jahr 2015 beispielsweise werden alle neuen Wirkstoffe betrachtet, die seit 2013 auf den Markt gekommen sind. Damit die ambulanten und stationären Warenkörbe vergleichbar sind, werden zudem nur die neuen Arzneimittel auch in den ambulanten Arzneimittelumsätzen betrachtet, für die Zusatzentgelte individuell vereinbart wurden.

Seit 2011 haben sich die hausindividuellen Zusatzentgelte, für die in den Entgeltschlüsseln ein Hinweis auf die Gabe oder Anwendung der Wirkstoffe des Warenkorbs gefunden werden konnte, kontinuierlich und seit 2016 sehr stark erhöht (► Abb. 5.4). Der leichte Rückgang im Jahr 2020 ist damit zu erklären, dass der Wirkstoff Nusinersen (Spinraza®) nach drei Jahren im Markt nicht mehr als „neu“ galt und somit für 2020 aus dieser Betrachtung herausfiel. Setzt man diese abgerechneten hausindividuellen Zusatzentgelte für die stationäre Versorgung mit neuen Arzneimitteln ins Verhältnis zu den ambulanten Umsätzen für diese neuen Arzneimittel, so zeigt sich seit 2016 auch ein starker Anstieg dieses Verhältnisses. Vor zehn Jahren lag ein „Aufschlag“ auf die ambulanten Arzneimittelumsätze, um die gesamten Arzneimittelumsätze für die neuen Arzneimittel abzuschätzen, bei weniger als 10 %. 2020 liegt dieser „Aufschlag“ auf die ambulanten Arzneimittelumsätze bereits bei über 50 %.

Wird dieses auf den Arzneimittelausgaben (hausindividuelle Zusatzentgelte und ambulante Umsätze) der AOK-Versicherten basierende Verhältnis für die GKV-Arzneimittelkosten des gleichen Warenkorbes übertragen, zeigt sich: Die ambulanten GKV-Arzneimittelumsätze für die neuen Arzneimittel,

5 Siehe Leclerque und Mostert (2021) für eine Beschreibung der Leistungsentwicklung im Zusatzentgelte-Bereich.



■ **Abb. 5.4** Gemeinsame Betrachtung der hochgerechneten Zusatzentgelte (stationär) und der Arzneimittelumsätze (ambulant) neuer Arzneimittel (Quelle: GKV-Arzneimittelindex)

die auch im Rahmen von hausindividuellen Zusatzentgelten im Krankenhaus abgerechnet werden, betragen 2019 in Summe 1,1 Mrd. €. Es kann davon ausgegangen werden, dass sich die GKV-Ausgaben unter Einbeziehung der abgerechneten hausindividuellen Zusatzentgelte auf 1,6 Mrd. € erhöhen würden.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass es sich bei dieser Summe nur um Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen handelt, welche über die hausindividuellen Zusatzentgelte abgerechnet wurden. Andere hochpreisige Arzneimittel des Patentmarktes, die im ambulanten Markt nicht zum Einsatz kommen, sowie Arzneimittel, die nicht über hausindividuelle Zusatzentgelte abgerechnet werden, sondern mittlerweile in die bundesweite Kalkulation oder bepreiste Zusatzentgelte übergegangen sind und damit über Fallpauschalen

abgerechnet werden, fehlen in dieser Betrachtung.

Es zeigt sich somit die Notwendigkeit, bei der Betrachtung der Arzneimittelausgaben für neue Wirkstoffe auch die stationäre Versorgung mit zu berücksichtigen. Mit weiteren Zulassungen von ATMPs und Gentherapien, die in den nächsten Jahren erwartet werden (Haas et al. 2019), sollte bei der Ermittlung der Arzneimittelkosten der Ort der Therapien – ob Arztpraxis oder Krankenhaus – keine Rolle spielen. Eine integrierte Betrachtung der Kosten in der ambulanten und stationären Versorgung scheint daher notwendig zu sein. Entsprechende Instrumentarien, die in der digitalen Zeit mehr Transparenz über die Arzneimittelkosten in der stationären Versorgung möglich machen, sind aufwandsarm aufzubauen. Die Abrechnungsdaten der Kran-

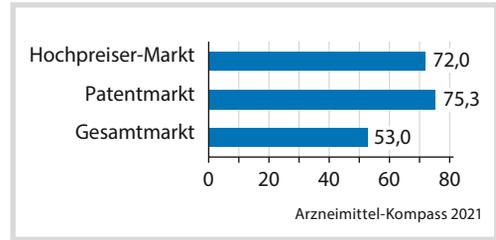
kenhäuser müssten dafür um die digital vorliegenden Arzneimittelverordnungen und -kosten ergänzt werden. Die Preise, die im stationären Bereich meist bilateral zwischen Hersteller und Krankenhäusern oder deren Einkaufsgemeinschaften vereinbart werden, sind zudem vertraulich. In diesem gänzlich intransparenten Gefüge fehlt derzeit die Möglichkeit, reale und abgerechnete Preise abzugleichen.

5.5 Hochpreisigkeit und EBIT-Margen

Im Zusammenhang mit der Hochpreisigkeit von Arzneimitteln werden auch immer wieder die großen Gewinne der Pharmaindustrie thematisiert, die sie unter anderem durch ihre Marktmacht mit neuen, patentgeschützten Arzneimitteln erzielen kann (Morgan et al. 2020).

Die Gewinnmargen (EBIT-Margen), die von der Unternehmensberatung Ernst & Young jährlich für die weltweit Top 21-Pharmaunternehmen veröffentlicht werden, lagen im Jahr 2020 durchschnittlich bei 25,7 % (EY 2021). Dies ist zunächst Ausweis einer extrem profitablen Branche, denn selbst die Informationstechnologie mit einer durchschnittlichen EBIT-Marge von 18,8 % (EY 2019) liegt deutlich darunter. In Deutschland erwirtschafteten diese Top 21-Unternehmen 2020 bereits mehr als die Hälfte der GKV-Nettokosten und sicherten damit rund 26 % der GKV-Versorgung (vgl. ► Kap. 16, Telschow et al.).

Doch womit erzielen diese Top 21-Pharmaunternehmen ihre Umsätze in Deutschland? Sind es tatsächlich hauptsächlich patentgeschützte bzw. hochpreisige Arzneimittel? Während die Top 21-Pharmaunternehmen rund 53 % der gesamten Nettokosten im Gesamtmarkt auf sich vereinen, ist ihre Umsatzrelevanz (nach Nettokosten) im Bereich der patentgeschützten Arzneimittel und Hochpreis-Arzneimittel noch deutlich höher: Diese Pharmaunternehmen decken in Deutschland bei den Hochpreiskern (Arzneimittel mit ei-

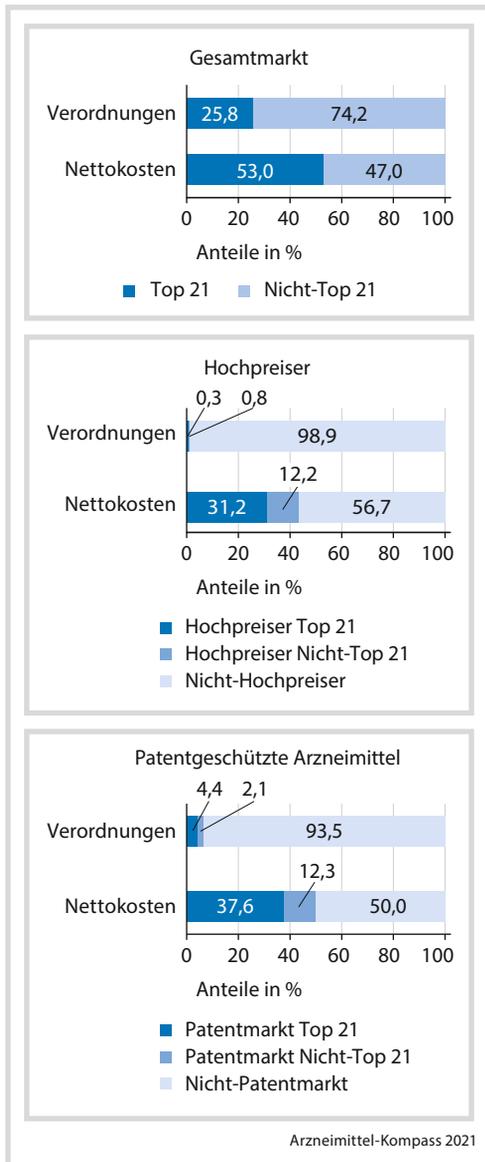


■ **Abb. 5.5** Nettokostenanteil der weltweit Top 21-Pharmaunternehmen im Gesamtmarkt und in ausgewählten Marktsegmenten 2020 (Quelle: GKV-Arzneimittelindex)

nem mittleren Preis von mindestens 1.000 €) mit Nettokosten von 20,0 Mrd. € 2020 einen Anteil von 72,0 % ab – anteilig an allen Nettokosten patentgeschützter Arzneimittel von 23,1 Mrd. € sogar 75,3 % (■ Abb. 5.5).

In ■ Abb. 5.6 werden die Umsatz- und Versorgungsanteile der Top 21 und allen anderen Unternehmen in den interessierenden Teilmärkten gegenübergestellt und ins Verhältnis zum Gesamtmarkt gesetzt. Hier zeigt sich, dass 31,2 % der Nettokosten des Gesamtmarktes auf Hochpreis-Arzneimittel der Top 21 entfallen; bei patentgeschützten Arzneimitteln sind es sogar 37,6 %. Verordnungsseitig sind diese Marktsegmente mit einem Anteil von 0,8 % bei Hochpreiskern oder 4,4 % mit patentgeschützten Arzneimitteln jedoch eher irrelevant.

Es deutet sich an, dass die hohen Gewinne der Top 21-Pharmaunternehmen insbesondere im Patentmarkt und mit hochpreisigen Arzneimitteln erzielt werden; diese kommen jedoch nur einer vergleichsweise kleinen Gruppe von Arzneimittelpatient:innen zugute, was die geringe Versorgungsabdeckung deutlich macht. Die Fokussierung der pharmazeutischen Industrie insbesondere auf Patent- oder Hochpreis-Arzneimittel mit hohen Umsatzanteilen trotz einer geringen Versorgungsabdeckung wird ermöglicht, da patentgeschützte Arzneimittel allenfalls einem begrenzten Wettbewerb ausgesetzt sind und die Preise von den pharmazeutischen Unternehmen weitestgehend frei gestaltet werden können. Die kaum gebremste Preisdynamik bei Patentarzneimit-



■ **Abb. 5.6** Top 21-Pharmaunternehmen mit ihren Nettokostenanteilen und Verordnungsanteilen im Gesamtmarkt und in ausgewählten Marktsegmenten 2020 (Quelle: GKV-Arzneimittelindex)

teln, die auf immer mehr Indikationsgebiete übergreift, kann durchaus Besorgnis um die zukünftige Finanzierbarkeit der Arzneimittelversorgung hervorrufen. Es erscheint zwingend notwendig, dass ein Ausgleich zwischen

den Gewinnerzielungsabsichten der Unternehmen und der nachhaltigen Finanzierbarkeit der Versorgung in Deutschland, Europa und der Welt gefunden werden muss. Nur so kann auch zukünftig der Zugang zu und die Finanzierung von neuen Arzneimitteln sichergestellt werden.

5.6 Zusammenfassung und Fazit

Die Preisentwicklung in der ambulanten Versorgung ist rasant. Gründe sind in den hohen Werten, die sich aus strukturellen Effekten ergeben, zu suchen, die dokumentieren, dass immer teurere Arzneimittel in der Therapie eingesetzt werden. Würde nur die Verordnungsumlenkung auf andere, meist hochpreisigere Arzneimittel berücksichtigt werden, so wäre der Arzneimittelumsatz 2020 um 8,2 % gestiegen. Nur die rückläufigen Arzneimittelmengen und auch die sinkenden Preise im generischen Arzneimittelsegment und für erstmals verhandelte Erstattungsbeträge führten dazu, dass sich die Arzneimittelumsätze 2020 insgesamt nur um 4,9 % erhöht haben. Hochpreisige Arzneimittel, die 1.000 € und mehr kosten, machen mittlerweile rund 43 % des gesamten ambulanten Umsatzes aus und haben Einzug in eine Vielzahl von Indikationsgruppen gehalten. Es ist zu vermuten, dass sich diese hohen Preise auf das Preisniveau zukünftiger Therapien in diesen Anwendungsgebieten als Preisanker auswirken werden.

Aber neben der ambulanten Versorgung sollte auch die stationäre Versorgung nicht aus dem Blick geraten. Gerade die Anwendung von neuen, komplexen und hochpreisigen Arzneimitteln erfolgt meist in dafür spezialisierten Krankenhäusern und bleibt zumeist bei der Ermittlung der Arzneimittelausgaben außen vor. Zunehmend gewichtigere Ausgabenposten dürfen jedoch bei der Diskussion über steigende Preise und Kosten nicht vernachlässigt werden. Gerade bei den Fragen rund um die Versorgung mit und Finanzierung von hochpreisigen Arzneimitteln sollten die Kran-

kenhäuser den gesetzlichen Krankenkassen mehr Transparenz ermöglichen und die realen Arzneimittelkosten systematisch getrennt und vollständig mit ausweisen.

Die weltweit gewinnstärksten Pharmakonzerne haben ihre Geschäftsfelder insbesondere auf patentgeschützte und hochpreisige Arzneimittel konzentriert. Hier nutzen somit Konzerne die Möglichkeit, mit hohen Arzneimittelpreisen auch hohe Gewinne zu erzielen.

Literatur

- Bausch J (2016) Innovations- und Kostenexplosion. KVV Aktuell 2016:22–25
- Cassel D, Ulrich V (2020) Neue Arzneimittel im Visier der Kostendämpfung – Mythen und Fakten zur Ausgabenentwicklung in der GKV-Arzneimittelversorgung. *RPG Recht Polit Im Gesundheitswes* 26(1):13–27
- Deutsche Apothekerzeitung (2016) Herausforderung Hochpreiser. <https://www.deutsche-apothekerzeitung.de/daz-az/2016/az-6-2016/herausforderung-hochpreiser>. Zugegriffen: 20. Juli 2021
- DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG, Lasagna L (1991) Cost of innovation in the pharmaceutical industry. *J Health Econ* 10(2):107–142
- DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW (2016) Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *J Health Econ* 47(1):20–33
- DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG (2003) The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ* 22(2):151–185
- EY (2019) Top 500 F&E: Wer investiert am meisten in Innovationen? https://assets.ey.com/content/dam/ey-sites/ey-com/de_de/news/2019/07/ey-top-500-fe-unternehmen-der-welt-2019.pdf?download. Zugegriffen: 5. Juli 2021
- EY (2021) Die größten Pharmafirmen weltweit. Analyse der wichtigsten Finanzkennzahlen der Geschäftsjahre 2018, 2019 und 2020. https://assets.ey.com/content/dam/ey-sites/ey-com/de_de/news/2021/06/ey-pharma-bilanzen-2021.pdf?download. Zugegriffen: 5. Juli 2021
- Glaeske G (2016) Zwischen Kosteneffektivität und „Mondpreisen“ – Zur Preisdiskussion auf dem Pharmamarkt. *Implicon Plus* 06:1–11
- Greiner W, Witte J, Gensorowsky D et al (2020) AMNOG-Report 2020. 10 Jahre AMNOG – Rückblick und Ausblick. *Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung*, Bd. 32
- Haas A, Tebinka-Olbrich A, Zentner A et al (2019) Ergebnisse des AMNOG-Erstattungsbetragsverfahrens. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD et al (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report 2019*. Springer, Berlin
- Kerpel-Fronius S, Baroutsou V, Becker S et al (2020) Development and use of gene therapy orphan drugs – ethical needs for a broader cooperation between the pharmaceutical industry and society. *Front Med* 7:1016
- Korzilius H (2017) Hohe Preise gefährden die Versorgung. *Dtsch Arztebl* 113:49
- Leclerque G, Mostert C (2021) Die Krankenhausbudgets 2018 und 2019 im Vergleich. *Krankenhaus-Report 2021*. Springer, Berlin
- Lohmüller J, Schröder M, Telschow C (2019) Der GKV-Arzneimittelmarkt 2018: Trends und Marktsegmente. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report 2019*. Springer, Berlin Heidelberg, S 249–299
- Morgan SG, Bathula HS, Moon S (2020) Pricing of pharmaceuticals is becoming a major challenge for health systems. *BMJ* 368:1–4
- Mühlbauer B (2017) Mondpreise – oder was? *Arzneiverordn Prax* 44:56–57
- Richard S (2016) Neue Regeln im Pillenpoker. *Gesundh Ges* 16(3):32–37
- Sanger-Katz M (2014) \$1,000 Hepatitis Pill Shows Why Fixing Health Costs Is So Hard. *The New York Times*, 02.08.2014. <https://www.nytimes.com/2014/08/03/upshot/is-a-1000-pill-really-too-much.html>. Zugegriffen: 8. Aug. 2021
- Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T et al (2018) S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion“ AWMF-Register-Nr.: 021/012; *Z Gastroenterol* 2018; 56: 756–838. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-012l_S3_Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_2018-07.pdf. Zugegriffen: 19. Juli 2021
- Schlender M, Hernandez-Villafuerte K, Cheng CY, Mestre-Ferrandiz J, Baumann M (2021) How Much Does It Cost to Research and Develop a New Drug? A Systematic Review and Assessment. *PharmacoEconomics*, 1–27
- WIdO (2021) Methodische Erläuterungen und ergänzendes Material zur Arzneimittelmarktanalyse. <https://wido.de/forschung-projekte/arzneimittel/methoden/>

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Kapitel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.





Hochpreisigkeit bei Onkologika

Wolf-Dieter Ludwig und Kerstin Noëlle Vokinger

Inhaltsverzeichnis

- 6.1 Fortschritte in der Grundlagenforschung
bei Krebserkrankungen – 80
- 6.2 Deutliche Zunahme der Nettokosten von Onkologika
seit 2014 – 81
- 6.3 Preisentwicklung bei Onkologika und Gründe
für hohe Preise – 84
- 6.4 Was wissen wir zum Zeitpunkt der Zulassung
neuer teurer Onkologika über Wirksamkeit
und Sicherheit? – 86
- 6.5 Relation zwischen Kosten und Nutzen
von Onkologika – 89
- 6.6 Fazit – 90

- Literatur – 90

■ Zusammenfassung

Onkologika sind seit mehreren Jahren die umsatzstärkste Arzneimittelgruppe in Deutschland. Während 2014 unter den 30 umsatzstärksten patentgeschützten Arzneimitteln nur drei Onkologika mit Nettokosten zwischen 184 Mio. € und 259 Mio. € je Arzneimittel waren, befinden sich unter den führenden 20 Arzneimitteln nach Nettokosten im Jahr 2020 bereits neun Onkologika. Sie sind deshalb inzwischen die mit weitem Abstand umsatzstärkste Arzneimittelgruppe mit 9,5 Mrd. € Nettokosten insgesamt. Verantwortlich hierfür sind die sehr hohen Preise, die heute von pharmazeutischen Unternehmen (pU) für neuartige Wirkstoffe zur Behandlung hämatologischer Neoplasien und solider Tumore (z. B. Proteinkinaseinhibitoren und monoklonale Antikörper) verlangt werden. Im Zusammenhang mit der Auswertung von Verordnungen ist zu berücksichtigen, dass für GKV-Patient:innen 2020 insgesamt nur 8,1 Mio. Verordnungen von Onkologika erfolgten, die nur 1,2 % aller verordneten Arzneimittel des GKV-Arzneimittelmarktes ausmachten. Anhand aktueller Untersuchungen konnte inzwischen gezeigt werden, dass die Kosten für Forschung & Entwicklung (F & E) neuer Wirkstoffe, die von pU häufig als Begründung für die sehr hohen Preise der Onkologika genannt wurden, deutlich niedriger liegen als früher behauptet (im Median circa 548 Mio. €), so dass Onkologika heute sehr hohe Erträge generieren, die die Kosten für F & E deutlich übersteigen. Darüber hinaus belegen sowohl aktuelle Studien aus den USA und Europa als auch die Ergebnisse der seit 2011 in Deutschland durchgeführten frühen Nutzenbewertung von Onkologika, dass ein Zusammenhang zwischen deren klinischem Nutzen und den Behandlungskosten meist nicht besteht.

6.1 Fortschritte in der Grundlagenforschung bei Krebserkrankungen

Wissenschaftliche Fortschritte auf dem Gebiet der Grundlagenforschung – vor allem in den beiden letzten Jahrzehnten – waren Voraussetzung für ein besseres Verständnis der (molekular-)genetischen Heterogenität von soliden Tumoren sowie von hämatologischen Neoplasien und ermöglichten die Einteilung von morphologisch bzw. histologisch homogen erscheinenden Krebserkrankungen in klinisch relevante Subgruppen (Vogelstein et al. 2013). Diese Erkenntnisse waren Voraussetzung für die Entwicklung neuer Wirkstoffe, die sich gezielter gegen die pathogenetisch relevanten molekularen Mechanismen der Tumorentstehung und des Tumorwachstums richteten (Hanahan 2014) und gleichzeitig eine neue Ära in der medikamentösen Behandlung von Tumorerkrankungen einleiteten (Dobbelstein und Moll 2014). Hierzu zählen neben neuartigen Hormonantagonisten vor allem Proteinkinaseinhibitoren, die charakteristische, das Tumorwachstum beeinflussende Merkmale (z. B. Onkoproteine, resultierend aus Mutationen oder Überexpression) ausschalten sollen, sowie monoklonale Antikörper, die heute teilweise als Antikörper-Wirkstoff-Konjugate in Kombination mit zytotoxischen Wirkstoffen eingesetzt werden (Thomas et al. 2016).

Darüber hinaus stehen inzwischen verschiedene Immuntherapien zur Verfügung, wie beispielweise monoklonale Antikörper, bispezifische T-Zell-aktivierende Antikörper (z. B. Blinatumomab) (Kantarjian et al. 2017) und als erste Vertreter neuartiger Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen), die in klinischen Studien bei einigen hämatologischen Neoplasien und inzwischen auch bei soliden Tumoren erfolgreich eingesetzt werden (June und Sadelain 2018). Eine wichtige Voraussetzung für den Einsatz dieser Immuntherapien in der Onkologie waren

große Fortschritte im Verständnis der Funktion tumorreaktiver T-Lymphozyten und der klinische Nachweis von Tumorrückbildungen, vor allem solider Tumore, durch Checkpoint-Inhibitoren. Als deren Zielstrukturen werden derzeit vor allem das „cytotoxic T-lymphocyte antigen 4“ (CTLA-4), der „Programmed (Cell) Death“-1 (PD-1)-Rezeptor und PD-Ligand 1 (PD-L1) therapeutisch genutzt (Marin-Acevedo et al. 2018). Diese neuartigen Immuntherapien haben teilweise jedoch auch schwere Nebenwirkungen, die vor allem durch die nicht gegen Tumorzellen, sondern gegen körpereigene Strukturen gerichtete Aktivierung des Immunsystems erklärt werden (Baraibar et al. 2019). Durch die Kombination von Wirkstoffen mit unterschiedlichen Angriffspunkten (z. B. Zytostatika plus monoklonale Antikörper oder Proteinkinaseinhibitoren; Checkpoint- plus Proteinkinaseinhibitoren) sollen synergistische antineoplastische Wirkungen erzielt, Resistenzentwicklungen verzögert und unerwünschte zytotoxische Wirkungen reduziert werden (Marin-Acevedo et al. 2018).

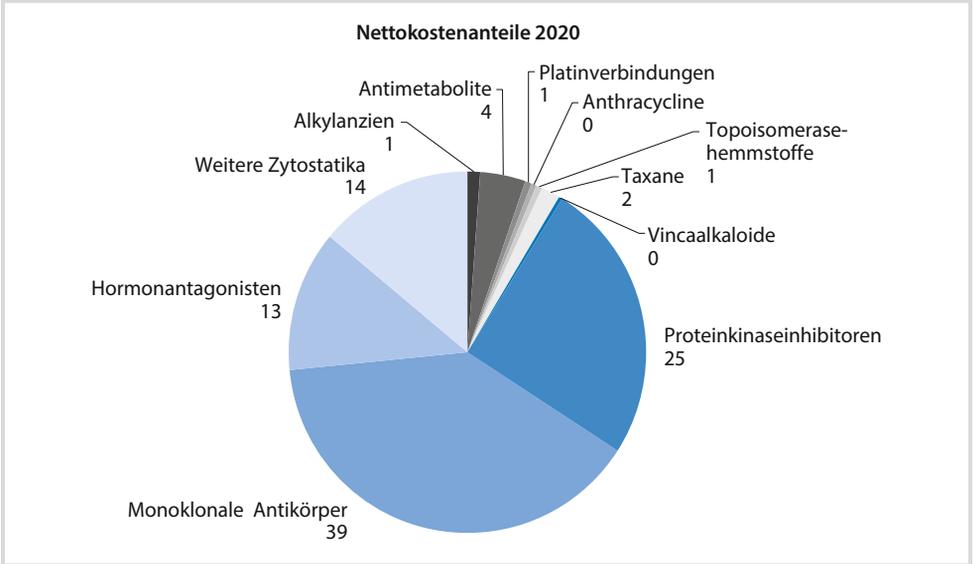
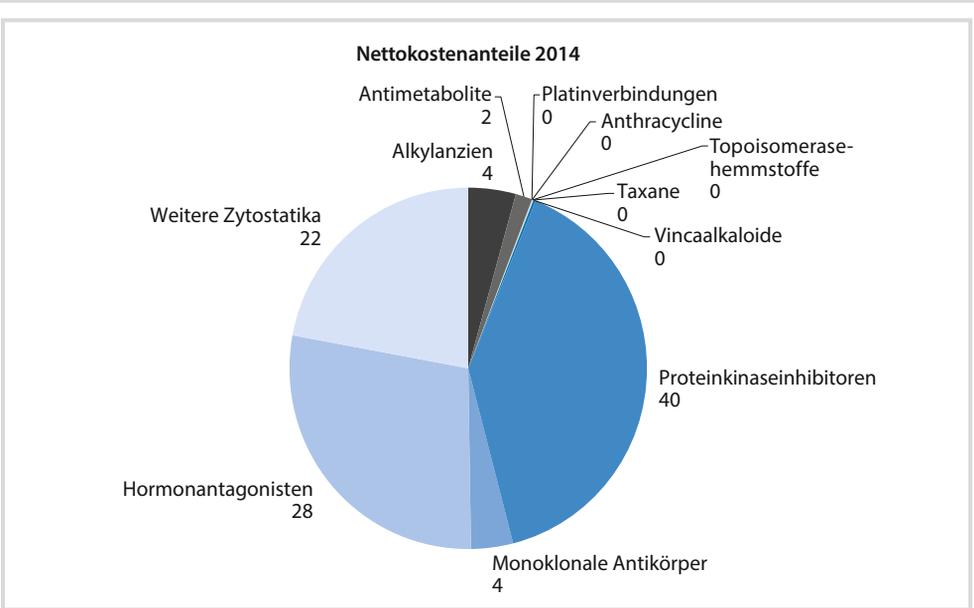
Die Entwicklung einer Vielzahl neuer „zielgerichteter“ Wirkstoffe sowie die Identifizierung von prädiktiven Biomarkern (Lyman und Moses 2016), die das Ansprechen individueller Patient:innen auf spezielle Wirkstoffe vorhersagen, haben dazu beigetragen, dass die Onkologie heute eine Vorreiterrolle in der Präzisionsmedizin einnimmt (Tannock und Hickman 2016; Ludwig 2019a). Zudem hat die Entwicklung zahlreicher neuer Arzneimittel mit andersgearteten Wirkprinzipien als klassische Zytostatika dazu geführt, dass Onkologika seit mehreren Jahren die größte, aber auch mit Abstand umsatzstärkste Arzneimittelgruppe sowohl in Europa als auch in den USA unter den jährlichen Neuzulassungen bilden (Schwabe und Ludwig 2020; IQVIA 2021; Mullard 2021). Unter den 32 neuen, von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Jahr 2020 zugelassenen Arzneimitteln sind die Onkologika mit zwölf neuen Wirkstoffen vertreten, darunter sieben Orphan-Arzneimittel (European Medicines Agency

2021). Unter den neuen Onkologika war 2020 kein klassisches Zytostatikum mehr, jedoch verschiedene Proteinkinaseinhibitoren, monoklonale Antikörper und eine CAR-T Zelltherapie.

6.2 Deutliche Zunahme der Nettokosten von Onkologika seit 2014

Die deutliche Zunahme der Onkologika seit 2014 sowohl unter den Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen als auch bei den umsatzstärksten patentgeschützten Arzneimitteln veranschaulicht der Vergleich der Ergebnisse im Arzneiverordnungs-Report 2015 (Schwabe 2015) mit denen im Arzneiverordnungs-Report 2020 (Schwabe und Ludwig 2020). Im Jahr 2014 befanden sich unter den 30 Arzneimitteln mit den höchsten Nettokosten drei Onkologika (mit Nettokosten in Höhe von 259,3 Mio. € für Imatinib, 238,6 Mio. € für Abirateron und 184,6 Mio. € für Lenalidomid). Die meisten Verordnungen unter den Onkologika nach mittlerer Tagesdosis (Defined Daily Dose, DDD) – ohne Berücksichtigung der Hormonantagonisten – erzielten 2014 mit deutlichem Abstand die Antimetabolite (21,5 Mio. DDD) vor monoklonalen Antikörpern (10,6 Mio. DDD) und Proteinkinaseinhibitoren (6,2 Mio. DDD). Demgegenüber waren 2019 die meisten Verordnungen für Hormonantagonisten (162 Mio. DDD) vor den Antimetaboliten (20,2 Mio. DDD), den monoklonalen Antikörpern (19,3 Mio. DDD) und den Proteinkinaseinhibitoren (15,0 Mio. DDD) zu verzeichnen (GKV-Arzneimittelindex 2021).

Die Veränderungen im Prozentsatz der Nettokostenanteile zwischen 2014 und 2020 (starke Zunahme bei den monoklonalen Antikörpern sowie Abnahme bei den Zytostatika, Hormonantagonisten und Proteinkinaseinhibitoren) verdeutlicht  Abb. 6.1 (GKV-Arzneimittelindex 2021). Die Nettokosten für Proteinkinaseinhibitoren (2,4 Mio. €) bzw. mono-



Arzneimittel-Kompass 2021

Abb. 6.1 Nettokostenanteile definierter Wirkstoffgruppen in % innerhalb der Onkologika in den Jahren 2014 und 2020

klonale Antikörper (3,7 Mio. €) verzeichnen Anstiege um 13,0 % bzw. 15,7 % gegenüber 2019.

Auch 2020 liegen Onkologika mit weitem Abstand an erster Stelle der umsatzstärksten Arzneimittelgruppen mit 9.457 Mio. € Nettokosten. Unter den nach Nettokosten führenden 20 Arzneimitteln befinden sich neun Onkologika (Abirateron, Bevacizumab, Daratumumab, Enzalutamid, Ibrutinib, Lenalidomid, Nivolumab, Pembrolizumab, Ruxolitinib).¹

Bei der Interpretation der Verordnungsdaten ist zu berücksichtigen, dass für GKV-Patient:innen 2020 insgesamt lediglich 8,1 Mio. Verordnungen für Onkologika ausgestellt wurden. Das entspricht einem Anteil von nur 1,2 % aller verordneten Arzneimittel des GKV-Arzneimittelmarktes. Die Nettokosten in Höhe von 9.457 Mio. € liegen bei einem Umsatzanteil von 20,5 % und somit deutlich höher als bspw. die Nettokosten der Immunsuppressiva (5.711 Mio. €), Antithrombotika (2.829 Mio. €) und Antidiabetika (2.794 Mio. €).

Insgesamt wurden im Jahr 2020 31 neue Wirkstoffe in Deutschland auf den Markt gebracht, darunter zehn Arzneimittel für die Be-

handlung solider Tumore und hämatologischer Neoplasien. Darüber hinaus gab es für sechs bereits zugelassene Onkologika Indikationserweiterungen, neue Kombinationen bzw. neue galenische Zubereitungen (Verband Forschender Arzneimittelhersteller 2020).

Die Auswertungen zu den Verordnungen zeigen sowohl bei den monoklonalen Antikörpern (21,7 Mio. DDD, Zunahme um 12,4 %) als auch bei den Proteinkinaseinhibitoren (17,5 Mio. DDD, Zunahme um 16,7 %) deutliche Zuwächse an Verordnungen gegenüber 2019. Dementsprechend haben auch die Nettokosten sowohl der Proteinkinaseinhibitoren mit 2.390,6 Mio. € (Änderung gegenüber 2019: 13,0 %) als auch der monoklonalen Antikörper mit 3.714,8 Mio. € (Änderung gegenüber 2019: 15,7 %) weiter zugenommen. Demgegenüber waren die Verordnungen der klassischen Zytostatika (z. B. Alkylantien, Antimetabolite, Platinverbindungen, Anthrazykline, Taxane) mit Ausnahme der Topoisomerasehemmer weitgehend stabil.

Auch hinsichtlich der Gesamtverordnungen von Onkologika nach DDD bedeuten diese Zahlen mehr als eine Verdopplung sowohl bei der Verordnung von Proteinkinaseinhibitoren (17,5 Mio. DDD im Jahr 2020 gegenüber 6,2 Mio. DDD im Jahr 2014) als auch bei monoklonalen Antikörpern (21,7 Mio. DDD im Jahr 2020 gegenüber 10,6 Mio. DDD im Jahr 2014). Unter den klassischen Zytostatika liegen die Antimetabolite wie in den Jahren zuvor deutlich an der Spitze der Verordnungen mit 20,5 Mio. DDD im Jahr 2020 (Ludwig und Schwabe 2020).

Die Verordnungen von Hormonantagonisten, die vor allem beim Mammakarzinom und Prostatakarzinom eingesetzt werden, haben im Jahr 2020 mit 168,7 Mio. DDD gegenüber 2019 leicht (3,4 %) zugenommen und ihre Nettokosten sind gegenüber 2019 mit 11,4 % so gar deutlich gestiegen.

Die Zusammenstellung der einzelnen Arzneimittelgruppen der Onkologika verdeutlicht, dass die traditionellen Hormonantagonisten mit 168,7 Mio. DDD das mit klarem Abstand höchste Verordnungsvolumen haben und

¹ Bei der Berechnung der Verordnungsschwerpunkte nach Indikationen ist zu berücksichtigen, dass Onkologika seit 2014 als Fertigarzneimitteln und in einem größeren Anteil auch als Rezepturarzneimittel verordnet werden, bei denen über 50 % der Nettokosten auf intravenös infundierte Rezepturarzneimittel entfallen, die zeitnah zur Anwendung hergestellt werden müssen. Die Berechnung der für Rezepturarzneimittel angegebenen Nettokosten erfolgte mit den zwischen GKV-Spitzenverband und Deutschem Apothekerverband vereinbarten Abrechnungspreisen der Apothekenzuschläge für Zubereitungen aus Stoffen der Arzneimittelpreisverordnung (§ 5 Abs. 4 und 5 AMPPreisV). Dabei wurden auch weitere Bestandteile der Rezepturen (z. B. Trägerlösungen, Behältnisse, weitere Hilfsmittel) und die in der Arzneimittelpreisverordnung ausgewiesenen Apothekenaufschläge für die verschiedenen parenteralen Lösungen berücksichtigt. In einigen Fällen ohne vereinbarte Abrechnungspreise wurde ersatzweise der Apothekeneinkaufspreis verwendet oder ggf. ein von der abrechnenden Apotheke niedrigerer angegebener Preis.

alle übrigen Onkologika deutlich geringere DDD-Volumina aufzeigen (■ Abb. 6.1). Die Antimetabolite sind unter den klassischen Zytostatika unverändert die verordnungstärkste Gruppe, was vor allem auf die häufigen Verordnungen von 5-Fluorouracil zurückzuführen ist.

6.3 Preisentwicklung bei Onkologika und Gründe für hohe Preise

Im letzten Jahrzehnt sind die Kosten für die medikamentöse Behandlung von Krebserkrankungen kontinuierlich gestiegen. Sie belasten in Industrienationen zunehmend die Budgets der Gesundheitssysteme, in einigen Ländern (z. B. in den USA) sogar die privaten Haushalte infolge hoher Zuzahlungen durch Patient:innen und haben dazu geführt, dass der Begriff „finanzielle Toxizität“ im Zusammenhang mit den Preisen für neue Onkologika immer häufiger genannt wird (Carrera et al. 2018). Eine 2015 in *Lancet Oncology* publizierte Studie hatte erstmals die Fabrik-Abgabepreise für patentgeschützte neue Onkologika in 16 europäischen Ländern, Australien und Neuseeland verglichen und auf beträchtliche Preisunterschiede zwischen den europäischen Ländern – mit überdurchschnittlich hohen Preisen in Dänemark, Deutschland, Schweden und der Schweiz – hingewiesen (Vogler et al. 2016).

Bereits seit 2014 wurde am Beispiel sowohl der USA als auch in der weltweiten Betrachtung herausgestellt, dass die Preise für Onkologika deutlich rascher steigen als für andere Arzneimittelgruppen und keine Korrelation zwischen Innovationsgrad (neuartiges Wirkprinzip oder nur Nachfolgepräparat) bzw. klinischem Nutzen und dem vom pU bei Markteintritt verlangten Preis besteht (Aggarwal et al. 2014; Fojo et al. 2014; Mailankody und Prasad 2015). Außerdem wurde auf die Konsequenzen der kontinuierlich steigenden Preise von Onkologika hingewiesen und davor

gewarnt, dass unbeabsichtigt gewährte ökonomische Anreize eine „Me-too“-Mentalität fördern und echte Innovationen (Definition von Innovation siehe OECD 2019)² sowie Kreativität bei der Entwicklung neuer Onkologika behindern (Fojo et al. 2014).

Diese negative Entwicklung mit jährlich wachsenden Ausgaben für Onkologika hat sich in den letzten Jahren fortgesetzt und zu erheblich gestiegenen Ausgaben für die medikamentöse Behandlung von Krebserkrankungen geführt (DeMartino et al. 2021).

Die pU begründen die heute nicht selten exorbitanten Preise für Onkologika meist mit ihren hohen Ausgaben für F&E neuer Wirkstoffe. Laut einer Untersuchung des US-amerikanischen Tufts Center for the Study of Drug Development, dessen Etat zu 25 % von pU getragen wird, betragen die Investitionen fast 2,7 Mrd. US\$ (ca. 2,2 Mrd. €) bis zur Zulassung eines Arzneimittels (DiMasi et al. 2016). Weitere Analysen, u. a. von unabhängigen Hämatolog:innen/Onkolog:innen veröffentlicht, ergaben jedoch deutlich niedrigere Kosten für F&E (Prasad und Mailankody 2017; Tay-Teo et al. 2019).

Prasad und Mailankody (2017) analysierten alle neuen Wirkstoffe, die zwischen Januar 2006 und Dezember 2015 in den USA von der Food and Drug Administration (FDA) für onkologische Indikationen zugelassen worden waren. Ausgewählt wurden zehn pU, die zum Zeitpunkt der Zulassung ihres onkologischen Wirkstoffs keine anderen Arzneimittel in den Markt gebracht hatten. Für diese zehn Onkologika, von denen fünf nach beschleunigten und fünf nach regulären Verfahren von der FDA zugelassen worden waren, verwendeten sie die Angaben zu Kosten, die die Unternehmer

2 Die OECD definiert Arzneimittel als innovativ, wenn sie

- für eine Indikation mit einem zuvor ungedeckten oder nicht adäquat gedeckten medizinischen Bedarf entwickelt werden
- über eine bessere Wirksamkeit oder geringere Toxizität oder beides verfügen bzw. Vorteile für Patient:innen bei der Applikation bzw. Einnahme besitzen.

bei der US-amerikanischen Securities and Exchange Commission (SEC) deklariert hatten – der Aufsichtsbehörde für die Kontrolle des Wertpapierhandels in den USA. Weil die pU zu diesem Zeitpunkt nur ein einziges Arzneimittel entwickelt hatten, konnten die Angaben mit den Kosten für F&E gleichgesetzt werden. Die Wirkstoffe von fünf der zehn Arzneimittel hatten die pU selbst entwickelt, während die anderen fünf eingekauft wurden, z. B. von Start-up-Unternehmen. Die pU benötigten im Median 7,3 Jahre, um ein Arzneimittel zur Zulassung zu bringen (Spanne 6 bis 15 Jahre). Die Hälfte der Arzneimittel hatte einen neuen Wirkmechanismus, bei der anderen Hälfte bestanden keine deutlichen Unterschiede zu bereits eingeführten Wirkstoffen („Me-too“-Arzneimittel). Die Entwicklungskosten betragen im Median 648 Mio. US\$ (ca. 548 Mio. €; Spanne 157,3 bis 1.950,8 Mio. US\$) und somit nur circa ein Viertel der in der Tufts University Center-Studie angegebenen Summe. Die Kosten für Wirkstoffe, deren Entwicklung bis hin zur Marktreife scheiterte, sind in diesem Betrag bereits eingeschlossen. Wie bereits frühere Analysen bestätigen auch die Ergebnisse dieser Studie, dass die F&E von Onkologika deutlich günstiger ist als meist von pU behauptet wird und sich somit die gegenwärtige Preispolitik der pU nicht durch die tatsächlichen Kosten für F&E rechtfertigen lässt.

Dieser Analyse wurde von Vertretern des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller in Deutschland (VFA) vehement widersprochen, da die Untersuchung bedeutende Kostenpositionen nicht berücksichtige und eine untaugliche Stichprobe (neun von zehn Wirkstoffen wurden als Orphan-Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen entwickelt) verwende (Verband Forschender Arzneimittelhersteller 2017). Darüber hinaus wird von pU bzw. ihren Dachorganisationen immer wieder auf die Opportunitätskosten hingewiesen, d. h. die Notwendigkeit, dass Preise die Kapitalkosten decken sollten, die bei Investitionen in anderen Indikationsgebieten mit vergleichbarem Risiko in der Entwicklung neuer Arzneimittel entstanden wären.

Eine 2019 publizierte Untersuchung aus den USA hat anhand der Auswertung von insgesamt 99 Onkologika, die zwischen 1989 und 2017 von der FDA zugelassen wurden, die Rendite der Investitionen in F&E errechnet (Tay-Teo et al. 2019): Für jeden investierten US\$ ergab sich ein Betrag von 14,5 US\$ an (medianen kumulativen) Verkaufserlösen, die für Ende 2017 errechnet wurden. Dies verdeutlicht erneut, dass Onkologika sehr hohe Erträge generieren, die die Kosten für F&E weit übersteigen. Die Autoren forderten daher zu Recht eine deutliche Preissenkung bei Onkologika und Förderung des Wettbewerbs, um den Zugang zu Onkologika für Patient:innen in den USA zu erleichtern und finanzielle Nachhaltigkeit sowie Entwicklung künftiger (echter) Innovationen zu garantieren.

Ebenfalls sehr hohe Kosten im Arzneimittelmarkt in den letzten beiden Jahrzehnten hat die medikamentöse Behandlung seltener Krankheiten verursacht. Orphan-Arzneimittel erzielen seit einigen Jahren in Deutschland trotz eines geringen Verordnungsvolumens relativ hohe Nettokosten (z. B. 2018: 3,658 Mrd. €; Ludwig 2019b). Onkologika dominieren dabei mit dem höchsten Verordnungsanteil und verursachen darüber hinaus hohe durchschnittliche Jahreskosten (2018: 67.390 €; Ludwig 2019b). Ein kürzlich im BMJ unter dem Titel „From blockbuster to nichebuster“ publizierter Artikel verdeutlicht eindrucksvoll, dass Orphan-Arzneimittel sich zunehmend als ein für pU sehr attraktiver, da hohe Gewinne erzielender Arzneimittel-sektor erweisen (Marselis und Hordijk 2020). Anhand der von EMA und FDA als Orphan-Arzneimittel zugelassenen Wirkstoffe wurden sowohl die seit 2009 erzielten Umsätze als auch die Dauer der Marktexklusivität errechnet. Im Jahr 2019 erzielten 20 Orphan-Arzneimittel Einnahmen von jeweils mehr als einer Mrd. € jährlich; darunter zehn Onkologika, von denen sich sogar acht unter den Top 10 der die höchsten Einnahmen erzielenden Wirkstoffe befanden. Die pU dieser onkologischen Orphan-Arzneimittel profitierten zudem von einer mitunter deutlich länger

als zehn Jahre bestehenden Marktexklusivität.

Angesichts dieser hohen Gewinne und der Dauer der Marktexklusivität von Orphan-Arzneimitteln – sowohl in Europa als auch in den USA – haben sich verschiedene Artikel kritisch mit den Anforderungen an die Ausweisung als Orphan-Arzneimittel und den regulatorischen Vorgaben für die Zulassung von Orphan-Arzneimitteln beschäftigt (Ludwig 2019d; Sarpawatari und Kesselheim 2019). Als konkrete Reformmaßnahmen wurden u. a. gefordert: eine größere Transparenz hinsichtlich der Kosten von pU für F&E von Orphan-Arzneimitteln, ein Überdenken der für die Ausweisung von Orphan-Arzneimitteln verwendeten Prävalenzkriterien, eine Präzisierung der Begriffe „*Unmet Medical Need (UMN)*“ und „*significant benefit*“ sowie eine Rückzahlung ökonomischer Anreize nach Überschreiten von Einnahmen in einer gewissen Höhe.

6.4 Was wissen wir zum Zeitpunkt der Zulassung neuer teurer Onkologika über Wirksamkeit und Sicherheit?

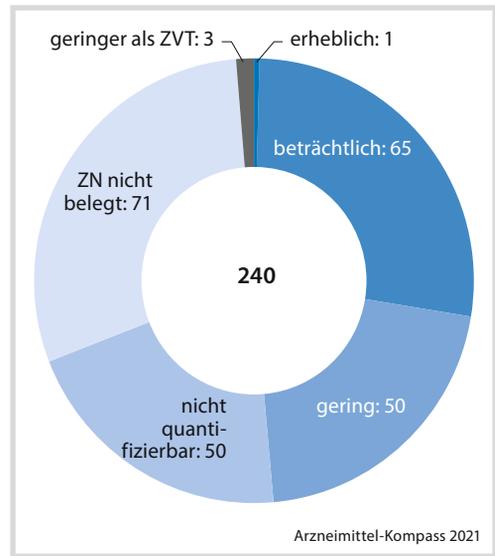
Wirksamkeit und Sicherheit neuer Arzneimittel – in der Onkologie, aber auch in anderen lukrativen Anwendungsgebieten von Arzneimitteln – werden in klinischen Studien vor der Zulassung ermittelt, die heute meist von pU gesponsert, konzipiert, ausgewertet und häufig mit Hilfe von kommerziellen Schreibagenturen publiziert werden (Ludwig 2019c). Sie verfolgen das Ziel, möglichst schnell die Marktzulassung für das neue Arzneimittel bzw. ein neues Anwendungsgebiet zu erhalten. Wissenschaftliche Untersuchungen in Europa und Nordamerika haben in den letzten Jahren auf zahlreiche Defizite in den für die Zulassung onkologischer Arzneimittel relevanten („pivotal“) klinischen Studien hingewiesen. Sie betreffen insbesondere das Studiendesign, die meist (zu) restriktiv definierten Ein-

und Ausschlusskriterien für Patient:innen, die Verwendung von Surrogatendpunkten anstelle von harten Endpunkten, Veränderungen im Studiendesign nach Beginn der Rekrutierung (insbesondere bei beschleunigten Zulassungen und einarmigen klinischen Studien), den vorzeitigen Abbruch der Studien mit Wechsel der Patient:innen aus der Kontrollgruppe in den experimentellen Arm, zu kurze Zeiträume der Nachbeobachtung sowie das vermehrte Auftreten von Nebenwirkungen nach Änderungen der Anwendungsgebiete ohne Prüfung in einer randomisierten kontrollierten Studie (Ludwig 2019c). Verantwortlich hierfür sind insbesondere die in den letzten 25 Jahren – zunächst in den USA und seit 1995 auch in Europa – eingeführten beschleunigten Zulassungsverfahren (Ludwig 2019c; Naci et al. 2019; Gyawali et al. 2019). Inzwischen werden in den USA, aber auch in Europa, eine Vielzahl der onkologischen Arzneimittel zur Behandlung von schwerwiegenden Erkrankungen (einschließlich Orphan-Arzneimittel) in beschleunigten Zulassungsverfahren beurteilt. In der Europäischen Gemeinschaft (EG) wurde als beschleunigtes Zulassungsverfahren bereits im Jahr 1995 die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen eingeführt, später dann die beschleunigte Beurteilung, die bedingte Zulassung (*Conditional Marketing Authorisation, CMA*) sowie zuletzt im April 2016 das sogenannte PRIME-Verfahren (*Priority Medicines*), vor allem für Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP, z. B. Gentherapien) (Ludwig 2019c). Neben der beschleunigten Beurteilung wird heute am häufigsten die CMA anhand meist noch unvollständiger klinischer Daten erteilt (1) für Arzneimittel, die zur Behandlung, Vorbeugung oder ärztlichen Diagnose von zu schwerer Invalidität führenden oder lebensbedrohlichen Krankheiten bestimmt sind, (2) für Orphan-Arzneimittel oder (3) für Arzneimittel, die in Krisensituationen gegen eine Bedrohung der öffentlichen Gesundheit eingesetzt werden sollen (z. B. CMA für Remdesivir bei COVID-19). Die Erteilung der CMA ist verbunden mit der Anforderung, dass umfangreiche Daten zur Wirksamkeit und

Sicherheit nach der Zulassung eingereicht werden und in dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet ein sogenannter ungedeckter medizinischer Bedarf (Unmet Medical Need) besteht (Ludwig 2019c). Bedingte Zulassungen sind nur ein Jahr gültig, werden jährlich überprüft und nach Erfüllung der von der EMA mit der Zulassung erteilten Auflagen (z. B. Vorlage von weiteren Ergebnissen zu Nutzen und Sicherheit aus laufenden oder neuen klinischen Studien) in eine reguläre Zulassung umgewandelt. Nach Auswertungen der EMA waren von 2006 bis 2018 insgesamt 38 Arzneimittel in Europa bedingt zugelassen worden, von denen nach Erfüllung der zuvor genannten Auflagen 19 in eine reguläre Zulassung umgewandelt wurden.

Aktuelle Auswertungen (Stand 07.06.2021) zum Ausmaß des Zusatznutzens von Onkologika, deren Nutzen entsprechend § 35a SGB V bewertet wurde, verdeutlichen anhand von insgesamt 240 Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), dass in etwa 50 % der Beschlüsse ein Zusatznutzen nicht belegt oder nicht quantifizierbar war (■ Abb. 6.2). Die somit zum Zeitpunkt der Zulassung unzureichende Evidenz für eine bessere Wirksamkeit oder Sicherheit der neu zugelassenen onkologischen Wirkstoffe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedeutet – ebenso wie bei anderen beschleunigten Zulassungsverfahren – dass Onkologen bei der Verordnung den klinischen Nutzen, aber auch die Risiken neuer Arzneimittel nicht eindeutig beurteilen und dementsprechend die Patient:innen hierüber auch nicht adäquat informieren können.

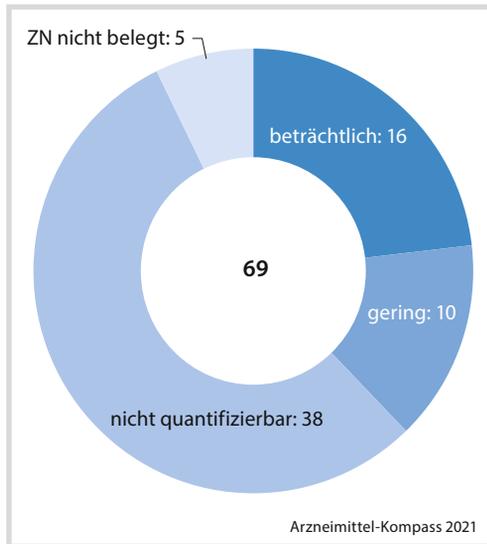
Dies gilt auch für die zahlreichen Onkologika unter den Orphan-Arzneimitteln, deren Wirksamkeit und Sicherheit durch die zum Zeitpunkt der Zulassung vorliegenden klinischen Studien meist unzureichend belegt sind. Ursachen hierfür sind die im Vergleich zu regulär zugelassenen Arzneimitteln eher seltene klinische Prüfung von Orphan-Arzneimitteln in randomisierten kontrollierten Studien und stattdessen die Anwendung klinischer Studien mit unverblindeten und unkontrollierten De-



■ **Abb. 6.2** Ausmaß des Zusatznutzens von Onkologika für AMNOG-Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V (Stand: 07.06.2021)

signs sowie Surrogaten als klinischen Endpunkten. Auch aufgrund der deutlich geringeren Zahl an Patient:innen sind allgemeingültige Aussagen zum Nutzen und der Sicherheit dieser Arzneimittel häufig nicht möglich.

Trotz dieser offensichtlichen Mängel in den Zulassungsstudien zu Orphan-Arzneimitteln gilt ihr medizinischer Zusatznutzen in Deutschland gemäß § 35a Absatz 1 SGB V Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) durch die europäische Zulassung als belegt, sodass Orphan-Arzneimittel nur einer eingeschränkten frühen Nutzenbewertung unterliegen. Auch die Bewertung der Orphan-Arzneimittel zur Behandlung onkologischer Erkrankungen ergab in mehr als der Hälfte der Beschlüsse einen nicht belegten bzw. häufig sogar nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (■ Abb. 6.3). Es überrascht daher nicht, dass bei mehr als der Hälfte der Orphan-Arzneimittel, darunter viele Onkologika, die seit 2011 im Rahmen der frühen Nutzenbewertung vom G-BA beurteilt wurden, der Zusatznutzen nicht quantifizierbar war. Es wurde deshalb wiederholt gefordert, dass



■ **Abb. 6.3** Ausmaß des Zusatznutzens von onkologischen Orphan-Arzneimitteln für AMNOG-Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V (Stand: 07.06.2021)

diese „Evidenzlücke“ zum Zeitpunkt der Zulassung bei Orphan-Arzneimitteln geschlossen werden solle – entweder durch strengere regulatorische Anforderungen an die Zulassung oder die Verpflichtung, weitere klinische Studien nach der Zulassung rasch durchzuführen (Ludwig 2019b). Es ist zwar nachvollziehbar, dass aufgrund der niedrigeren Prävalenz der mit Orphan-Arzneimitteln behandelten onkologischen Erkrankungen die Rekrutierung aussagekräftiger Patientenzahlen in klinischen Studien oft schwierig ist. Umso wichtiger ist es jedoch, Wirksamkeit und Sicherheit neuer Orphan-Arzneimittel in internationalen Studien zu untersuchen, um Ergebnisse an einer größeren Anzahl von Patient:innen zu erheben. Außerdem bedarf es eindeutiger Auflagen der European Medicines Agency (EMA) in Bezug auf die nach Zulassung durchzuführenden klinischen Studien bei Orphan-Arzneimitteln sowie eines konsequenten Monitorings hinsichtlich Erfüllung der Auflagen und ggf. geeigneter

Sanktionen, falls dies nicht geschieht – z. B. Marktrücknahme bzw. Beauftragung unabhängiger Institutionen, die erforderlichen Studien nach der Zulassung durchzuführen.

Verantwortlich für diese Mängel in onkologischen Studien mit dem Ziel einer regulären Zulassung oder Zulassung als Orphan-Arzneimittel sind – neben dem kommerziellen Interesse der pU an rascher Markteinführung – vor allem die nicht immer eindeutig formulierten oder konsequent beachteten regulatorischen Vorgaben von EMA bzw. Food and Drug Administration (FDA). Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Zulassungsstudien auf den Versorgungsalltag (externe Validität) ist deshalb häufig nur begrenzt möglich.

Die eher laxen Zulassungspraxis in der Onkologie – insbesondere im Rahmen beschleunigter Zulassungsverfahren und bei der Zulassung von Orphan-Arzneimitteln –, häufig verbunden mit systematischen Fehlern im Design und der Auswertung randomisierter kontrollierter Studien zu (neuen) Onkologika, wurde in den letzten Jahren wiederholt von Wissenschaftler:innen kritisiert und ausdrücklich auf mögliche Konsequenzen dieser, meist auf unzureichender Evidenz basierenden Zulassungen, hingewiesen (Ludwig 2020): Schaden für individuelle Patient:innen, Verschwendung wichtiger Ressourcen in solidarisch finanzierten Gesundheitssystemen infolge Verordnung neuer (meist sehr teurer) Onkologika und Beeinträchtigung der Verabreichung notwendiger, erschwinglicher medikamentöser Behandlungen. Dieser Kritik wurde von der EMA widersprochen, da die Forderung, nur Arzneimittel mit einem gesicherten Zusatznutzen (bspw. in der Onkologie) zuzulassen, den derzeit geltenden Anforderungen an die Zulassung – Nutzen eines neuen Arzneimittels überwiegt dessen Risiken – nicht entsprechen und zudem die wissenschaftlich gerechtfertigte Flexibilität hinsichtlich Entwicklung und Zulassung beeinträchtigen würde (Eichler et al. 2019).

6.5 Relation zwischen Kosten und Nutzen von Onkologika

Vor dem Hintergrund der hohen und nach wie vor steigenden Preise von Onkologika haben die American Society of Clinical Oncology (ASCO) und European Society for Medical Oncology (ESMO) Nutzenbewertungstools entwickelt, die es ermöglichen sollen, den klinischen Nutzen von Onkologika zu bestimmen. Dies soll pU, Ärzt:innen, Patient:innen, Krankenversicherern sowie politischen Entscheidungsträgern als Unterstützung und Hilfestellung bei der Entwicklung, Verschreibung und Preisfestsetzung von Onkologika dienen (Schnipper et al. 2015; Cherny et al. 2015).

Bei diesen Nutzenbewertungstools handelt es sich um das American Society of Clinical Oncology Value Framework (ASCO-VF) und das European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Das ASCO-VF ist auf Onkologika anwendbar, welche für die Behandlung solider Tumore oder hämatologischer Neoplasien zugelassen sind; der Anwendungsbereich des ESMO-MCBS beschränkt sich gegenwärtig auf Onkologika für die Behandlung solider Tumore, wobei ab Herbst 2021 ebenfalls die Publikation einer Nutzenbewertungsskala für Onkologika zur Behandlung hämatologischer Neoplasien vorgesehen ist. Berücksichtigt werden u. a. die Endpunkte klinischer Studien sowie Lebensqualität oder Toxizität.

In einer Studie, die 2020 in *Lancet Oncology* publiziert wurde, haben Wissenschaftler:innen und Ärzt:innen untersucht, ob es basierend auf dem ASCO-VF und ESMO-MCBS eine Assoziation zwischen dem klinischen Nutzen von Onkologika für solide Tumore und deren monatlichen Behandlungskosten gibt (Vokinger et al. 2020). Ausgewertet wurden insgesamt 47 Onkologika, die zwischen 2009 und 2017 von der FDA und bis 2019 auch von der EMA zugelassen wurden. Der klinische Nutzen wurde basierend auf den Zulassungsstudien und unter Anwendung des ASCO-VF und ESMO-MCBS ermittelt; die

monatlichen Behandlungskosten wurden für die Länder Deutschland, England, Frankreich, Schweiz und USA berechnet. Im Ergebnis zeigte sich, dass – mit Ausnahme von Frankreich bei Anwendung des ASCO-VF – eine Assoziation zwischen klinischem Nutzen und Behandlungskosten sowohl unter Anwendung des ESMO-MCBS als auch ASCO-VF in allen Ländern fehlte (Vokinger et al. 2020). Die Ergebnisse für Frankreich sind ein Hinweis dafür, dass die Anwendungen des ASCO-VF und ESMO-MCBS zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können und dass Frankreich den therapeutischen Nutzen der Onkologika im Rahmen der Preisfestsetzung im Vergleich zu anderen Ländern erfolgreicher berücksichtigt.

In den europäischen Ländern sind die Arzneimittelpreise reguliert, wobei die Gesetzesvorschriften je nach Land variieren. So kann in Deutschland der pU den Verkaufspreis für ein Arzneimittel zunächst frei bestimmen. Der G-BA entscheidet jedoch, ob und welchen Zusatznutzen ein neues Arzneimittel hat. Auf dieser Grundlage wird ein Erstattungsbetrag vereinbart, der ab dem 13. Monat nach der Markteinführung gilt. Demgegenüber wird in der Schweiz bereits der Einführungspreis eines Arzneimittels vom Bundesamt für Gesundheit festgelegt; danach erfolgt alle drei Jahre eine Re-Evaluierung. In einer Studie wurde analysiert, ob ein Zusammenhang besteht zwischen dem klinischen Nutzen (unter Anwendung des ASCO-VF und ESMO-MCBS) von Onkologika und der staatlich festgesetzten Preise bzw. Preisentwicklungen nach dem Einführungspreis. Für die Berechnung der monatlichen Behandlungskosten wurden die Daten aus Deutschland, der Schweiz, England und den USA herangezogen, wobei die aktuellsten klinischen Studien der Onkologika berücksichtigt wurden. Auch hier zeigte sich, dass es keine Assoziation zwischen klinischem Nutzen und monatlichen Behandlungskosten für Onkologika gibt (Vokinger et al. 2021).

Das Missverhältnis zwischen klinischem Nutzen von Onkologika und deren Behandlungskosten (sowohl zum Zeitpunkt der

Markteinführung als auch danach) ist vor dem Hintergrund der limitierten finanziellen Ressourcen, die im Gesundheitssystem zur Verfügung stehen, kritikwürdig. Eine stärkere Berücksichtigung des klinischen Nutzens von Onkologika bei der Preisfestsetzung und -evaluierung würde sowohl dem Patientenwohl dienen als auch die steigenden Ausgaben hemmen. Die Preisüberprüfung sowie die Ermittlung des klinischen Nutzens sollten regelmäßig vorgenommen werden – auch nach Patentablauf der jeweiligen Vergleichsmedikamente (Godman et al. 2021).

6.6 Fazit

Wissenschaftliche Fortschritte auf dem Gebiet der Grundlagenforschung in den beiden letzten Jahrzehnten haben die Entwicklung neuer Wirkstoffe ermöglicht, die sich gezielter gegen pathogenetisch relevante molekulare Mechanismen der Tumorentstehung und des Tumorwachstums richten. Hierzu zählen vor allem Proteinkinaseinhibitoren, monoklonale Antikörper, die heute teilweise als Antikörper-Wirkstoff-Konjugate in Kombination mit zytotoxischen Wirkstoffen eingesetzt werden, sowie neuartige Immuntherapien (z. B. Checkpoint-Inhibitoren). Parallel hierzu ist es zu einem deutlichen Anstieg der Nettokosten der Onkologika seit 2014 gekommen (2020: 9.457 Mio. €), die inzwischen bereits seit einigen Jahren an der Spitze der umsatzstärksten Arzneimittelgruppen liegen, deutlich vor Immunsuppressiva, Antithrombotika und Antidiabetika. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in Deutschland für GKV-Patient:innen 2020 insgesamt nur 8,1 Mio. Verordnungen von Onkologika und damit nur 1,2 % aller verordneten Arzneimittel des GKV-Arzneimittelmarktes ausgestellt wurden. Die pU begründen die heute sehr hohen Preise für Onkologika meist mit ihren hohen F & E-Ausgaben für neue Wirkstoffe. Aktuelle unabhängige Analysen aus den USA verdeutlichen jedoch, dass die Ausgaben für F & E eines Onkologikums

mit circa 650 Mio. US\$ (ca. 548 Mio. €) deutlich niedriger liegen, als früher behauptet wurde, und Onkologika inzwischen sehr hohe Gewinne generieren. Die gegenwärtige Preispolitik der pU kann deshalb nicht durch die tatsächlichen Kosten für F & E begründet werden. Darüber hinaus zeigen Studien, dass ein Zusammenhang zwischen dem klinischen Nutzen von Onkologika und deren Behandlungskosten fehlt – dies sowohl in Bezug auf die Einführungspreise als auch auf die darauffolgenden Preisanpassungen. Aufgrund der limitierten finanziellen Ressourcen in unserem Gesundheitssystem und der von überhöhten Preisen in einigen Gesundheitssystemen ausgehenden finanziellen Toxizität wäre es dem Patientenwohl dienlich, wenn bei der Preisfestsetzung und Preisevaluierung von Onkologika künftig der klinische Nutzen noch stärker berücksichtigt werden würde.

Literatur

- Aggarwal A, Ginsburg OM, Fojo T (2014) Cancer economics, policy and politics: What informs the debate? Perspectives from the EU, Canada and US. *J Cancer Policy* 2:1–11
- Baraibar I, Melero I, Ponz-Sarvisse M et al (2019) Safety and tolerability of immune checkpoint inhibitors (PD-1 and PD-L1) in cancer. *Drug Saf* 42:281–294
- Carrera PM, Kantarjian HM, Blinder VS (2018) The financial burden and distress of patients with cancer: Understanding and stepping-up action on financial toxicity of cancer treatment. *CA Cancer J Clin* 68:153–165
- Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al (2015) A standardized, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26(8):1547–1573
- DeMartino PC, Miljkovic MD, Prasad V (2021) Potential cost implications for all US Food and Drug Administration oncology drug approvals in 2018. *JAMA Intern Med* 181:162–167
- DiMasi, Grabowski HG, Hansen RW (2016) Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *Health Econ* 47:20–33
- Dobbelstein M, Moll U (2014) Targeting tumour-supportive cellular machineries in anticancer drug development. *Nat Rev Drug Discov* 13:179–196

- Eichler HG, Enzmann H, Rasi G (2019) Added therapeutic benefit and drug licensing. *Nat Rev Drug Discov* 18:651–652
- European Medicines Agency (2021) EMA annual report 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/annual-report-2020/>. Zugegriffen: 15. Juni 2021
- Fojo T, Mailankody S, Lo A (2014) Unintended consequences of expensive cancer therapeutics—the pursuit of marginal indications and a me-too mentality that stifles innovation and creativity: the John Conley Lecture. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 140:1225–1236
- GKV-Arzneimittelindex (2021) Datenunterstützung des GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO) (basierend auf den Arzneimittelverordnungsdaten der GKV nach § 300 SGB V)
- Godman B, Simoens S, Kurdi A et al (2021) Variation in the prices of oncology medicines across Europe and the implications for the future. *GaBi* 10:72–82
- Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS (2019) Assessment of the clinical benefit of cancer drugs receiving accelerated approval. *JAMA Intern Med* 179:906–913
- Hanahan D (2014) Rethinking the war on cancer. *Lancet* 383:558–563
- IQVIA Institute for Human Data Science (2021) Global Trends in R&D: overview through 2020. IQVIA, Parsippany
- June CH, Sadelain M (2018) Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med* 379:64–72
- Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N et al (2017) Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 376:836–847
- Lyman GH, Moses HL (2016) Biomarker tests for molecularly targeted therapies – the key to unlocking precision medicine. *N Engl J Med* 375:4–6
- Ludwig WD (2019a) Kritische Analyse der Präzisionsmedizin am Beispiel der Onkologie. *Imago Hominis* 26:119–129
- Ludwig WD (2019b) Orphan-Arzneimittel. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report 2019*. Springer, Berlin, S 213–247
- Ludwig WD (2019c) Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel in Europa. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report 2019*. Springer, Berlin, S 31–60
- Ludwig WD (2019d) Orphan Drugs aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Internist* 60:399–404
- Ludwig WD, Schwabe U (2020) *Onkologika*. In: Schwabe U, Ludwig WD (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report 2020*. Springer, Berlin, S 671–732
- Ludwig WD (2020) Klinische Endpunkte in Studien. Was ist relevant für HTA und Patienten? *Forum* 35:368–372
- Mailankody S, Prasad V (2015) Five years of cancer drug approvals: innovation, efficacy, and costs. *JAMA Oncol* 1:539–540
- Marin-Acevedo JA, Soyano AE, Dholaria B et al (2018) Cancer immunotherapy beyond immune checkpoint inhibitors. *J Hematol Oncol* 11:39. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0582-8>
- Marselis D, Hordijk L (2020) From blockbuster to “niche-buster”: how a flawed legislation helped create a new profit model for the drug industry. *BMJ* 370:m2983
- Mullard A (2021) 2020 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov* 20:85–90
- Naci H, Davis C, Savovic J (2019) Design characteristics, risk of bias, and reporting of randomised controlled trials supporting approvals of cancer drugs by European Medicines Agency, 2014–16: cross sectional analysis. *BMJ* 366:15221
- OECD (2019) Pharmaceutical innovation and access to medicines. <https://www.oecd.org/health/pharmaceutical-innovation-and-access-to-medicines-9789264307391-en.htm>. Zugegriffen: 19. Juni 2021
- Prasad V, Mailankody S (2017) Research and development spending to bring a single cancer drug to market and revenues after approval. *JAMA Intern Med* 177:1569–1575
- Sarpatawari A, Kesselheim AS (2019) Reforming the orphan drug act for the 21st century. *N Engl J Med* 381:106–108
- Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS et al (2015) American Society of Clinical oncology statement: a conceptual framework to assess the value of cancer treatment options. *J Clin Oncol* 33(23):2563–2577
- Schwabe U (2015) *Arzneiverordnungen 2014 im Überblick*. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report 2015*. Springer, Berlin, S 3–35
- Schwabe U, Ludwig WD (2020) *Arzneiverordnungen im Überblick*. In: Schwabe U, Ludwig WD (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report 2020*. Springer, Berlin, S 3–42
- Tannock IF, Hickman JA (2016) Limits to personalized cancer medicine. *N Engl J Med* 375:1289–1294
- Tay-Teo K, Ilbawi A, Hill SR (2019) Comparison of sales income and research and development costs for FDA-approved cancer drugs sold by originator drug companies. *JAMA Netw Open* 2:e186875
- Thomas A, Teicher BA, Hassan RR (2016) Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Lancet Oncol* 17:e254–e262
- Verband Forschender Arzneimittelhersteller (2017) US-Publikation liefert falsche Berechnung der Entwicklungskosten von Krebsmedikamenten. <https://www.vfa.de/de/presse/pressemitteilungen/pm-016-2017-us-publikation-liefert-falsche-berechnung-der-entwicklungskosten-von-krebsmedikamenten.html>. Zugegriffen: 15. Juni 2021

- Verband Forschender Arzneimittelhersteller (2020) Innovationsbilanz: Die neuen Medikamente und Anwendungsgebiete des Jahres. <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/neue-medikamente-und-anwendungsgebiete-2020>. Zugegriffen: 15. Juni 2021
- Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE et al (2013) Cancer genome landscapes. *Science* 339:1546–1558
- Vogler S, Vitry A, Babar ZUD (2016) Cancer drugs in 16 European countries, Australia, and New Zealand: a cross-country price comparison study. *Lancet Oncol* 17:39–47
- Vokinger KN, Hwang TJ, Grischott T et al (2020) Prices and clinical benefit of cancer drugs in the USA and Europe: a cost-benefit analysis. *Lancet Oncol* 21:664–670
- Vokinger KN, Hwang TJ, Daniore P et al (2021) Analysis of launch and postapproval cancer drug pricing, clinical benefit, and policy impact in the US and Europe. *JAMA Oncol*. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2026>

6

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Kapitel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.





Die Bedeutung der Pharmaindustrie in Deutschland

Jasmina Kirchhoff

Inhaltsverzeichnis

- 7.1 Einleitung – 94**
- 7.2 Die Pharmaindustrie am Standort Deutschland – 95**
 - 7.2.1 Pharmaunternehmen am Wirtschaftsstandort – 95
 - 7.2.2 Pharmazeutische Forschung in Deutschland – 98
- 7.3 Die deutsche Pharmaindustrie
im europäischen Vergleich – 100**
- 7.4 Fazit – 101**
- Literatur – 102**

■ ■ Zusammenfassung

Eine starke innovative Pharmaindustrie ist wichtig für die Zukunftsfähigkeit des deutschen Wirtschaftsstandorts und ein starker Wirtschaftsstandort Deutschland ist wichtig für eine global wettbewerbsfähige Pharmaindustrie vor Ort. Pharmazeutische Unternehmen sind in Deutschland auf allen Stufen der pharmazeutischen Wertschöpfungskette tätig. Mit ihren wirtschaftlichen Aktivitäten und ihrer Exportstärke schaffen sie hochwertige Arbeitsplätze, erwirtschaften eine überdurchschnittliche Wertschöpfung und leisten mit ihren Innovationen und über ihre Einbindung in nationale und internationale Forschungs- und Produktionsnetzwerke einen positiven gesamtwirtschaftlichen Beitrag zu Wohlstand und Beschäftigung. Für eine auch in Zukunft wettbewerbsfähige Arzneimittelentwicklung und -produktion in Deutschland braucht es eine klug aufgestellte Industriepolitik. Pharmazeutische Unternehmen müssen sich darauf verlassen können, dass sie ihre Produkte langfristig wirtschaftlich auf dem deutschen und europäischen Markt absetzen können, wenn sie die hohen Investitionen für den Aufbau neuer Forschungs- und Produktionsanlagen vor Ort aufbringen.

7.1 Einleitung

In der Diskussion um Strategien zur Sicherung der zukünftigen Finanzierbarkeit der gesetzlichen Krankenversicherung werden oftmals die Preisentwicklungen innovativer Arzneimittel in besonderem Maße kritisch hinterfragt (Glaeske 2020; Schwabe und Ludwig 2020). Allerdings kann die Angemessenheit aktueller und zukünftiger Preise für patentgeschützte Pharmazeutika nicht ausschließlich auf der Grundlage einer Kostenbetrachtung im Gesundheitswesen bewertet werden. Neben der Berücksichtigung des individuellen und gesellschaftlichen Nutzens innovativer Arzneimittel ist auch die Bedeutung der Branche für den Forschungs-

und Wirtschaftsstandort zu berücksichtigen.

In der Corona-Krise zeigt sich der Wert neuer Pharmaprodukte und der Innovationskraft hiesiger Pharmaunternehmen besonders deutlich. Zum einen braucht es effektive Impfstoffe gegen Sars-CoV-2 und Arzneimittel zur wirksamen Behandlung von an Covid-19 erkrankten Menschen. Pharmazeutische Unternehmen entwickelten in einer nie dagewesenen Geschwindigkeit mittlerweile vier in Europa zugelassene Impfstoffe. An diesem Erfolg sind Pharmaunternehmen aus Deutschland maßgeblich beteiligt. Zum anderen führten im Jahr 2020 die in nahezu allen Volkswirtschaften steigenden Infektionszahlen und ergriffenen Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie zu einem massiven Einbruch, auch in der deutschen Wirtschaft. Die exportstarke Pharmaindustrie entwickelte sich jedoch stabiler als viele andere industrielle Sektoren (Kirchhoff und Schumacher 2021, 2021a). In der Diskussion um angemessene Arzneimittelpreise ist daher zu berücksichtigen, dass eine starke Pharmaindustrie vor Ort nicht nur für eine gute und sichere Arzneimittelversorgung wichtig ist, sondern diese aufgrund ihrer Innovationsintensität und Krisenresistenz zudem für einen global wettbewerbsfähigen Wirtschaftsstandort relevant ist.

Will Deutschland bei der Arzneimittelentwicklung und -produktion im globalen Wettbewerb weiterhin eine wichtige Rolle spielen, muss sich der Standort im internationalen Vergleich attraktiver aufstellen. Pharmazeutische Unternehmen profitieren in Deutschland nach wie vor von der guten Infrastruktur, hoch qualifizierten Mitarbeitenden und einer starken Forschungslandschaft. Für einen starken pharmazeutischen Produktionsstandort sind aber nicht nur die industriepolitischen Rahmenbedingungen wie eine wettbewerbsfähige Steuer- und Abgabenlast, der Zugang zu hochqualifizierten Fachkräften oder verbesserte Investitionsbedingungen in den Blick zu nehmen – für den Auf- und Ausbau pharmazeutischer Produktionen in Deutschland brauchen Unternehmen die Sicherheit, vor Ort auch lang-

fristig kostendeckend produzieren und wirtschaftlich vertreiben zu können (Bundesverband der deutschen Industrie e. V. 2021; Kirchhoff 2021). Die Erosion des deutschen Produktionsstandorts für generische Wirkstoffe verdeutlicht die möglichen Auswirkungen beständiger Regulierungen mit dem Ziel der Preisreduktion (Hosseini und Baur 2020). Daneben ist eine zukunftsfähige starke Pharmaproduktion eng mit dem Erhalt und Ausbau des Forschungsstandorts verknüpft. Denn ohne eigene Entwicklungskapazitäten im pharmazeutischen Bereich verlöre Deutschland zunehmend den Anschluss im globalen Standortwettbewerb. Vor allem aber würde Deutschland den Ruf eines forschungsorientierten Standorts verspielen. Dies könnte langfristig zur Abwanderung betroffener, aber auch nicht direkt betroffener Industriezweige führen.

Dieser Beitrag zeigt in einem ersten Schritt die ökonomische Bedeutung der Pharmaindustrie am Wirtschaftsstandort sowie den Beitrag der Branche für den Forschungsstandort Deutschland auf. In einem zweiten Schritt wird die deutsche Pharmaindustrie im europäischen Vergleich betrachtet.

7.2 Die Pharmaindustrie am Standort Deutschland

7.2.1 Pharmaunternehmen am Wirtschaftsstandort

Pharmazeutische Unternehmen beschäftigten im Jahr 2020 rund 115.500 Mitarbeitende und erwirtschafteten einen Umsatz von 47 Mrd. €. Knapp zwei Drittel des Umsatzes werden im Ausland erwirtschaftet und damit nicht über das deutsche Gesundheitssystem finanziert, sondern über ausländische Kund:innen und Unternehmen. Im selben Jahr wurden am Standort pharmazeutische Erzeugnisse im Wert von 32 Mrd. € produziert. In Deutschland sind dies vor allem hochwertige verbrauchsfertige Medikamente, Impfstoffe so-

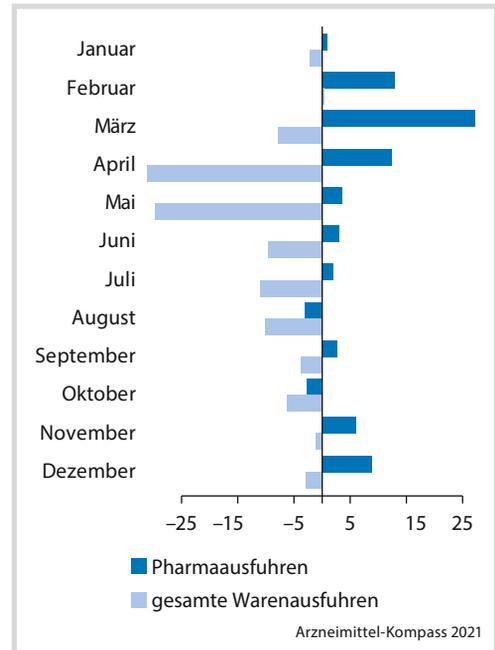
wie Zubereitungen für die medizinische Diagnostik: 86 % des Produktionswerts entfallen auf diese pharmazeutischen Spezialitäten. 12 % des hiesigen Produktionswerts sind der Herstellung pharmazeutischer Grundstoffe zuzurechnen, also der Herstellung aktiver pharmazeutischer Substanzen, die für die Medikamentenherstellung benötigt werden. Die hier ansässigen Unternehmen sind damit auf Zulieferungen von Startmaterialien, Hilfs- und Grundstoffen aus dem In- und Ausland angewiesen, soweit sie diese im eigenen Unternehmen nicht selbst herstellen (Grömling und Kirchhoff 2020). Die Vorleistungsquote der Pharmaindustrie, und damit der Anteil der Vorleistungen am Produktionswert der Branche, lag im Jahr 2018 nominal bei knapp über 50 % – im Durchschnitt der industriellen Sektoren beträgt die Vorleistungsquote gut zwei Drittel. Der verbleibende Teil des Produktionswerts entspricht der erwirtschafteten Bruttowertschöpfung, die in der Pharmaindustrie folglich eine deutlich höhere Bedeutung hat als im Verarbeitenden Gewerbe insgesamt (Grömling und Kirchhoff 2020). Im Jahr 2018 erwirtschafteten pharmazeutische Unternehmen eine Bruttowertschöpfung von 17,3 Mrd. €. Unternehmerische Investitionen sind entscheidend für die zukünftige Entwicklung des Pharmastandorts. Im Jahr 2019 investierten pharmazeutische Unternehmen vor Ort 2,3 Mrd. € in Anlagen, Gebäude und Maschinen und bekennen sich damit nach wie vor zum Wirtschaftsstandort Deutschland (Institut der deutschen Wirtschaft 2020).

Doch die Betrachtung der absoluten Werte ökonomischer Indikatoren greift zu kurz, um die Bedeutung der Branche für den Wirtschaftsstandort abschließend beurteilen zu können: Erstens zeigt sich die Pharmaindustrie bezogen auf ihre Größe im Vergleich zu anderen industriellen Branchen überdurchschnittlich produktiv und investitionsstark. Zweitens entwickelt sich die Pharmaindustrie im Vergleich zum Durchschnitt des Verarbeitenden Gewerbes auch in Krisenzeiten stabil. Drittens wirkt die Krisenresistenz der Branche über ihre vielfältigen Vorleistungsverflechtungen als

stabilisierender Faktor auf den gesamten Wirtschaftsstandort.

1) Für die Gestaltung eines zukunftsfähigen Wirtschaftsstandorts braucht es vor allem wertschöpfungs- und investitionsstarke Branchen vor Ort. Dies ist umso entscheidender, als dass sich in einer schrumpfenden wie auch alternden Bevölkerung das Arbeitsangebot im Zeitablauf verkleinert. Diese Entwicklung stellt nicht nur den Wirtschaftsstandort an sich, sondern ebenso die Finanzierbarkeit der sozialen Sicherungssysteme vor große Herausforderungen. Um die Auswirkungen des demografischen Wandels zumindest abfedern zu können, braucht es in Zukunft vermehrt wertschöpfungs- und investitionsstarke Branchen vor Ort. So erwirtschaftete die Pharmaindustrie je Beschäftigten im Jahr 2018 über 125.000 € Bruttowertschöpfung und belegte damit knapp nach der chemischen Industrie den zweiten Platz der wertschöpfungsstärksten Branchen am Standort (Institut der deutschen Wirtschaft 2020). Ähnlich stark zeigt sich die Pharmaindustrie hinsichtlich ihrer Investitionsintensität: Mit 18.900 € je Beschäftigten investierte die Pharmaindustrie im Jahr 2019 nur knapp weniger als der Fahrzeugbau, welcher nicht ganz 19.000 € je Beschäftigten am Standort in materielle Sachanlagen aufwendete.

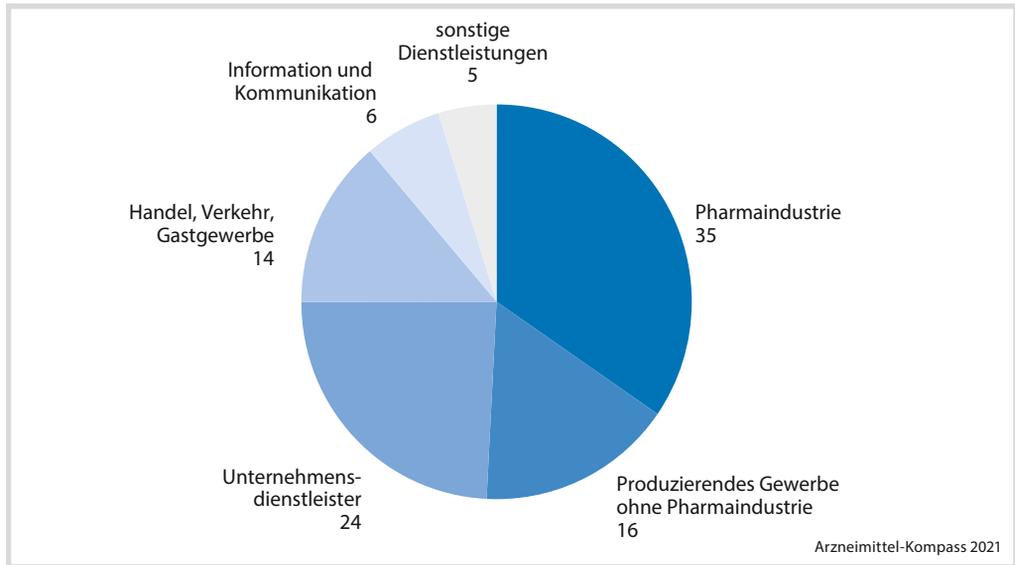
2) Während der industrielle Sektor Deutschlands aufgrund der gesellschaftlichen und ökonomischen Herausforderungen der Corona-Krise deutliche Einbrüche in seiner konjunkturellen Entwicklung verzeichnete, verblieb die Pharmaindustrie nahezu auf ihrem stabilen Wachstumspfad der Vorjahre (Kirchhoff und Schumacher 2021, 2021a). Der Umsatzindex der Pharmaindustrie lag real und arbeitstäglich bereinigt im Jahr 2020 zwar mit einem Minus von 1,1 % knapp unterhalb des Vorjahreswerts und auch die Auftragseingänge lagen 1,5 % niedriger als noch im Jahr 2019, aber die pharmazeutische Produktion verblieb mit einem leichten Rückgang von 0,3 % auf dem Vorjahresniveau. Das gesamte Verarbeitende Gewerbe musste im Jahr 2020 hingegen



■ **Abb. 7.1** Veränderung des Ausfuhrwerts im Vorjahresvergleich, 2020, in % (Quellen: Statistisches Bundesamt, Institut der deutschen Wirtschaft)

Auftragseingangseinbußen von 7,1 % im Vorjahresvergleich hinnehmen; der industrielle Umsatz ging um 10,1 % zurück, die Produktion sank um 10,6 %. Auch die Entwicklung der Ausfuhren pharmazeutischer Erzeugnisse zeigt die Krisenresistenz der Pharmaindustrie im Vergleich zum industriellen Durchschnitt deutlich auf (■ Abb. 7.1). Anders als die Exporte insgesamt konnte der Wert der ausgeführten pharmazeutischen Erzeugnisse nahezu über das gesamte Jahr 2020 gesteigert werden.

Alle Länder versuchen sowohl die Produktion als auch die Lieferfähigkeit von Wirkstoffen und Arzneimitteln in der Corona-Pandemie unter den teilweise massiven Einschränkungen durchgängig aufrecht zu erhalten, um die pharmazeutischen Wertschöpfungsketten und damit die Arzneimittelversorgung der Bevölkerung nicht zu gefährden. Von einem grundsätzlich gesteigerten Arzneimittelbedarf aufgrund der epidemiologischen Lage kann dage-



■ **Abb. 7.2** Inländische Vorleistungslieferanten der Pharmaindustrie, 2017, in % (Quellen: Statistisches Bundesamt, Institut der deutschen Wirtschaft)

gen nicht ausgegangen werden (Kirchhoff und Schumacher 2021). Doch die robuste Entwicklung der Branche ist nicht allein darauf zurückzuführen, dass Arzneimittel in einer medizinischen Krise unabdingbar sind. So sind pharmazeutische Lieferketten über eine vergleichsweise hohe Vorratshaltung oftmals besser abgesichert als Lieferketten anderer Branchen (Grömling und Kirchhoff 2020). Zudem ist die pharmazeutische Industrie grundsätzlich weniger abhängig von konjunkturellen Entwicklungen, da sich die Nachfrage nach Arzneimitteln vor allem am medizinischen Bedarf und weniger an wirtschaftlichen Schwankungen orientiert. Dies zeigte sich auch in der Wirtschaftskrise 2008/09, in der die Entwicklung relevanter Konjunkturindikatoren in der Pharmaindustrie stabiler verlief als in anderen industriellen Branchen (Kitanovic 2010).

3) Die Produktion eines Arzneimittels erfolgt in einem komplexen Zusammenspiel von Lieferanten, Sublieferanten, Herstellern und behördlicher Aufsicht. Aufgrund dieser Vernetzung mit Akteur:innen aus der eigenen und

aus einer Vielzahl anderer Branchen sind pharmazeutische Unternehmen nicht nur Treiber des medizinischen Fortschritts, sondern stabilisieren zudem den gesamten Wirtschaftsstandort. Indem sie Waren und Dienstleistungen von vorgelagerten Branchen beziehen, generieren die beauftragten Lieferanten Umsatz und Wertschöpfung und schaffen Arbeitsplätze. Gut zwei Drittel der von der Pharmaindustrie benötigten Vorleistungen werden dabei von Unternehmen aus dem Inland bezogen (WIOD 2016). Im Jahr 2017 waren ein Drittel ihrer inländischen Vorleistungen dem pharmazeutischen Bereich zuzurechnen, weitere 16 % dem verbleibenden produzierenden Gewerbe; die Hälfte ihrer Vorleistungen stammten von Unternehmen aus dem Dienstleistungsbereich (■ Abb. 7.2). Jeder Euro, der in der industriellen Gesundheitswirtschaft erwirtschaftet wird, schafft eine zusätzliche Wertschöpfung von 1,01 € in der Gesamtwirtschaft (Bundesministerium für Wirtschaft und Energie 2020) – die pharmazeutische Industrie leistet hierzu einen bedeutenden Beitrag.

7.2.2 Pharmazeutische Forschung in Deutschland

Spitzentechnologiesektoren wie die Pharmaindustrie entwickeln neue, grundlegende Technologien und erweitern so die Wachstumsmöglichkeiten der Wirtschaft (Legler und Frietsch 2006). Für einen global wettbewerbsfähigen Wirtschaftsstandort ist es daher entscheidend, dass Unternehmen der Spitzentechnologie ihre Forschungsstandorte vor Ort belassen, respektive ausbauen.

Über 21.000 Beschäftigte (in Vollzeitäquivalenten) waren im Jahr 2018 in den Forschungsabteilungen pharmazeutischer Unternehmen beschäftigt. Insgesamt wendete die Pharmaindustrie 7,8 Mrd. € für ihre Aktivitäten in der Forschung und Entwicklung (FuE) auf und ist damit nach dem Kraftfahrzeugbau und der Elektronik der drittstärkste forschende Industriezweig des Verarbeitenden Gewerbes (Abb. 7.3). FuE-Aktivitäten sind jene Tätigkeiten, die die Entstehung und Verwendung neuen Wissens zum Ziel haben

(OECD 2015). In der pharmazeutischen Industrie umfasst dieser Prozess die Erforschung neuer Wirkstoffkandidaten sowie die vorklinischen und klinischen Studien zur Zulassung des neuen Medikaments. Auch nach seiner Zulassung durchläuft das Medikament weitere klinische Studien, um Langzeitdaten zu seiner Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie zu Neben- und Wechselwirkungen zu erhalten (Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. 2018). Der überwiegende Teil der Forschungsaufwendungen erfolgt nach der vorklinischen Prüfung; 84 % der FuE-Aufwendungen fallen für Bereiche des Entwicklungsprozesses außerhalb der Präklinik an (Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e. V. 2020).

Die Pharmaindustrie gilt als die forschungsintensivste Branche in Deutschland, denn keine andere Branche wendet einen höheren Anteil ihres Umsatzes für Forschungsaktivitäten auf. Über 13 % des Umsatzes der pharmazeutischen Unternehmen flossen im Jahr 2017 in die FuE; darauf folgten die Elektronik mit einer Forschungsintensität von

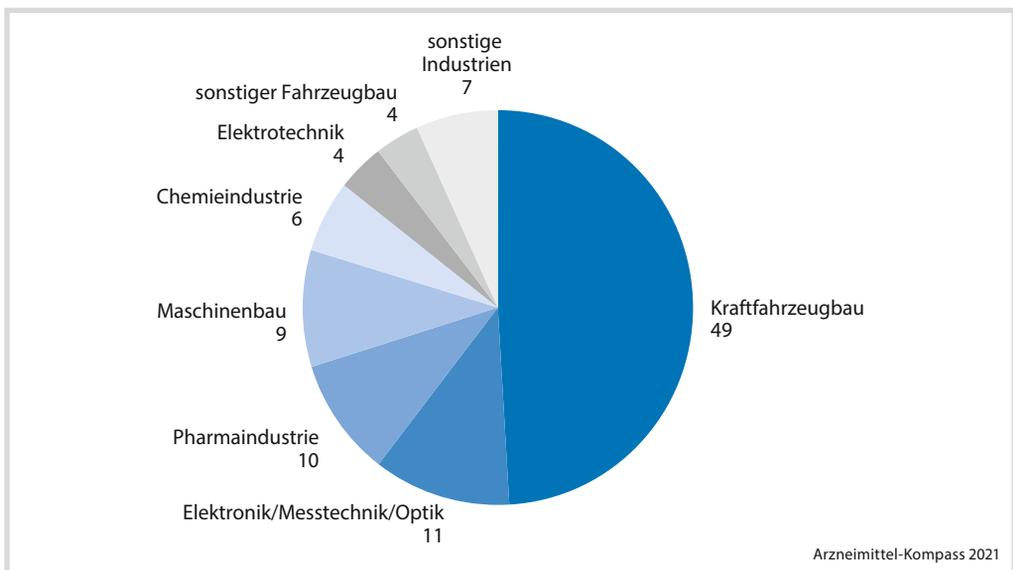


Abb. 7.3 FuE-Aufwendungen im Verarbeitenden Gewerbe nach Branchen, 2018, in % (Quellen: Stifterverband für die deutsche Wissenschaft, Institut der deutschen Wirtschaft)

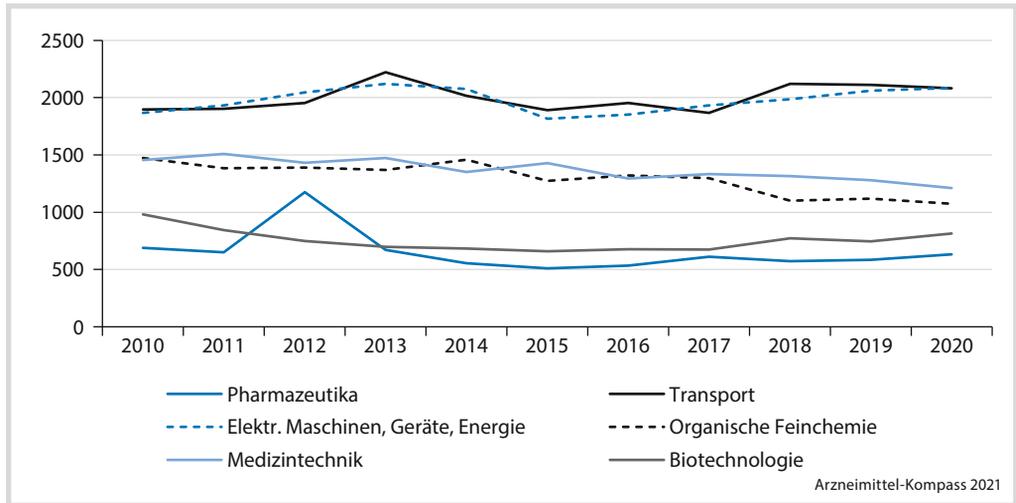


Abb. 7.4 Anzahl europäischer Patentanmeldungen aus Deutschland in ausgewählten Technologiefeldern (Quellen: Europäisches Patentamt, Institut der deutschen Wirtschaft)

8,5 % und der Kraftfahrzeugbau mit knapp 8 % (Stifterverband 2019).

Mit 5,2 Mrd. € fand der überwiegende Teil der Forschungsaufwendungen pharmazeutischer Unternehmen im Jahr 2018 Verwendung in hausinternen Forschungsaktivitäten. 2,6 Mrd. € wurden für externe FuE aufgewendet; hierbei handelt es sich um Aufwendungen der Unternehmen für FuE-Leistungen, die andere Unternehmen, Universitäten oder Forschungsinstitutionen für sie im Auftrag erbringen (Stifterverband 2021). Die pharmazeutische Forschung setzt seit Jahren zunehmend auf kooperative Innovationsprozesse. Die internen FuE-Aufwendungen stiegen im Zeitraum 2010 bis 2018 um 40 %, die externen FuE-Aufwendungen legten um 141 % zu. Die Zunahme strategischer Allianzen in der Pharmaforschung wurde unter anderem von einer steigenden Komplexität der Forschungsprozesse, neuen technologischen Möglichkeiten und einem steigenden Kostendruck der Gesundheitssysteme getrieben (Kirchhoff et al. 2020). Pharmazeutische Unternehmen sind vermehrt in nationale und internationale Forschungsnetzwerke eingebunden, die unternehmerische und akademische Forschung zusam-

menbringen. Die Zusammenarbeit mit unterschiedlichen Akteur:innen entlang der gesamten pharmazeutischen Wertschöpfungskette kann zu einer Erhöhung der FuE-Produktivität führen (de Vruueh und Crommelin 2017).

Für Analysen der Innovationskraft von Unternehmen, Branchen und Volkswirtschaften werden maßgeblich Patentdaten herangezogen. Patente gewährleisten den Anmeldenden für einen Zeitraum von in der Regel 20 Jahren das ausschließliche Nutzungsrecht an der Erfindung. Im Gegenzug veröffentlichen die Anmeldenden die technischen Details der Erfindung. Deutsche Unternehmen meldeten beim Europäischen Patentamt im Jahr 2020 631 Patente im Technologiefeld der Pharmazeutika an – der höchste Wert seit 2013. Zwar entwickelten sich die pharmazeutischen Patentanmeldungen in den letzten Jahren stabil, doch liegt die Zahl in anderen Technologiefeldern zum Teil deutlich höher (Abb. 7.4). So sind im pharmazeutischen Forschungsprozess nahezu ausschließlich Unternehmen aus der Pharmaindustrie aktiv; 93 % aller internen FuE-Aufwendungen im Erzeugnisbereich Pharmazie kommen aus der eigenen Branche; im Erzeugnisbereich der Elektronik und Elek-

rotechnik liegt dieser Anteil bei 63 % (Stifterverband 2019). Vor allem aber ist die Pharmaforschung sehr risikobehaftet und kostenintensiv. Im Durchschnitt dauert es 13 Jahre und kostet 1 bis 1,6 Mrd. US-Dollar, bis ein Medikament auf den Markt kommen kann (Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. 2015). Von 5.000 bis 10.000 Substanzen, die während der Forschungsphase neu synthetisiert werden, schaffen es im Durchschnitt zwölf Substanzen in die Phase der vorklinischen Prüfung, bei der in Laborversuchen insbesondere die Toxizität des Wirkstoffkandidaten getestet wird; auf dieser Stufe erfolgt in der Regel die Anmeldung zum Patent (Graetsch 2020). Von diesen Kandidaten gehen neun in die Erprobung am Menschen, ein Kandidat erreicht die Zulassung (Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. 2018). Pharmazeutische Unternehmen nehmen das sehr hohe unternehmerische Risiko einer Arzneimittelentwicklung auf sich, wenn ihnen die Rekapitalisierung der hohen Forschungsaufwendungen bei Markteintritt möglich erscheint – aufgrund der frühen Patentanmeldung steht ein Arzneimittel nach erfolgreicher Zulassung in der Regel noch zwölf Jahre unter Patentschutz (Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. 2018a).

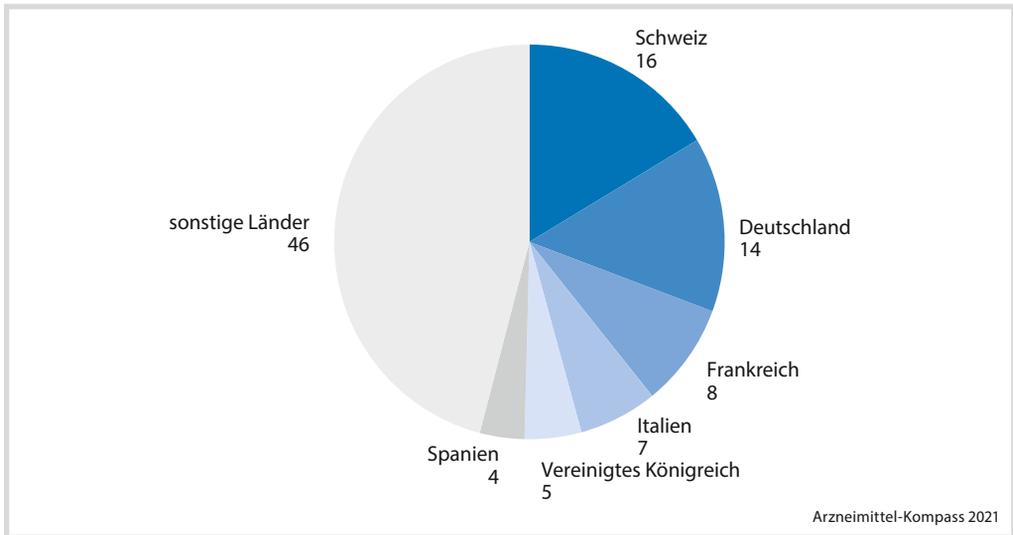
7.3 Die deutsche Pharmaindustrie im europäischen Vergleich

Im Jahr 2019 wurden knapp 49 % des Umsatzes im Weltpharmamarkt in Nordamerika generiert, 23 % in Europa (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations 2020). Zwar holten einige Schwelkenländer in der Vergangenheit auf und wurden für pharmazeutische Unternehmen zu immer wichtigeren Absatz- und Produktionsstandorten (Kirchhoff 2017). Jedoch wird die Liste der zehn größten Einzelmärkte der Pharmaindustrie nach wie vor von Ländern Nordamerikas und Europas dominiert, lediglich China und Brasilien als Länder außerhalb dieser beiden Wirtschaftsräume belegen Platz 2 respekti-

ve Platz 9. Deutschland positionierte sich im Jahr 2019 mit einem Anteil von 4,2 % auf dem vierten Rang der wichtigsten Einzelmärkte am Weltpharmamarkt – hinter den USA, China und Japan (Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e. V. 2020). Im Vergleich zum Jahr 2010 konnte Deutschland zwar seine Position halten, doch die USA bauten ihren Vorsprung aus, während China deutlich zulegte und an Japan vorbeizog. Der Gesamtumsatz auf dem Weltpharmamarkt stieg im Zeitraum 2010 bis 2019 jahresdurchschnittlich um 5,3 %. Die Länder der Europäischen Union konnten ihren gemeinsamen Umsatz im selben Zeitraum um jahresdurchschnittlich 3,1 % steigern, Deutschland legte jedes Jahr um durchschnittlich 4,1 % und China sogar um 12,3 % p. a. zu, die USA steigerten sich um 7,9 % p. a. (Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e. V. 2020, 2011).

Europa als einer der größten Pharmamärkte weltweit ist nach wie vor ein traditionell wichtiger Standort für die wirtschaftlichen Aktivitäten pharmazeutischer Unternehmen. Dabei zeigt sich Europa hinsichtlich der wirtschaftlichen Stärke und Entwicklung seiner nationalen Pharmastandorte heterogen. Neben der Schweiz gelten Deutschland, Frankreich, Italien, das Vereinigte Königreich und Spanien als die größten Produktionsstandorte Europas (im folgenden EU-27, inklusive der Schweiz und dem Vereinigten Königreich). 54 % der Bruttowertschöpfung der in Europa ansässigen Pharmaindustrie wurden im Jahr 2018 in diesen sechs Ländern erwirtschaftet, zwei Drittel der Pharmabeschäftigten Europas arbeiteten in diesen Ländern. Deutschland sticht nicht nur als wichtigster europäischer Absatzmarkt hervor. Im Jahr 2018 trug die deutsche Pharmaindustrie 15 % des Produktionswerts und 14 % der Bruttowertschöpfung (■ Abb. 7.5) – lediglich die Schweiz zeigte sich in diesen beiden ökonomischen Kenngrößen stärker. Mit einem Anteil von 22 % arbeiteten die meisten Pharmabeschäftigten Europas in Deutschland.

Die deutsche Pharmaindustrie ist im Bereich der FuE und Innovation im europäischen Vergleich ebenfalls stark aufgestellt. 25 % der



■ **Abb. 7.5** Bruttowertschöpfung der Pharmaindustrie in Europa (EU-27, inklusive Schweiz und Vereinigtem Königreich) nach Ländern, 2018, in % (Quellen: Eurostat, Institut der deutschen Wirtschaft)

internen FuE-Aufwendungen, die die Pharmaindustrie in Europa im Jahr 2017 aufwendete, entfielen auf in Deutschland ansässige Unternehmen. Deutschland liegt damit knapp hinter der Schweiz auf dem zweiten Rang (Kirchhoff und Schumacher 2021b). Im Jahr 2020 wurden von europäischen Unternehmen 3.472 pharmazeutische Patente beim Europäischen Patentamt angemeldet (Europäisches Patentamt 2021). Mit einem Anteil von 18 % entfallen die meisten dieser Patente auf deutsche Unternehmen, knapp gefolgt von Frankreich (17 %) und der Schweiz (14 %).

Die deutsche Pharmaindustrie ist nicht nur ein bedeutender Treiber für den heimischen Wirtschafts- und Forschungsstandort und steht dabei im Vergleich zu den anderen europäischen Pharmastandorten sehr gut da, sondern die hiesigen Unternehmen sind zudem eng in den europäischen Pharmastandort eingebunden und stärken diesen über ihre vielfältigen Vorleistungsverflechtungen: 72 % der von pharmazeutischen Pharmaunternehmen importierten Vorleistungen kommen aus der EU, 73 % der von der deutschen Pharmaindustrie exportierten Vorleistungen verblei-

ben in dieser Ländergruppe (WIOD 2016). Gleichwohl zeigt der internationale Vergleich der Pharmastandorte, dass sich andere Länder wie die USA oder China in der Vergangenheit besser entwickelt haben und Deutschland Gefahr läuft, seinen Rang zu verlieren. Die Gründe für diese Entwicklung sind aufgrund der Komplexität der Standortentscheidungen global aufgestellter Pharmaunternehmen vielfältig und umfassen beispielsweise einen im internationalen Vergleich zu hohen regulatorischen Aufwand, eine überdurchschnittliche Steuerbelastung der Unternehmen aber auch eine geringere Gründungs- und Risikobereitschaft (Bundesverband der deutschen Industrie e. V. 2021; Kirchhoff 2021).

7.4 Fazit

Der Forschungs- und Wirtschaftsstandort Deutschland ist wichtig für die pharmazeutische Industrie – und gleichzeitig ist eine starke Pharmaindustrie vor Ort wichtig für einen global wettbewerbsfähigen Forschungs-

und Wirtschaftsstandort. Pharmazeutische Unternehmen sind in Deutschland auf allen Stufen der pharmazeutischen Wertschöpfungskette tätig – sie forschen, entwickeln und produzieren hochwertige Arzneimittel und Diagnostika vor Ort und vertreiben ihre Produkte von Deutschland aus im In- und Ausland. Mit ihren wirtschaftlichen Aktivitäten und ihrer Exportstärke schaffen sie Arbeitsplätze, erwirtschaften eine überdurchschnittliche Wertschöpfung und leisten mit ihren Innovationen und über ihre starken Vorleistungsverflechtungen einen positiven gesamtwirtschaftlichen Beitrag zu Wohlstand und Beschäftigung.

Deutschland ist im globalen Wettbewerb nach wie vor ein wichtiger Standort für die Arzneimittelforschung und -produktion. Doch bereits seit einigen Jahren holen die USA und Länder aus dem asiatischen Raum auf. Investitionen in neue Therapiegebiete wie die Gen- und Zelltherapie finden mittlerweile überwiegend in diesen Ländern statt. So stieg die Zahl der Unternehmen, die in der regenerativen Medizin tätig sind, in Nordamerika im Zeitraum 2017 bis 2020 um 18 % auf 543, in Asien sogar um knapp 51 % auf 184 – in Europa (inklusive Israel) waren im Jahr 2020 238 Unternehmen in der regenerativen Medizin tätig und damit 2 % mehr als noch im Jahr 2017 (Alliance for Regenerative Medicine 2020, 2018). Neben der schleichenden Verlagerung der pharmazeutischen Forschung und Produktion zeichnete sich in den letzten Jahren in einigen Ländern ein zunehmender Protektionismus ab, wie in den USA, aber auch in der EU; dies ist gerade für eine exportstarke Branche wie der Pharmaindustrie eine bedenkliche Entwicklung. Um in Zukunft als wichtiger Pharmastandort im globalen Wettbewerb bestehen zu können, braucht es eine klug aufgestellte Industriepolitik. Neben der Sicherstellung des freien Warenverkehrs sind verlässliche investitions- und innovationsfreundliche Rahmenbedingungen am Standort unerlässlich. Dies umfasst Maßnahmen wie beispielsweise die Verbesserung der Finanzierungs- und Investitionsbedingungen, ebenso wie die Vereinfachung und Be-

schleunigung behördlicher Genehmigungsverfahren für Forschungsprojekte, aber auch für den Bau und die Qualifizierung von Anlagen sowie für die Validierung von Herstell- und Reinigungsprozessen – diese sind in Deutschland im Vergleich zu anderen Ländern zu langsam und zu kompliziert aufgestellt. Daneben ist ein wirtschaftlich attraktiver Zugang zum deutschen und europäischen Absatzmarkt ein ebenso wichtiger Faktor für unternehmerische Standortentscheidungen. Nur wenn sich pharmazeutische Unternehmen darauf verlassen können, dass sie ihre Produkte langfristig wirtschaftlich auf dem deutschen und europäischen Markt absetzen können, werden sie die benötigten hohen Investitionen aufbringen, um Forschungs- und Produktionsanlagen vor Ort auszuweiten respektive neu aufzubauen.

Literatur

- Alliance for Regenerative Medicine (2018) 2018 cell and gene therapy – state of the industry. https://alliancerm.org/wp-content/uploads/2018/05/ARM_SOTI_2018_FINAL.pdf. Zugegriffen: 10. Juni 2021
- Alliance for Regenerative Medicine (2020) Resilience in the face of Covid-19. AusBiotech + Invest 2020. <https://alliancerm.org/wp-content/uploads/2020/10/Ausbiotech-State-of-the-Industry-v2.pdf>. Zugegriffen: 10. Juni 2021
- Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (2020) Gesundheitswirtschaft: Fakten und Zahlen, Ausgabe 2019. Ergebnisse der Gesundheitswirtschaftlichen Gesamtrechnung. Bundesministerium für Wirtschaft und Energie, Berlin
- Bundesverband der deutschen Industrie e. V. (2021) Strategie für die industrielle Gesundheitswirtschaft: Anker in Krisenzeiten und Wachstumstreiber der Zukunft. Bundesverband der deutschen Industrie e. V., Berlin
- Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e. V. (2011) Pharma-Daten 2011. Bundesverband der deutschen Industrie e. V., Berlin
- Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e. V. (2020) Pharma-Daten 2020. Bundesverband der deutschen Industrie e. V., Berlin
- Europäisches Patentamt (2021) European patent applications per field of technology and per country of residence of the applicant for each individual year from 2011 until 2020. Patent Statistics. <https://www.epo.org/about-us/annual-reports>

- [statistics/statistics_de.html](#). Zugegriffen: 16. Apr. 2021
- European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (2020) The Pharmaceutical Industry in Figures – Key Data 2020. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, Brüssel
- Glaeske G (Hrsg) (2020) Innovationsreport 2020: Auswertungsergebnisse von Routinedaten der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2017 bis 2018. Universität Bremen, Socium, Bremen
- Graetsch D (2020) Ergänzende Schutzzertifikate für Arzneimittel – Ökonomisch-rechtliche Analyse unter besonderer Betrachtung von Wirkstoffkombinationen. Nomos, Baden-Baden
- Grömling M, Kirchhoff J (2020) Produktions- und Zulieferstrukturen der deutschen Pharmaindustrie. *IW-Trends* 47(4):23–44
- Hosseini M, Baur M (2020) Marktversagen bei der Arzneimittelversorgung am Beispiel von Antibiotika: Covid-19 wirft Schlaglicht auf das Problem – ist aber nicht dessen Ursache. *ifo-Schnelldienst* 73(5):26–29
- Institut der deutschen Wirtschaft (2020) Die pharmazeutische Industrie in Deutschland: Ein Branchenportrait. Institut der deutschen Wirtschaft, Köln
- Kirchhoff J (2017) Exportschlagler Gesundheit: Wachstumstreiber Schwellenländer? *IW-Report* (6). Köln
- Kirchhoff J (2021) Pharmastandort stärken, Vernetzung fördern – Industriepolitische Handlungsempfehlungen für eine zukunftsfähige Pharmaindustrie. *IW Policy Paper*. Köln (in press)
- Kirchhoff J, Mertens A, Scheufen M (2020) Der Corona-Innovationswettbewerb in der Wissenschaft: Eine Analyse der wissenschaftlichen Publikationen zur Bekämpfung der Corona-Pandemie und die Bedeutung für den Pharma-Standort Deutschland. *IW-Report* (17). Köln
- Kirchhoff J, Schumacher S (2021) Pharmaindustrie unter Pandemie-Bedingungen stabil: Konjunkturelle Entwicklung der pharmazeutischen Industrie im Jahr 2020. *IW-Report* (3). Köln
- Kirchhoff J, Schumacher S (2021a) Pharmaindustrie stark zum Jahresende. *IW-Kurzbericht* (16). Köln
- Kirchhoff J, Schumacher S (2021b) Daten und Fakten der deutschen Pharmaindustrie. Verbandforschender Arzneimittelhersteller e. V., Köln (Gutachten für den Verbandforschender Arzneimittelhersteller e. V.)
- Kitanovic J (2010) Die forschenden Pharma-Unternehmen im Konjunkturverlauf. *IW-Trends* 37(1):2–17
- Legler H, Frietsch R (2006) Neuabgrenzung der Wissenswirtschaft – forschungsintensive Industrien und wissensintensive Dienstleistungen (NIW/ISI-Listen 2006). Studien zum deutschen Innovationssystem, 22-2007. Niedersächsisches Institut für Wirtschaftsforschung, Hannover
- OECD (2015) Frascati manual 2015 – guidelines for collecting and reporting data on research and experimental development, the measurement of scientific, technological and innovation activities. OECD, Paris
- Schwabe U, Ludwig W (Hrsg) (2020) *Arzneiverordnungs-Report 2020*. Springer, Berlin
- Stifterverband für die deutsche Wissenschaft (2019) *arendi: Zahlenwerk 2019 – Forschung und Entwicklung in der Wirtschaft 2017*. Stifterverband für die deutsche Wissenschaft, Essen
- Stifterverband für die deutsche Wissenschaft (2021) *Forschung und Entwicklung in der Wirtschaft 2019. facts – Zahlen und Fakten aus der Wissenschaftsstatistik*. Stifterverband für die deutsche Wissenschaft, Essen
- Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (2015) *Statistics 2015: Die Arzneimittelindustrie in Deutschland*. Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V., Berlin
- Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (2018) *So entsteht ein neues Medikament: In Labors und Kliniken – Wie ein neues Medikament entsteht*. <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/so-funktioniert-pharmaforschung/so-entsteht-ein-medikament.html>. Zugegriffen: 29. März 2021
- Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (2018a) *So entsteht ein neues Medikament: Innovationen brauchen einen soliden Rahmen*. https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/so-funktioniert-pharmaforschung/so-entsteht-ein-medikament.html/_2-innovationen-brauchen-einen-soliden-rahmen. Zugegriffen: 9. Juni 2021
- de Vruhe R, Crommelin D (2017) Reflections on the future of pharmaceutical public-private partnerships: from input to impact. *Pharm Res* 34(5):985–1999
- WIOD – World Input-Output Database (2016) *World Input-Output Tables, 2016 Release*. <http://www.wiod.org/database/wiots16>. Zugegriffen: 22. März 2021

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Kapitel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.





Beschleunigte Zulassung von Arzneimitteln: Herausforderungen für Patient:innen, Datenqualität und faire Preise

Antje Haas, Thomas Mayer, Anja Tebinka-Olbrich, Maximilian Blindzellner, Elisa Beggerow und Andreas Nickel

Inhaltsverzeichnis

- 8.1 Einleitung – 107**
- 8.2 Überblick über beschleunigte Zulassungsverfahren – 108**
 - 8.2.1 „Conditional marketing authorisation“ – 108
 - 8.2.2 „Approval under exceptional circumstances“ – 110
 - 8.2.3 Orphan Drugs – 110
 - 8.2.4 Zugang versus Datenqualität – Balance finden – 112
- 8.3 Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit beschleunigter Zulassung – 113**
 - 8.3.1 Die Herausforderung des „unmet evidence need“ – 113
 - 8.3.2 Frühe Studienplanung – 113
 - 8.3.3 Anreize für Studien nach Zulassung – 114
 - 8.3.4 Studiendesigns für Studien nach Zulassung – 115

8.4	Erstattung von Arzneimitteln mit beschleunigter Zulassung – 116
8.4.1	Erstattungsbetragsverhandlungen bei Orphan Drugs – 116
8.4.2	Umkehrung des Verhältnisses von Evidenz und Preis – 117
8.4.3	„Managed entry agreements“ – 118
8.4.4	Anpassung des Erstattungsbetrages – 119
8.5	Fazit – 120
	Literatur – 120

■ ■ Zusammenfassung

Beschleunigte Zulassungen stellen die Nutzenbewertung und Erstattung von Arzneimitteln vor besondere Herausforderungen. Der Artikel setzt sich in Form eines narrativen Reviews mit den Auswirkungen dieser Zulassungen auf Patient:innen, Angehörige der Gesundheitsberufe und die Solidargemeinschaft sowie mit den möglichen Lösungsstrategien auseinander. Die Autor:innen geben dazu anhand aktueller Literatur zunächst einen Überblick über die Zulassung von Arzneimitteln mit „conditional marketing authorisation“, „approval under exceptional circumstances“ sowie Orphan Drugs. Anschließend stellen sie den Einfluss beschleunigter Zulassungen auf die Nutzenbewertung dar und bewerten diesen. Zum Schluss beschreiben sie in diesem Zusammenhang Herausforderungen im Hinblick auf Arzneimittelpreise.

8.1 Einleitung

Die Regulation des Marktzugangs von Arzneimitteln ist historisch durch die Abwägung von Unternehmerfreiheit und Patientensicherheit gekennzeichnet. Lange Jahre konnten Arzneimittel ohne Nachweis ihrer Wirksamkeit oder Sicherheit vertrieben werden. Erst nach der Contergan®-Katastrophe in den 50er und 60er Jahren wurde in der Bundesrepublik Deutschland 1978 erstmals eine Zulassungspflicht für Arzneimittel eingeführt. Durch die Zulassung sollen Wirksamkeit und Sicherheit der Arzneimittel sichergestellt werden. Seit Gründung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Jahr 1995 verlagert sich der Zulassungsprozess zunehmend auf die europäische Ebene. Obwohl auch das beginnende 21. Jahrhundert mit Cerivastatin (Lipobay®), Rofecoxib (Vioxx®) und anderen durch Arzneimittel-Skandale gezeichnet war (Suja et al. 2015), ist durch beschleunigte Zulassungen weltweit ein Wandel in der Regulierung des Arzneimittelmarkts zu beobachten. Ein entscheidender Teil der Evidenzgenerierung wird dabei von

der Phase vor der Zulassung auf die Phase nach der Zulassung verlagert – für mehr als die Hälfte aller Arzneimittel fehlen zum Zeitpunkt der Zulassung vergleichende Daten gegenüber Therapiealternativen (Naci et al. 2020). So wird die Zulassung auf der Grundlage niedrigerer Evidenzstandards ermöglicht. Im Gegenzug tragen Patient:innen das Risiko, mit schwächer wirksamen oder weniger sicheren Arzneimitteln behandelt zu werden.

Die ersten beschleunigten Zulassungen in der EU datieren zurück bis in die 1990er Jahre. Unter der Voraussetzung eines hohen „unmet medical need“ – zu Deutsch ungedeckten medizinischen Bedarfs – sollte es pharmazeutischen Unternehmen ermöglicht werden, Arzneimittel bereits vertreiben zu können, wenn deren Wirksamkeit und Sicherheit noch nicht ausreichend belegt sind (Baird et al. 2014). Doch welche Erkrankungen sind von „unmet medical need“ betroffen und welche nicht? Die Begrifflichkeit „unmet medical need“ ist nicht präzise definiert (Banzi et al. 2015; EC 2019; Vreman et al. 2019), sodass die Deutungshoheit weitgehend den pharmazeutischen Unternehmen überlassen ist.

Zu den beschleunigten Zulassungen werden hier „conditional marketing authorisation“, „approval under exceptional circumstances“ sowie Orphan Drugs gezählt. Eine „conditional marketing authorisation“ zielt darauf ab, „vielversprechende“ Arzneimittel schneller als gewöhnlich, d. h. bereits vor Verfügbarkeit aussagekräftiger Daten zuzulassen. „Approval under exceptional circumstances“ dient dazu, Arzneimittel zu Verfügung zu stellen, obwohl eine aussagekräftige Datenlage voraussichtlich nie erreicht werden wird. Orphan Drugs sollen eine geringe Prävalenz der behandelten Erkrankung oder fehlende Gewinnaussichten aufweisen.

In den letzten Jahren ist die Bedeutung beschleunigter Zulassungen stetig gewachsen (EC 2019; EMA 2016). ■ Abb. 8.1 stellt den Anteil von Wirkstoffen mit mindestens einer bestehenden Form der beschleunigten Zulassung an allen Neuzulassungen der EMA dar.

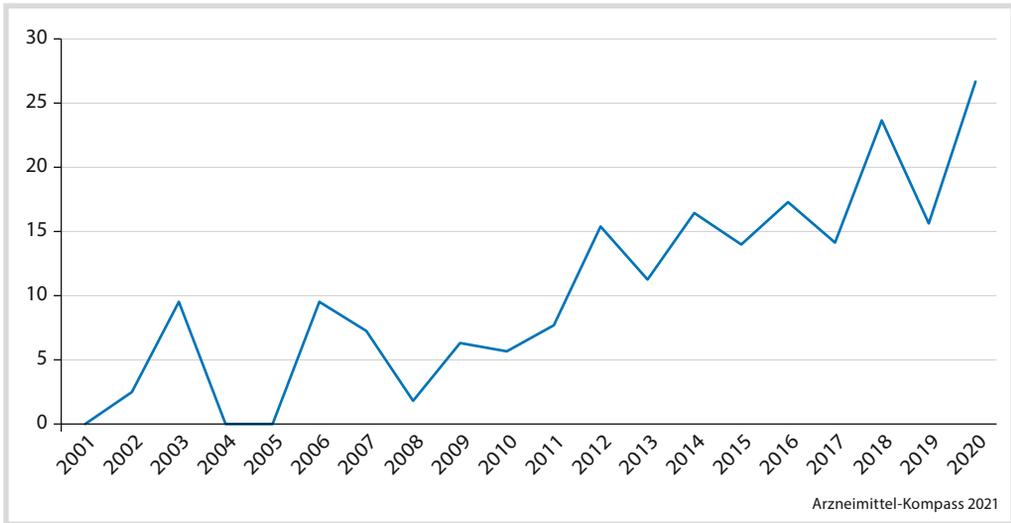


Abb. 8.1 Anteil der Arzneimittel mit mindestens einer bestehenden Form der beschleunigten Zulassung an allen durch die EMA erteilten Neuzulassungen nach Datum der Zulassung in % (Quelle: Europäische Arzneimittelagentur (EMA) ► www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data; zugegriffen: 02. März 2021). Bei bspw. Umwandlung einer bedingten Zulassung in eine reguläre Zulassung oder der Aufhebung des Orphan-Drug-Status wird das Arzneimittel von der EMA als regulär zugelassen angegeben

Einiges spricht dafür, dass diese Sonderformen der Zulassung zukünftig gar zur Regel werden könnten: Die EMA strebt mit dem Pilotprojekt „adaptive pathways“ einen iterativen Zulassungsprozess an. Danach soll ein Arzneimittel zunächst anhand sehr eingeschränkter Studiendaten für eine Patient:innenpopulation mit hohem „unmet medical need“ zugelassen werden und erst sukzessive sein Anwendungsgebiet vergrößern. Das Konzept der „adaptive pathways“ wird bereits mit den bestehenden Instrumenten der beschleunigten Zulassung umgesetzt (Ermisch et al. 2016).

8.2 Überblick über beschleunigte Zulassungsverfahren

Zunächst werden die regulatorischen Kriterien für die Erteilung der jeweiligen beschleunigten Zulassungen dargestellt. Es wird auch auf die wissenschaftliche Kritik an einigen Entwicklungen eingegangen. Die Verteilung der

einzelnen Zulassungsformen ergeben sich aus **Abb. 8.2**.

8.2.1 „Conditional marketing authorisation“

Im Jahr 2005 wurden EU-weit sogenannte bedingte Zulassungen („conditional marketing authorisation“, CMA) eingeführt. Sie sollen für Arzneimittel infrage kommen, bei denen die Notwendigkeit einer sofortigen Verfügbarkeit die Risiken begrenzter klinischer Informationen überwiegt (Banzi et al. 2017).

Voraussetzung für eine CMA ist zunächst, dass es sich um ein Arzneimittel für eine schwer belastende oder lebensbedrohliche Krankheit handelt. Alternativ kommen auch Arzneimittel für Krisensituationen oder Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs) für eine bedingte Zulassung in Betracht. Laut eigener Auswertungen der EMA betreffen tatsächlich fast die Hälfte

8.2 · Überblick über beschleunigte Zulassungsverfahren

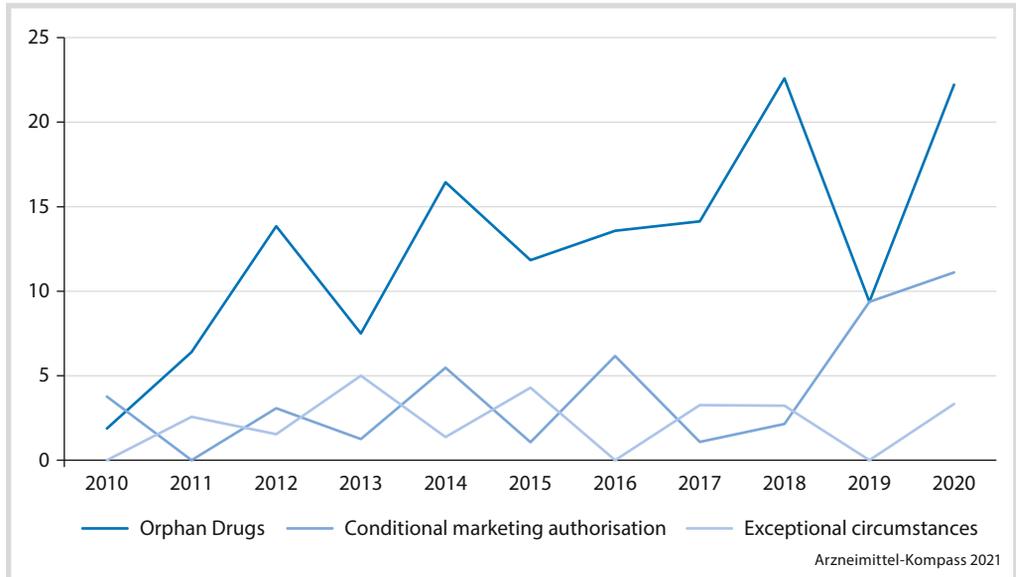


Abb. 8.2 Anteil der Arzneimittel mit „conditional marketing authorisation“, „approval under exceptional circumstances“ und Orphan Drugs an allen durch die EMA erteilten Neuzulassungen nach Datum der Zulassung in % (Quelle: Europäische Arzneimittelagentur (EMA) ► www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data; zugegriffen: 02. März 2021). Sind für ein Arzneimittel mehrere Formen der beschleunigten Zulassung einschlägig, wurde dieses Arzneimittel für alle jeweiligen Zulassungstypen berücksichtigt. Bei bspw. Umwandlung einer bedingten Zulassung in eine reguläre Zulassung oder der Aufhebung des Orphan-Drug-Status wird das Arzneimittel von der EMA als regulär zugelassen angegeben

te der unter CMA zugelassenen Arzneimittel Orphan Drugs. Mehr als die Hälfte aller CMA sind der Onkologie zuzurechnen (EMA 2016).

Damit die EMA eine CMA bewilligt, müssen mehrere Bedingungen gleichzeitig erfüllt sein: Das Nutzen-Risiko-Verhältnis muss entsprechend den Kriterien der EMA positiv sein. Zudem muss der Zulassungsinhaber in der Lage sein, die aus Zulassungssicht fehlenden Daten nachzuliefern. Schließlich muss ein „unmet medical need“ gedeckt werden. Eine letzte Voraussetzung für die CMA ist, dass der Nutzen der sofortigen Verfügbarkeit des Arzneimittels für die öffentliche Gesundheit die Risiken fehlender Daten überwiegt (s. ► Abschn. 8.2.4).

Eine CMA wird vorerst für ein Jahr ausgesprochen und muss jährlich erneuert werden. Wenn alle Auflagen erfüllt sind, wird sie in eine reguläre Zulassung umgewandelt. Die Erfüllung der Auflagen wird durch die EMA

derzeit unzureichend durchgesetzt. Auflagen werden oft nur verspätet und/oder unvollständig erfüllt (Banzi et al. 2015, 2017; Boon et al. 2010). In einer Auswertung der EMA anlässlich des zehnjährigen Jubiläums der CMA wird angegeben, dass sich die Umwandlung in eine Vollzulassung für die Mehrzahl der Arzneimittel (54 %) verzögerte, im Mittel um 2,4 Jahre (EMA 2016). Ein Widerruf der Zulassung setzt zudem den Nachweis eines negativen Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch die Zulassungsbehörde voraus. Dies bedeutet letztlich eine Umkehr der Beweislast. So sind zum Teil Arzneimittel mit CMA weiterhin verfügbar, obgleich die auferlegten konfirmatorischen Studien negativ verliefen, so geschehen beispielsweise bei Ataluren (McDonald et al. 2017) und Pixantron (Pettengell et al. 2020). Es fehlen effektive Sanktionen.

Die Anzahl der Wirkstoffe, für die eine CMA beantragt wurde, steigt stetig (EMA

2016). Erstaunlich ist, dass nur eine Minderheit der Unternehmen von vornherein eine CMA plant (Hoekman und Boon 2019). In der Mehrheit der Fälle beantragen dagegen Unternehmen, in der Regel solche mit größerer Erfahrung im Bereich der Zulassung von Arzneimitteln, erst im Verlauf des Zulassungsprozesses eine CMA. Dies geschieht dann, wenn sich abzeichnet, dass die vorhandenen Daten für eine „reguläre“ Zulassung nicht ausreichen (Hoekman und Boon 2019) – gewissermaßen als „Notnagel“. Welches Unternehmen will schon eingestehen, dass es die Zulassungsdaten selbst als nicht ausreichend ansieht? Für einige ist dieser Umstand Ausdruck einer Ausnutzung der ambiguen regulatorischen Rahmenbedingungen für eine interessengetriebene Verhandlungsstrategie (Hoekman et al. 2016; Hoekman und Boon 2019).

8.2.2 „Approval under exceptional circumstances“

Die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen („approval under exceptional circumstances“, AEC) ist bereits seit 1993 in der EU gesetzlich verankert. Sie betrifft Fälle, bei denen es den Antragstellenden unzumutbar ist, umfassende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorzulegen. Dies kann vorliegen, wenn die zu behandelnde Erkrankung extrem selten ist oder wenn die Erfassung vollständiger Informationen aus wissenschaftlicher Sicht unmöglich oder unethisch ist. Die wenigen gesetzlichen Grundlagen für die AEC erlauben einen weiten Bewertungsspielraum (van der Vossen et al. 2013).

Anders als eine CMA führt die AEC damit in der Regel nicht zur Umwandlung in eine reguläre Zulassung. Gleichwohl werden auch bei AEC Anforderungen an die Erhebung zusätzlicher Daten gestellt und das Nutzen-Risiko-Verhältnis jährlich durch die EMA überprüft. Außerdem können für diese Arzneimittel durch die Zulassung besondere Anforderungen für eine qualitative Leistungser-

bringung festgelegt werden. Schließlich sollen Fachinformation und Gebrauchsanweisung explizit darauf hinweisen, dass für das Arzneimittel in einigen Bereichen nur inadäquate Informationen vorliegen.

8.2.3 Orphan Drugs

Nach Angaben der EMA sind ca. 30 Mio. Bürger:innen der Europäischen Union von einer seltenen Erkrankung („orphan disease“) betroffen. Laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) existieren weltweit etwa 6.000–8.000 seltene Erkrankungen (Ludwig 2019). Die Bandbreite ist enorm und reicht von genetischen Erkrankungen bis zu seltenen Krebsarten. Die Entwicklung von Arzneimitteln im Bereich der seltenen Erkrankungen wurde lange Zeit vernachlässigt. Als Gründe werden fehlende Grundlagenforschung, klinische Heterogenität vieler Erkrankungen und mangelnde Rentabilität der Arzneimittelforschung genannt (Côté und Keating 2012). In Europa entschloss man sich im Jahr 2000, auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 die Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs) durch Schaffung von wirtschaftlichen Anreizen für die pharmazeutische Industrie anzugehen. Ziel sollte es sein, mehr Patient:innen mit seltenen Erkrankungen wirksame und sichere Therapieoptionen zur Verfügung zu stellen.

Nachfolgend werden gesetzliche Privilegien bei der Entwicklung von Orphan Drugs auf europäischer Ebene sowie in Deutschland dargestellt.

Gesetzliche Privilegien von Orphan Drugs

Auf europäischer Ebene

- Automatischer Zugang zum zentralisierten Zulassungsverfahren
- Zehnjährige Marktexklusivität für jede (neu) zugelassene Indikation

- Verlängerung der Marktexklusivität auf zwölf Jahre, wenn ein pädiatrischer Untersuchungsplan (PIP) abgeschlossen wird
- Direkte Unterstützung bei der Erstellung des Prüfplans, administrative und prozedurale Unterstützung durch die EMA
- Reduzierte Gebühren für regulatorische Prozesse
- Zugang zu spezifischen öffentlichen Förderungsprogrammen für Orphan Drugs

In Deutschland

- Unwiderlegliche Fiktion des Zusatznutzens im Nutzenbewertungsverfahren (bis zu einer Umsatzschwelle von 50 Mio. € innerhalb von zwölf Kalendermonaten)
- Keine vergleichende Nutzenbewertung gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ebenfalls bis zur o. g. Umsatzschwelle von 50 Mio. €)
- Dadurch privilegierte Erstattungsverhandlungen, mit der Möglichkeit, höhere Preise zu erzielen

Voraussetzung für eine Zulassung als Orphan Drug ist der Einsatz des Arzneimittels zur Prävention, Diagnose oder Behandlung einer lebensbedrohlichen oder anderweitig schweren Erkrankung. Außerdem dürfen entweder keine alternativen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen oder das neue Arzneimittel muss im Vergleich zu diesen einen erheblichen Nutzen aufweisen oder einen bedeutenden Beitrag zur Patient:innenversorgung leisten.

Zudem dürfen entweder

1. nicht mehr als 5 von 10.000 Menschen von der Erkrankung betroffen sein (Prävalenzkriterium) oder
2. das Arzneimittel voraussichtlich nicht genügend Gewinn einbringen, um die notwendigen Investitionen zu rechtfertigen (Umsatzkriterium).

Für kein einziges der bislang zugelassenen Orphan Drugs wurde dargelegt, dass die Investitionen nicht durch die Gewinne gerechtfertigt werden (EC 2019; Marselis und Hordijk 2020). Im Gegenteil: Eine Reihe von Orphan Drugs zählen als sogenannte „*nichebuster*“ zu den umsatzstärksten Arzneimitteln der Welt (Kakkar und Dahiya 2014; Marselis und Hordijk 2020). Auch für diese Arzneimittel, die keinerlei Förderung bedurft hätten, ist es derzeit seitens der EMA nicht möglich, die Orphan Drug-Privilegien wieder zurückzunehmen.

Der Erfolg der Industrieförderung im Bereich Orphan Drugs für die Versorgung von Patient:innen mit seltenen Leiden wird mittlerweile zunehmend kritisch betrachtet. Auch über 20 Jahre nach Inkrafttreten der Richtlinie sind nur für 1–2 % der seltenen Erkrankungen Arzneimittel verfügbar (Ludwig 2019; Sydow und Thom 2019). Die Europäische Kommission geht davon aus, dass die meisten Arzneimittel auch ohne Orphan-Privilegien auf den Markt gebracht worden wären (EC 2019; Marselis und Hordijk 2020). Auch das Ziel, allen Patient:innen neue Behandlungsoptionen tatsächlich zur Verfügung zu stellen, steht zunehmend in Frage. Denn der Zugang zu Orphan Drugs in der EU ist sehr ungleich verteilt: In einigen EU-Ländern mit eher niedriger Wirtschaftskraft werden viele Orphan Drugs nicht oder sehr spät vertrieben oder sind aufgrund ihres hohen Preises für die meisten Patient:innen unerschwinglich (Detiček et al. 2018; EC 2019; Newton et al. 2021; Szege-di et al. 2018). In manchen Ländern der EU sind weniger als ein Drittel der europaweit zugelassenen Orphan Drugs verfügbar (Detiček et al. 2018; EC 2019; Pejic et al. 2018). Auch die wissenschaftliche Datenlage ist für Orphan Drugs oftmals sehr eingeschränkt (EC 2019; Ludwig 2019).

Es haben sich Strategien der pharmazeutischen Unternehmen entwickelt, die bestehenden Anreize möglichst gewinnbringend zu nutzen (EC 2019). Eine Praktik ist das sogenannte „*slicing*“ (Ludwig 2019). Dabei werden Arzneimittel nur für bestimmte Teilmen-gen eigentlich häufiger Erkrankungen zugelas-

sen, die dann unter die Prävalenzschwelle von 5/10.000 Menschen fallen. Krankheiten werden damit durch eine wissenschaftlich genauere Charakterisierung quasi orphanisiert und Unternehmen profitieren so von den Vorteilen eines Orphan-Drug-Status. In den USA betrifft das „slicing“ mittels Biomarkern etwa jedes sechste Orphan Drug (Kesselheim et al. 2017). Aber auch in Europa, wo die EMA diesbezüglich etwas strengere Kriterien anlegt, wird ein solches Vorgehen beobachtet (ESIP 2019; Ludwig 2019; Tsigkos et al. 2014). Eine weitere Herausforderung liegt darin, dass Orphan Drugs zunehmend für Erkrankungen zugelassen werden, für die bereits eine Reihe von Therapieoptionen zur Verfügung stehen („clustering“). Nur mehr eines von fünf Orphan Drugs betrifft Erkrankungen ohne zugelassene Therapiealternative (EC 2019). Zusammengekommen konzentrieren sich die Investitionen der pharmazeutischen Unternehmen nicht unbedingt auf Erkrankungen mit dem größten ungedeckten Bedarf (EC 2019).

Dem Marktbereich Orphan Drugs wird weiter ein hochdynamisches Umsatzwachstum vorausgesagt, das etwa doppelt so hoch liegt wie das Wachstum im Arzneimittel-Gesamtmarkt (Ludwig 2019; Pomeranz 2019; Pomeranz et al. 2020). Manche Autoren sprechen mittlerweile gar von einem „pro orphan drug bias“ (Danzon 2018). Um das Instrument der Orphan Drugs zielgenauer auf den Patient:innen-Nutzen auszurichten, stehen Reformen der europäischen Gesetzgebung zu Arzneimitteln für seltene Leiden an.

8.2.4 Zugang versus Datenqualität – Balance finden

Die beschriebenen Zulassungsarten verbindet regelmäßig eines: Arzneimittel werden mit weniger aussagekräftigen Daten zugelassen als regulär erforderlich und können somit früher vermarktet werden. Dadurch verlängert sich der effektive und wirtschaftlich nutzbare Patentschutz. Die Kosten für Forschung und Ent-

wicklung dieser Arzneimittel verringern sich (Jayasundara et al. 2019; Prasad und Mailankody 2017). Die frühere Zulassung führt jedoch nicht in allen EU-Ländern zu einer früheren Verfügbarkeit dieser Arzneimittel für Patient:innen. Es besteht das Risiko, durch eine beschleunigte Zulassung schwerwiegende Nebenwirkungen nicht zu entdecken (Downing et al. 2017; Mostaghim et al. 2017) oder Patient:innen mit nur schwach wirksamen Arzneimitteln zu therapieren besteht, wie im Beispiel von Ataluren (McDonald et al. 2017). In einigen Fällen führt neue Evidenz zur Rücknahme der Zulassung – beispielsweise im Fall von Olaratumab (Tap et al. 2020).

Worin besteht das jeweilige Mindestmaß an Datenqualität für eine Zulassung? Diese Abwägung ist eine gesellschaftliche und zutiefst ethische Frage. Sie besitzt multiple Dimensionen: Zunehmend wird anerkannt, dass die bloße Zulassung eines Arzneimittels nicht bedeutet, dass Patient:innen auch Zugang dazu haben (EC 2019; McKendrick et al. 2017). In manchen Fällen kann die frühe Vermarktung aber auch eine aussagekräftige wissenschaftliche Untersuchung gänzlich verhindern (Banzi et al. 2017). Beispielsweise wurde nach beschleunigter Zulassung des Tuberkulostatikums Bedaquilin die ursprünglich konfirmatorische Phase-III-Studie TMC207-C210 aufgrund von „Änderungen des Entwicklungsplans des Zulassungsinhabers“ gestoppt (Banzi et al. 2015). Dabei liefern Studien wichtige Beiträge zur wissenschaftlichen Erkenntnis und damit für die Sicherheit späterer Patient:innen. Vieles spricht daher dafür, Patient:innen mit diesen Erkrankungen den Einschluss in klinische Studien zu erleichtern. Auch ist die Verfügbarkeit neuer, unzureichend untersuchter Arzneimittel unter Studienbedingungen für Patient:innen deshalb vorteilhafter, weil sie durch Probandenversicherungen im Falle möglicher Folgeschäden Entschädigung erhalten. Weiterhin dienen hohe Anforderungen für die Arzneimittelzulassung dazu, das Vertrauen der Bevölkerung in die Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln zu schützen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass

etwa die Hälfte der Studien der Phase III scheitern und nicht zur Zulassung führen. Gründe sind meist fehlende Wirksamkeit oder unzureichende Sicherheit der Arzneimittel (Kola and Landis 2004; Takebe et al. 2018). Tatsächlich sind beschleunigt zugelassene Arzneimittel häufiger von nebenwirkungsbedingten Veränderungen des Zulassungstextes betroffen (Mostaghim et al. 2017). Schließlich darf das Mindestmaß der Datenqualität für die Zulassung eines Arzneimittels auch nicht allein von der Seltenheit einer Erkrankung bestimmt werden. Denn eine solidarische Gesellschaft muss allen ihren Mitgliedern eine faire Chance auf wirksame und sichere Behandlung im Fall von Krankheit einräumen, unabhängig davon, ob es sich um eine häufige oder seltene Erkrankung handelt (Deutscher Ethikrat 2018).

8.3 Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit beschleunigter Zulassung

Im Weiteren wird auf die Probleme eingegangen, die sich aus beschleunigten Zulassungen für die Nutzenbewertung ergeben und es werden Lösungsstrategien beschrieben, um diesen zu begegnen.

8.3.1 Die Herausforderung des „unmet evidence need“

Die Aufgabe von Zulassungsbehörden besteht darin, Nutzen und Risiken eines Arzneimittels gegeneinander abzuwägen. Der Vergleich zu vorhandenen Arzneimitteln ist dabei nicht maßgeblich: Auch gleichwertige, schwächer wirksame oder schlechter verträgliche Produkte sollen zugelassen werden, wie Vertreter der Behörden in der Vergangenheit explizit betont haben (Eichler et al. 2019).

Im Gegensatz dazu besteht der Wesenskern des „health technology assessment“ (HTA) und konkret der Nutzenbewertung darin, mehrere Arzneimittel hinsichtlich ihres Nutzens

für Patient:innen miteinander zu vergleichen. Zulassungsstudien können oft gleichzeitig die Anforderungen der HTA-Institute erfüllen. Für Arzneimittel mit beschleunigter Zulassung gilt dies jedoch eher nicht: Zulassungsentscheidungen werden hier meist anhand von Studien ohne Vergleichsarm getroffen. Obwohl für 72 % der Orphan Drugs (EC 2019) und 63 % der Arzneimittel mit bedingter Zulassung (EMA 2016) therapeutische Alternativen verfügbar sind, werden zur Zulassung nur für etwa 10 % vergleichende Studien gegenüber einer dieser Alternativen durchgeführt (EMA 2016; Joppi et al. 2013). Darüber hinaus liefern deren Zulassungsstudien oft nur Ergebnisse zu Surrogat-Endpunkten aus Labormedizin oder Bildgebung – selten sind sie darauf gerichtet zu erheben, wie Patient:innen selbst ihren Krankheitszustand oder ihre Lebensqualität einschätzen oder ob sie aufgrund der neuen Therapie länger leben (Winstone et al. 2015). Für die stetig wachsende Zahl der Arzneimittel mit beschleunigter Zulassung ist die Datenlage zur Zulassung somit häufig nicht ausreichend, um deren Zusatznutzen im Vergleich zu anderen Therapien zu bewerten (Vreman et al. 2020a; Pinilla-Dominguez et al. 2020).

HTA-Berichte anhand qualitativer Studiendaten erfüllen keinen Selbstzweck und haben auch nicht bloß die Aufgabe, der Bestimmung eines angemessenen Preises zu dienen. Vor allem helfen sie Patient:innen und Ärzt:innen, eine individuelle, informierte Entscheidung zwischen alternativen Therapien zu treffen. Patient:innen, Ärzt:innen, HTA-Institute und damit auch die gesamte Gesellschaft stehen vor der Herausforderung, diese für sie notwendigen Informationen schnellstmöglich zu erlangen (Cipriani et al. 2020; Naci et al. 2020; Singh et al. 2020).

8.3.2 Frühe Studienplanung

Als Lösungsstrategie für den beschriebenen „unmet evidence need“ wird teilweise ein als „evidence-by-design“ (Eichler et al. 2019) bezeichnetes Vorgehen vorgeschlagen, in dem

Zulassungsbehörden und HTA-Institute proaktiv und transparent ihre jeweiligen Studienanforderungen an pharmazeutische Unternehmen kommunizieren. Das Ziel besteht darin, Planungssicherheit für die Industrie zu schaffen, sodass zum Zeitpunkt der Zulassung aussagekräftige Daten für Zulassungs- und HTA-Zwecke vorliegen (Vreman et al. 2020a). Zu diesem Zweck werden derzeit vor allem vertrauliche Studienberatungen mit einzelnen pharmazeutischen Unternehmen durchgeführt, seit 2010 auch auf europäischer Ebene (Tafari et al. 2016). Solche Beratungsgespräche werden vielfach wegen ihrer Intransparenz kritisiert (ISDB et al. 2014). Zudem sind individuelle Beratungen ineffizient, weil eine Vielzahl von Unternehmen mit den letztlich identischen Informationen versorgt werden. Dieser aufwändige Prozess fruchtet außerdem nicht in ausreichendem Maße: Selbst im Rahmen der gemeinsamen europäischen Studienberatung wurden Empfehlungen einer Mehrheit der HTA-Institute zum Vergleichsarm nur in 38 % aller Fälle umgesetzt (Tafari et al. 2018). Eine Lösung, um dem steigenden Beratungsbedarf der Industrie zu entsprechen und gleichzeitig Effizienz und Transparenz der Beratungen zu steigern, kann in der Verfügbarkeit von öffentlichen Guideline-Dokumenten der HTA-Institute liegen (Ofori-Asenso et al. 2020). Eine verstärkte europäische Zusammenarbeit der mitgliedsstaatlichen HTA-Institute kann zusätzlich als Sprachrohr dienen und in der Öffentlichkeit mit starker Stimme die gemeinsamen, notwendigen Evidenzanforderungen kommunizieren (GKV-SV 2018).

8.3.3 Anreize für Studien nach Zulassung

Eine weitere Möglichkeit, dem „unmet evidence need“ zu begegnen, wird in der raschen Durchführung zusätzlicher Studien gesehen, die im Rahmen eines erneuten HTA („späte Nutzenbewertung“) bewertet werden können

(„post-approval evidence generation“, PAEG) (Vreman et al. 2020c).

Strategische Ausgangssituation für die Forschung in zugelassenen Indikationen

Zur Erörterung dieses Lösungsansatzes ist zunächst die strategische Ausgangslage der pharmazeutischen Unternehmen zu berücksichtigen: 81 % der von der Industrie eigenständig initiierten Studien nach Zulassung untersuchten neue Indikationen oder Indikationserweiterungen anstelle bereits zugelassener Indikationen (Vreman et al. 2020c). Die Durchführung weiterer Studien lohnt sich aus Sicht der Industrie offenbar nur, wenn künftige Mehrumsätze die erforderlichen Investitionen und das Risiko eines negativen Studienergebnisses aufwiegen. Weitere Forschung scheint umso unattraktiver, je umfangreicher die Investitionen und je größer das Risiko des Scheiterns sind. Gerade bei „schwachen“ Produkten, die nicht oder nur marginal besser sind als bestehende Therapiealternativen, fehlen offenbar wirtschaftliche Anreize, weitere wissenschaftlichen Studien durchzuführen.

Legislative Anreize

Um PAEG zu gewährleisten, müssen also zukünftig positive Anreize gesetzt werden, die darauf zielen, höhere Umsätze erst nach erfolgreicher Durchführung der notwendigen Studien zu erlauben.

Als Voraussetzungen für hohe Umsätze werden gemeinhin genannt (Brenna et al. 2020):

1. die Zulassung des Arzneimittels,
2. die Erstattung durch die Solidargemeinschaft,
3. ein Preis mit ausreichender Profitmarge und
4. ein hoher Marktanteil/geringer Wettbewerb.

Arzneimittel mit beschleunigter Zulassung (ad 1) werden in Deutschland sofort erstattet, sobald sie im Markt verfügbar sind (ad 2). Wenn es sich um Orphan Drugs handelt,

gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, selbst wenn für das Arzneimittel keine tatsächlichen Vorteile nachgewiesen wurden. Orphan Drugs genießen also dank dieses gesetzlich „fingierten“ Zusatznutzens einen profitablen Preis (ad 3) und dank ihrer Marktexklusivität ein weitgehendes Monopol (ad 4). In dieser Ausgangslage haben Unternehmen bereits zum Zeitpunkt des Marktzugangs bestmögliche Ertragsvoraussetzungen. Zusätzliche Studien bedeuteten aus Unternehmersicht nur vermeidbare Investitionskosten und letztlich Risiken. Dass die Durchführung aussagekräftiger Studien nach Zulassung auch in praxi eine Seltenheit bleibt (Davis et al. 2017; Pease et al. 2017; Salcher-Konrad et al. 2020), kann daher aus ökonomischer Sicht nicht überraschen.

Daraus ergibt sich, dass allein durch ökonomische Anreize effektiv das Decken eines „unmet evidence need“ befördert werden kann. Ausgehend von einem niedrigen Einstiegspreis sollte dann erst mit Verfügbarkeit aussagekräftiger Evidenz eine Preissteigerung möglich werden (Cherla et al. 2021; Cipriani et al. 2020; Gellad und Kesselheim 2017; Pontes et al. 2019; s. dazu ► Abschn. 8.4). Nachträgliche Preissenkungen allein (wie sie derzeit in § 130b Abs. 3 S. 7 ff. SGB V vorgesehen sind) sind nicht ausreichend: Ausgehend von weiterhin extrem hohen Einstandspreisen verstärken sie sogar noch den Fehlanreiz, aussagekräftige Studien möglichst zu verzögern.

8.3.4 Studiendesigns für Studien nach Zulassung

Wenn die ökonomischen Hürden für „post-approval evidence generation“ überwunden wurden, stellt sich schließlich die Frage, welche Methoden sich zur Evidenzgenerierung eignen.

Auflagen der Zulassungsbehörden

Für viele Arzneimittel mit beschleunigter Zulassung werden bereits durch die Zulas-

sungsbehörden nachträgliche Studien im Rahmen sogenannter „post-authorisation measures“ (PAM) auferlegt. Diese dienen allerdings der Nutzen/Risiko-Abwägung. Für vergleichende Bewertungen des tatsächlichen Nutzens für Patient:innen eignen sie sich oft nicht (Davis et al. 2017; Joppi et al. 2016; Salcher-Konrad et al. 2020; Vreman et al. 2020a, 2020b).

Beobachtungsstudien

Der deutsche Gesetzgeber hat das Problem des „unmet evidence need“ erkannt und mit § 35a Abs. 3b SGB V in einem ersten Schritt das Instrument der Anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) geschaffen. Zu begrüßen ist zunächst die gesetzliche Vorgabe an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), verbindliche und transparente Vorgaben an Methodik und Endpunkte der geforderten Studien zu machen (vgl. Ruof et al. 2016). Allerdings sind die gesetzlich vorgesehenen Sanktionen durch Preisabschläge (§ 130b Abs. 3 S. 7 ff. SGB V) nicht geeignet, weil sie einen Fehlanreiz erzeugen, im Rahmen des Möglichen die Datenerhebung zu verzögern, um länger von hohen Einstandspreisen zu profitieren (s. o.). Die wesentliche Einschränkung des Instruments liegt schließlich darin, dass lediglich Beobachtungsstudien erfasst werden sollen. Randomisierte Studiendesigns werden sogar explizit ausgeschlossen. Tatsächlich haben aber beide Werkzeuge ihre Berechtigung: Vergleiche anhand von Beobachtungsstudien können geeignet sein, wenn der Nachweis eines sehr großen Unterschiedes erbracht werden soll (Cipriani et al. 2020; Glasziou et al. 2007) und viele Patient:innen erfasst werden können (Dhiman et al. 2019; IQWiG 2020). In der medizinischen Realität bestehen allerdings oft lediglich geringe Effektunterschiede. Betroffen sind zudem häufig nur wenige Patient:innen. In diesen Fällen sind randomisierte Studien weitaus effizienter und kostengünstiger. Es wäre für alle Beteiligten misslich, wenn zur Beantwortung einer Frage allein aufgrund einer gesetzlichen Einschränkung wissenschaftlich ungeeignete Instrumente genutzt

werden müssten: Um einen Nagel in die Wand zu schlagen, benutzt man schließlich auch keinen Schraubenzieher.

Registerbasierte, randomisierte Studien

Es spricht vieles dafür, § 35a Abs. 3b SGB V anzupassen und methodenoffen zu gestalten. Erst die Möglichkeit randomisierter Datenerhebungen für beschleunigte Zulassungen kann allen Fallkonstellationen gerecht werden. Die vielversprechendste Entwicklung in diesem Zusammenhang sind registerbasierte, randomisierte Studien (rRCT) (Foroughi et al. 2018; Li et al. 2016; Mathes et al. 2017; McCord et al. 2018). rRCT verbinden die Vorteile pragmatischer Beobachtungsstudien mit der Validität randomisierter Studien (McCord et al. 2018). Auf apparative Endpunktdiagnostik oder Verblindung wird häufig verzichtet. Insbesondere für nach der Zulassung generierte, zusätzliche Evidenz erscheint dies akzeptabel. Es ist ermutigend, dass national und international das enorme Potenzial qualitativer und interoperabler Gesundheitsdaten für die evidenzbasierte Medizin zunehmend erkannt wird. Die Erfahrungen in Skandinavien belegen die Stärken von rRCT bei der Beantwortung versorgungsrelevanter klinischer Fragen mit geringem Aufwand, Dauer und Kosten (Fröbert et al. 2013; Lauer und D'Agostino 2013; Lagerqvist et al. 2014). Aufbauend darauf besteht die Chance, mit rRCT Patient:innen dringend benötigte Erkenntnisse über Arzneimittel zur Verfügung zu stellen. Auch bietet sich die Gelegenheit, durch den Vergleich mehrerer Arzneimittel, von Kombinationen und sequenziellen Therapiestrategien wichtige, bislang fehlende Informationen für die medizinische Versorgung zu generieren. Gleichzeitig stärken diese Maßnahmen den Wissenschafts- und Innovationsstandort an einer entscheidenden Stelle. Voraussetzung ist allerdings der Ausbau einer forschungs-offenen Registerinfrastruktur. Dieser Ausbau sollte von Beginn an europäisch gedacht werden, um Datenaustausch zu ermöglichen, aussage-

kräftige Datenpools aufzubauen und ein Nebeneinander von Insellösungen zu vermeiden. Diese öffentliche Infrastruktur könnte dann durch pharmazeutische Unternehmen, z. B. im Rahmen von Anwendungsbegleitenden Datenerhebungen nach § 35a Abs. 3b SGB V gebührenpflichtig genutzt werden. Im Übrigen ist auch für sämtliche Studien nach Zulassung eine transparente Kommunikation der wesentlichen Anforderungen an Design und Durchführung der Studie seitens der HTA-Institute entscheidend.

8.4 Erstattung von Arzneimitteln mit beschleunigter Zulassung

Schließlich soll auf die Konsequenzen beschleunigter Zulassungen für die Verhandlungen zum Erstattungsbetrag eingegangen werden. Mögliche Ansätze zum Umgang mit der Unsicherheit zum Nutzen dieser Arzneimittel werden anhand aktueller Literatur dargestellt.

8.4.1 Erstattungsbetragsverhandlungen bei Orphan Drugs

Die Evidenz für Arzneimittel mit beschleunigter Zulassung ist oft lückenhaft (Pinilla-Dominguez et al. 2020; Vreman et al. 2020a). Für Orphan Drugs, die den größten Anteil der beschleunigten Zulassungen stellen, wird ein Zusatznutzen gesetzlich „fingiert“. Der Anteil an Nutzenbewertungen mit „nicht quantifizierbarem“ Zusatznutzen beträgt folglich bei Orphan Drugs 55 %, bei Non-Orphan Drugs dagegen nur 5 % (s. ► Kap. 17). Dies stellt die Verhandlungsparteien vor das Problem, ohne konkrete Aussage zum Zusatznutzen einen Erstattungsbetrag zu verhandeln. Neben der Monetarisierung des Zusatznutzens selbst sind für Arzneimittel mit Zusatznutzen gemäß § 130b Abs. 9 SGB V die Jahrestherapiekosten vergleichbarer Arzneimittel sowie die tatsäch-

lichen Abgabepreise in anderen europäischen Ländern zu berücksichtigen. Die Berücksichtigung der Kosten vergleichbarer Arzneimittel bewirkt, dass ein historisch bedingtes hohes Preisniveau automatisch auf neue Arzneimittel übertragen wird – ohne dass jemals die Gleichwertigkeit der Arzneimittel untereinander bewiesen worden wäre. Es befördert zudem die Entkopplung zwischen „teuren“ und „günstigen“ Therapiegebieten und wirkt damit der Gleichbehandlung innovativer Arzneimittel eher entgegen. Der Marktzugang und damit die Preisbildung findet in anderen europäischen Ländern im Vergleich zu Deutschland wesentlich verzögert statt. In Deutschland vergehen im Median 55 Tage zwischen Zulassung und Markverfügbarkeit von Orphan Drugs. In Frankreich und Spanien beträgt diese Zeitspanne bspw. mehr als 1,5 Jahre. Im Durchschnitt liegen in den anderen europäischen Ländern zwischen der Zulassung und der Markverfügbarkeit von Orphan Drugs knapp zwei Jahre (Newton et al. 2021). Dies führt dazu, dass im Verhandlungsprozess für den Erstattungsbetrag zu Orphan Drugs in Deutschland entweder gar keine europäischen Vergleichspreise vorhanden sind oder es sich bei diesen um ebenfalls von den Unternehmen frei gewählte Listenpreise handelt.

Pharmazeutische Unternehmen lehnen es schließlich weitgehend ab, nach den entsprechenden Preisverhandlungen die tatsächlichen Abgabepreise in anderen europäischen Ländern zu offenbaren. Stattdessen werden – sofern ein Arzneimittel in anderen europäischen Ländern bereits zur Verfügung steht – regelmäßig nur „Schaufenster-Preise“ übermittelt und so das tatsächliche Preisgefüge in Europa mit den (teils vertraulichen) Rabatten verschleiert.

8.4.2 Umkehrung des Verhältnisses von Evidenz und Preis

Traditionell werden Arzneimittelpreise seitens der Unternehmen mit hohen Forschungs- und Entwicklungskosten begründet – insbesondere für aufwändige klinische Studien (Franzen et al. 2020). In den letzten Jahren ist allerdings zu beobachten, dass durch die pharmazeutischen Unternehmen das Verhältnis von Evidenz und Listenpreis praktisch auf den Kopf gestellt wird. Gerade für diejenigen Arzneimittel mit der schwächsten Datenlage werden die höchsten Preise gefordert. Die weltweit teuersten Medikamente – basierend auf ihrem Listenpreis – sind hauptsächlich Orphan Drugs (Mikulic 2020). Dieses Paradoxon wird besonders bei der neuen Gruppe der ATMP („advanced therapy medical products“) deutlich. Bei diesen Gewebe-, Zell- und Gentherapien bestimmt das Heilungsversprechen, also das „Prinzip Hoffnung“, die extrem hohen Preisforderungen. Die tatsächliche Datenlage basiert hingegen oftmals nur auf nicht vergleichenden Studiendaten für niedrige Proband:innenanzahlen (Elsallab et al. 2020; Hanna et al. 2016a; de Wilde et al. 2018). Demnach können die Preisforderungen auch nicht mit hohen Forschungs- und Entwicklungskosten begründet werden (Danzon 2018; Jayasundara et al. 2019).

Entwicklung der Arzneimittelausgaben

Die Bedeutung von Arzneimitteln mit beschleunigter Zulassung für die Gesundheitsausgaben wächst zusehends. So sind beispielsweise seit 2007 bis heute die GKV-Ausgaben für Orphan Drugs fast um 500 % angestiegen, während der Gesamtmarkt in diesem Zeitraum nur um 85 % zunahm (Schwabe und Ludwig 2020). Auch die Jahrestherapiekosten neu zugelassener Arzneimittel mit beschleunigter Zulassung stiegen zwischen 2011 und 2019

jedes Jahr im Durchschnitt um 30.000 € an (Erdmann und Haas 2021). Für die extrem teuren ATMP zeichnet sich ein noch stärker ansteigender Trend ab. Die Therapiekosten liegen hier zum Teil bei mehreren Millionen € – für eine einmalige Behandlung.

Sprengkraft für die Finanzierbarkeit des Gesundheitssystems

Die derzeit zugelassenen ATMP fokussieren sich noch auf relativ kleine Gruppen von Patient:innen. Die Entwicklung geht jedoch weiter und über den Orphan-Drug-Bereich hinaus. Sie wird in absehbarer Zeit Volkskrankheiten erreichen (z. B. Herzinsuffizienz oder altersbedingte Makuladegeneration) (Hanna et al. 2016b; Pugazhendhi et al. 2021). Sollten pharmazeutische Unternehmen auch hier die Preisforderungen an einem Versprechen auf Heilung ausrichten, steht bei einer möglichen Patient:innen-Zahl im Millionenbereich die Finanzierbarkeit des Gesundheitswesens in Frage.

Weitere Sprengkraft liegt in der Kombination von ATMP mit bereits etablierten oder auch neuen Therapien im jeweiligen Anwendungsgebiet, insbesondere, wenn Daten fehlen, die eine solche Anwendung unterstützen. Ein besonders eindrückliches Beispiel ist die Gentherapie Zolgensma[®] im Anwendungsgebiet Spinale Muskelatrophie, einer erblich bedingten Krankheit, die v. a. Kinder schwer betrifft. Trotz der extremen Preisforderung von über 2 Mio. € für eine einmalige Behandlung mit Zolgensma[®] ist eine langfristige Heilung durch das Präparat derzeit nicht belegt. Der zusätzliche Einsatz anderer Arzneimittel wie das ebenfalls hochpreisige Nusinersen oder Risdiplam erscheint daher wahrscheinlich, um diesen Kindern eine potenziell bessere Entwicklung zu ermöglichen. Für einzelne Patient:innen können so über einen Zeitraum von fünf Jahren für die Krankenkasse allein Arzneimittelausgaben von bis zu 4 Mio. € pro Patient:in entstehen. Für weitere neuartige Gentherapien bspw. gegen Hämophilie ist Ähnliches zu erwarten.

8.4.3 „Managed entry agreements“

Vertragliche Lösungsstrategien zur Kompensation von Unsicherheiten im Zusammenhang mit neuen Arzneimitteln werden in der Wissenschaft unter dem Terminus „managed entry agreements“ (MEA) diskutiert (Dabbous et al. 2020; Klemp et al. 2011; Pauwels et al. 2017).

Preis-Mengen-Regelungen

Eine Strategie zum Umgang mit Unsicherheiten bezüglich der behandelten Patient:innenzahl und Zielpopulation sind Preis-Mengen-Regelungen. Diese werden international (Andersson et al. 2020) und auch in Deutschland seit einiger Zeit als Bestandteil von „finance-based managed entry agreements“ genutzt. Ein wesentlicher Vorteil dieser Instrumente ist ihre einfache Administration (Andersson et al. 2020). Herausforderungen ergeben sich allerdings in Deutschland daraus, dass derzeit nur ambulant verordnete Gesamt-abgabemengen betrachtet werden können, da die verfügbaren Daten nach § 84 Abs. 5 SGB V (GAMSi-Daten) eine Erfassung von Teilindikationen nicht zulassen. Um allerdings auswerten zu können, ob ein Arzneimittel tatsächlich überwiegend für Erkrankungen eingesetzt wird, für die ein Zusatznutzen nachgewiesen wurde, wäre eine wesentlich detailliertere und präzisere Kodierung der Erkrankungen erforderlich (Dabbous et al. 2020). Dies könnte durch eine automatisierte und flächendeckende Nutzung medizinischer Terminologie zur Verschlüsselung medizinischer Information erreicht werden. Diese Versorgungsdaten könnten so bspw. eingesetzt werden, um zu identifizieren, in welchen Anwendungsgebieten ein Arzneimittel in der Realität bevorzugt eingesetzt wird. Auch das Bundessozialgericht (BSG) hat die häufig unsichere Datenlage im frühen Stadium nach Markteinführung, in dem die frühe Nutzenbewertung und die Erstattungsbeitragsverhandlungen liegen, anerkannt und die Nutzung von Versorgungsdaten für die Preisbildung gefordert (BSG 2018).

Erfolgsabhängige Vergütungsmodelle

Diskutiert werden zudem zunehmend erfolgsabhängige Vergütungsmodelle („performance-based managed entry agreements“), bei denen sich der Erstattungsbetrag an konkrete Therapieerfolge anpasst, die anhand von Versorgungsdaten erhoben werden.

Erfolgsabhängige Vergütungsmodelle erscheinen grundsätzlich als Option für Therapien mit unzureichender klinischer Evidenz aus dem Zulassungsverfahren (Lucas 2016). Eine erfolgsabhängige Vergütung fördert allerdings nicht die Erhebung weiterer klinischer Evidenz für Patient:innen und Behandelnde (Dabbous et al. 2020; Garattini und Curto 2016; s. ► Abschn. 8.3.3).

Eine weitere Herausforderung besteht darin, dass der Preis eines Arzneimittels davon abhängig gemacht wird, ob es Patient:innen mit guter oder schlechter Prognose verordnet wird („confounding by indication“). Es könnten damit Anreize für oder gegen Vermarktung und Einsatz des Arzneimittels bei bestimmten Patient:innen entstehen, die zum Teil dem medizinischen Bedarf entgegenlaufen (Pauwels et al. 2017).

Um solche Vergütungsmodelle umzusetzen, müssten zudem im Vertragszeitraum sektorenübergreifende Versorgungsdaten mit ausreichend langem Beobachtungszeitraum zur Verfügung stehen, um sowohl eine Behandlung im stationären als auch den weiteren Therapieverlauf im ambulanten Bereich anonymisiert verfolgen zu können. Die Verknüpfung der Daten aus den in Deutschland getrennten Sektoren der medizinischen Versorgung, verbunden mit einer größeren Informationstiefe zu den Indikationen wäre die Voraussetzung für eine erfolgreiche Umsetzung erfolgsabhängiger Erstattungsmodelle.

Schließlich müssten, um den Erfolg der Arzneimitteltherapie adäquat erfassen zu können, für das konkrete Anwendungsgebiet auch Informationen zu patientenrelevanten Behandlungszielen qualitätsgesichert verfügbar sein (Toumi et al. 2016).

Mit der Gestaltung, Datenerhebung, Administration und Umsetzung erfolgsabhängiger Verträge können gerade bei seltenen Erkrankungen erhebliche Nebenkosten verbunden sein (Garattini et al. 2015; Klemp et al. 2011; Pauwels et al. 2017). Diese Kosten belasten sowohl die pharmazeutischen Unternehmen als auch die Krankenversicherungen und können den erhofften Vorteil eines solchen Vergütungsmodells überwiegen (Danzon 2018; Michelsen et al. 2020).

Preistransparenz

Vertragsmodelle, die auf intransparenten Preiskomponenten basieren, führen zu einer Vielzahl nachteiliger Sekundäreffekte (Vogler et al. 2012; Vogler und Paterson 2017): Sie verzerren beispielsweise die internationale Preisreferenzierung (Pauwels et al. 2017) und können den Zugang zu bezahlbaren Arzneimitteln sogar verhindern (Vogler und Paterson 2017). Aber auch national führt fehlende Kostentransparenz zu Problemen, beispielsweise beim Vergleich mit vorhandenen Therapiealternativen im Zuge der Erstattungsbetragsverhandlungen oder bei der Auswahl einer wirtschaftlichen Therapiealternative durch behandelnde Ärzt:innen. Notwendig ist demnach, gerade auch bei komplexen Vertragskonstrukten Preistransparenz sicherzustellen, etwa mit Hilfe der Praxissoftware der Ärzt:innen.

8.4.4 Anpassung des Erstattungsbetrages

Eine nachhaltige Finanzierung und Datenerhebung für neue Arzneimittel wird aus Sicht der Autor:innen nur erreicht, wenn Preise durchgängig der Evidenz folgen. Im Falle einer unsicheren Datenlage setzt das voraus, dass schnellstmöglich aussagekräftige vergleichende Daten erhoben werden. Für Arzneimittel-Verträge, die an eine Evidenzgenerierung gekoppelt sind, wird der Begriff „coverage with evidence development“ (CED) verwendet (Tunis und Pearson 2006). Auf Basis neuer Da-

ten erfolgt dann oft eine erneute HTA, im Falle Deutschlands eine „späte“ Nutzenbewertung.

Um die tatsächliche Durchführung der erforderlichen Studien sicherzustellen, müssen geeignete Anreize geschaffen werden. International wird meist die Erstattungsfähigkeit von der Erhebung von Daten abhängig gemacht (Tunis und Pearson 2006). In der Realität gestaltet sich der nachträgliche Entzug der Erstattungsfähigkeit allerdings als schwierig, insbesondere für Orphan Drugs (Bouvy et al. 2018; Parkinson et al. 2015; Simoens et al. 2013). In Deutschland ist eine Einschränkung der Erstattungsfähigkeit grundsätzlich nicht vorgesehen. Eine weitere und für Patient:innen weniger eingreifende Option besteht darin, den Erstattungsbetrag von der Erhebung weiterer Daten abhängig zu machen. Dies bedeutet, dass in der Niedrigevidenz-Phase ab Marktzugang bis zur vollständigen Nutzenbewertung auf soliderer Evidenzbasis ein Preis gilt, der direkt an die Güte der vorhandenen Evidenz gekoppelt ist. Je geringer die Evidenz für ein Arzneimittel mit beschleunigter Zulassung ist, desto geringer ist auch zunächst der Erstattungsbetrag. Ein solcher Interimspreis würde geeignete Anreize schaffen, um schnellstmöglich aussagekräftige Daten zu erheben (Cherla et al. 2021; Cipriani et al. 2020; Gellad und Kesselheim 2017; Pontes et al. 2019).

8.5 Fazit

Die Entwicklungen der Arzneimittelforschung gehen mehr und mehr in Richtung stratifizierter, „individualisierter“ Therapien. Dabei spielen beschleunigte Zulassungen, „conditional marketing authorisation“, „approval under exceptional circumstances“ sowie Orphan Drugs eine zunehmende Rolle. Einige dieser Arzneimittel sind echte Innovationen. Angesichts beschleunigter Verfahren ist jedoch für eine wachsende Anzahl zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht nachgewiesen, ob sie Patient:innen wirklich nutzen. Trotzdem wer-

den für diese Arzneimittel enorm hohe Preise verlangt. Um sicherzustellen, dass alle Patient:innen nachhaltig mit sicheren und wirksamen Arzneimitteln versorgt werden können, müssen die Ausgangsbedingungen im Arzneimittelmarkt derart umgestaltet werden, dass diejenigen Unternehmen profitieren, die nachweisen können, dass ihr Arzneimittel den Patient:innen tatsächlich von Nutzen ist.

Literatur

- Andersson E, Svensson J, Persson U et al (2020) Risk sharing in managed entry agreements – a review of the Swedish experience. *Health Policy*. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2020.02.002> (in press)
- Baird LG, Banken R, Eichler H-G et al (2014) Accelerated access to innovative medicines for patients in need. *Clin Pharmacol Ther* 96(5):559–571. <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.145>
- Banzi R, Gerardi C, Bertele V et al (2015) Approvals of drugs with uncertain benefit–risk profiles in Europe. *Eur J Intern Med* 26(8):572–584. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.08.008>
- Banzi R, Gerardi C, Bertele V et al (2017) Conditional approval of medicines by the EMA. *BMJ* 357:j2062. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2062>
- Boon WPC, Moors EHM, Meijer A et al (2010) Conditional approval and approval under exceptional circumstances as regulatory instruments for stimulating responsible drug innovation in Europe. *Clin Pharmacol Ther* 88(6):848–853. <https://doi.org/10.1038/clpt.2010.207>
- Bouvy JC, Sapede C, Garner S (2018) Managed entry agreements for pharmaceuticals in the context of adaptive pathways in Europe. *Front Pharmacol* 9:280. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00280>
- Brenna E, Polistena B, Spandonaro F (2020) The implementation of health technology assessment principles in public decisions concerning orphan drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02855-7>
- Bundessozialgericht (BSG) (2018) Urteil vom 04.07.2018 Az. B3 KR 20/17 R
- Cherla A, Naci H, Kesselheim AS et al (2021) Assessment of coverage in England of cancer drugs qualifying for US Food and Drug Administration accelerated approval. *JAMA Intern Med*. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.8441>
- Cipriani A, Ioannidis JPA, Rothwell PM et al (2020) Generating comparative evidence on new drugs and devices after approval. *Lancet* 395(10228):998–1010. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33177-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33177-0)

- Côté A, Keating B (2012) What is wrong with orphan drug policies? *Value Health* 15(8):1185–1191. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.09.004>
- Dabbous M, Chachoua L, Caban A et al (2020) Managed entry agreements: policy analysis from the European perspective. *Value Health* 23(4):425–433. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.12.008>
- Danzon PM (2018) Affordability challenges to value-based pricing: mass diseases, orphan diseases, and cures. *Value Health* 21(3):252–257. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.018>
- Davis C, Naci H, Gurpinar E et al (2017) Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009–13. *BMJ* 359:j4530. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4530>
- Detiček A, Locatelli I, Kos M (2018) Patient access to medicines for rare diseases in European countries. *Value Health* 21(5):553–560. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.01.007>
- Deutscher Ethikrat (2018) Herausforderungen im Umgang mit seltenen Erkrankungen. Ad-Hoc-Empfehlungen. <https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Ad-hoc-Empfehlungen/deutsch/herausforderungen-im-umgang-mit-seltenen-erkrankungen.pdf>. Zugriffen: 14. Apr. 2021
- Dhiman P, Lee H, Kirtley S et al (2019) More consideration was needed when conducting non-randomised studies of interventions. *J Clin Epidemiol*. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.09.027> (Journal Pre-proof)
- Downing NS, Shah ND, Aminawung JA et al (2017) Postmarket safety events among novel therapeutics approved by the US Food and Drug Administration between 2001 and 2010. *JAMA* 317(18):1854–1863. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.5150>
- Eichler H-G, Enzmann H, Rasi G (2019) Added therapeutic benefit and drug licensing. *Nat Rev Drug Discov* 18(9):651–652. <https://doi.org/10.1038/d41573-019-00068-x>
- Elsallab M, Bravery CA, Kurtz A et al (2020) Mitigating deficiencies in evidence during regulatory assessments of advanced therapies: a comparative study with other biologicals. *Mol Ther Methods Clin Dev* 18:269–279. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.05.035>
- Erdmann D, Haas A (2021) Digitalisierte klinische Daten – die Sicht des GKV-Spitzenverbandes. Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung, Bd. 12. Springer, Berlin, S 42–51
- Ermisch M, Bucsics A, Vella Bonanno P et al (2016) Payers' views of the changes arising through the possible adoption of adaptive pathways. *Front Pharmacol* 7:305. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00305>
- Europäische Arzneimittelagentur (EMA) (2016) Conditional marketing authorisation. Report on ten years of experience at the European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/conditional-marketing-authorisation-report-ten-years-experience-european-medicines-agency_en.pdf. Zugriffen: 14. Apr. 2021
- Europäische Kommission (EC) (2019) Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/orphan-regulation_study_final-report_en.pdf. Zugriffen: 14. Apr. 2021
- European Social Insurance Platform (ESIP) (2019) Review of REGULATION (EC) No 141/2000 on Orphan Medicinal Products (OMP). Position paper of the European Social Insurance Platform (ESIP). <https://esip.eu/publications-intranet?idf=222&preview=572>. Zugriffen: 14. Apr. 2021
- Foroughi S, Wong H-I, Gately L et al (2018) Re-inventing the randomized controlled trial in medical oncology: the registry-based trial. *Asia Pac J Clin Oncol* 14(6):365–373. <https://doi.org/10.1111/ajco.12992>
- Franzen N, Retèl VP, Schats W et al (2020) Evidence underlying policy proposals for sustainable anticancer drug prices. A systematic review. *JAMA Oncol*. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.6846>
- Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK et al (2013) Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 369(17):1587–1597. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308789>
- Garattini L, Curto A (2016) Performance-based agreements in Italy: 'trendy outcomes' or mere illusions? *Pharmacoeconomics*. <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0420-1>
- Garattini L, Curto A, van de Vooren K (2015) Italian risk-sharing agreements on drugs: are they worthwhile? *Eur J Health Econ* 16(1):1–3. <https://doi.org/10.1007/s10198-014-0585-5>
- Gellad WF, Kesselheim AS (2017) Accelerated approval and expensive drugs – a challenging combination. *N Engl J Med* 376(21):2001–2004. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1700446>
- GKV-Spitzenverband (2018) Europäische HTA – Zusammenarbeit schrittweise ausbauen. https://www.gkv-90prozent.de/ausgabe/09/meldung/09_hta/09_hta.html. Zugriffen: 14. Apr. 2021
- Glasziou P, Chalmers I, Rawlins I et al (2007) When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 334(7589):349–351. <https://doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>
- Hanna E, Rémuzat C, Auquier P et al (2016a) Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. *J Mark Access Health Policy* 4:31036. <https://doi.org/10.3402/jmahp.v4.31036>
- Hanna E, Rémuzat C, Auquier P et al (2016b) Gene therapies development: slow progress and promising prospect. *J Mark Access Health Policy* 5(1):1–9. <https://doi.org/10.1080/20016689.2017.1265293>

- Hoekman J, Boon W (2019) Changing standards for drug approval: a longitudinal analysis of conditional marketing authorisation in the European Union. *Soc Sci Med* 222:76–83. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2018.12.025>
- Hoekman J, Klamer TT, Mantel-Teeuwisse AK et al (2016) Characteristics and follow-up of postmarketing studies of conditionally authorized medicines in the EU. *Br J Clin Pharmacol* 82(1):213–226. <https://doi.org/10.1111/bcp.12940>
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020) Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 863. https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung-rapid-report_v1-1.pdf. Zugegriffen: 14. Apr. 2021
- International Society of Drug Bulletins (ISDB), Medicines in Europe Forum (MIEF), Health Action International (HAI) Europe, Association Internationale de la Mutualité (AIM) (2014) Parallel scientific advice: the first step towards undermining independent Health Technology Assessment (HTA)? <https://www.prescrire.org/Docu/DOCSEUROPE/20140715ScientificAdvice.pdf>. Zugegriffen: 14. Apr. 2021
- Jayasundara K, Hollis A, Krahn M et al (2019) Estimating the clinical cost of drug development for orphan versus non-orphan drugs. *Orphanet J Rare Dis* 14(1):12. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0990-4>
- Joppi R, Bertele V, Garattini S (2013) Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU. *Eur J Clin Pharmacol* 69(4):1009–1024. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1423-2>
- Joppi R, Gerardi C, Bertele V et al (2016) Letting post-marketing bridge the evidence gap: the case of orphan drugs. *BMJ* 353:i2978. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2978>
- Kakkar AK, Dahiya N (2014) The evolving drug development landscape: from blockbusters to niche busters in the orphan drug space. *Drug Dev Res* 75(4):231–234. <https://doi.org/10.1002/ddr.21176>
- Kesselheim AS, Treasure CL, Joffe S (2017) Biomarker-defined subsets of common diseases: policy and economic implications of orphan drug act coverage. *PLoS Med* 14(1):e1002190. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002190>
- Klemp M, Frønsdal KB, Facey K (2011) What principles should govern the use of managed entry agreements? *Int J Technol Assess Health Care* 27(1):77–83. <https://doi.org/10.1017/S0266462310001297>
- Kola I, Landis J (2004) Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Discov* 3(8):711–715. <https://doi.org/10.1038/nrd1470>
- Lagerqvist B, Fröbert O, Olivecrona GK et al (2014) Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction. *N Engl J Med* 371(12):1111–1120. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405707>
- Lauer MS, D'Agostino RB (2013) The randomized registry trial – the next disruptive technology in clinical research? *N Engl J Med* 369(17):1579–1581. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1310102>
- Li G, Sajobi TT, Menon BK et al (2016) Registry-based randomized controlled trials: advantages, challenges and areas for future research. *J Clin Epidemiol*. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.08.003> (Accepted Manuscript)
- Lucas F (2016) Performance-based managed entry agreements for medicines: much needed, but not feasible? *Value Outcomes Spotlight* 2(6):10–12
- Ludwig W-D (2019) Orphan Drugs aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Interne* 60(4):399–404. <https://doi.org/10.1007/s00108-019-0578-7>
- Marselis D, Hordijk L (2020) From blockbuster to „nichebuster“: how a flawed legislation helped create a new profit model for the drug industry. *BMJ* 370:m2983. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2983>
- Mathes T, Buehn S, Prengel P et al (2017) Registry-based randomized controlled trials merged the strength of randomized controlled trials and observational studies and give rise to more pragmatic trials. *J Clin Epidemiol*. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.09.017> (Accepted Manuscript)
- McCord KA, Al-Shahi Salman R, Treweek S et al (2018) Routinely collected data for randomized trials: promises, barriers, and implications. *Trials* 19(1):29. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2394-5>
- McDonald CM, Torricelli ER, Finkel RS et al (2017) Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 390:1489–1498. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31611-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31611-2)
- McKendrick J, Malcolm B, Sheahan K et al (2017) The difference between regulatory and market access decisions on treatment availability for new drugs in six common cancers across Australia, Canada, and Europe. https://www.researchgate.net/publication/324919692_The_difference_between_regulatory_and_market_access_decisions_on_treatment_availability_for_new_drugs_in_six_common_cancers_across_Australia_Canada_and_Europe. Zugegriffen: 14. Apr. 2021 (Poster)
- Michelsen S, Nachi S, van Dyck W et al (2020) Barriers and opportunities for implementation of outcome-based spread payments for high-cost, one-shot curative therapies. *Front Pharmacol* 11:594446. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.594446>
- Mikulic M (2020) Prices of most expensive drugs U.S. 2020. <https://www.statista.com/statistics/>

- 76562/ten-most-expensive-drugs-and-their-list-price/. Zugegriffen: 14. Apr. 2021
- Mostaghim SR, Gagne JJ, Kesselheim AS (2017) Safety related label changes for new drugs after approval in the US through expedited regulatory pathways: retrospective cohort study. *BMJ* 358:j3837. <https://doi.org/10.1136/bmj.j3837>
- Naci H, Salcher-Konrad M, Kesselheim AS et al (2020) Generating comparative evidence on new drugs and devices before approval. *Lancet* 395(10228):986–997. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33178-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33178-2)
- Newton M, Scott K, Troein P (2021) EFPIA patients W.A.I.T. indicator 2020 survey. IQVIA. <https://www.vereniginginnovatievegeneesmiddelen.nl/stream/efpia-patient-w.a.i.t.-indicator.pdf>. Zugegriffen: 2. Juni 2021
- Ofori-Asenso R, Hallgreen CE, de Bruin ML (2020) Improving interactions between health technology assessment bodies and regulatory agencies: a systematic review and cross-sectional survey on processes, progress, outcomes, and challenges. *Front Med* 7:582634. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.582634>
- Parkinson B, Sermet C, Clement F et al (2015) Disinvestment and value-based purchasing strategies for pharmaceuticals: an international review. *PharmacoEconomics* 33(9):905–924. <https://doi.org/10.1007/s40273-015-0293-8>
- Pauwels K, Huys I, Vogler S et al (2017) Managed entry agreements for oncology drugs: lessons from the European experience to inform the future. *Front Pharmacol* 8:171. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00171>
- Pease AM, Krumholz HM, Downing NS et al (2017) Postapproval studies of drugs initially approved by the FDA on the basis of limited evidence: systematic review. *BMJ* 357:j1680. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1680>
- Pejčić AV, Iskrov G, Jakovljević MM et al (2018) Access to orphan drugs – comparison across Balkan countries. *Health Policy*. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2018.04.009> (in press)
- Pettengell R, Długosz-Danecka M, Andorsky D et al (2020) Pixantrone plus rituximab versus gemcitabine plus rituximab in patients with relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma not eligible for stem cell transplantation: a phase 3, randomized, multicentre trial (PIX306). *Br J Haematol* 188:240–248. <https://doi.org/10.1111/bjh.16255>
- Pinilla-Dominguez P, Naci H, Osipenko L et al (2020) NICE's evaluations of medicines authorized by EMA with conditional marketing authorization or under exceptional circumstances. *Int J Technol Assess Health Care*. <https://doi.org/10.1017/S0266462320000355>
- Pomeranz K (2019) EvaluatePharma® orphan drug report 2019, 6th edn. https://www.evaluate.com/sites/default/files/media/download-files/EvaluatePharma_Orphan_Drug_Report_2019.pdf. Zugegriffen: 14. Apr. 2021
- Pomeranz K, Siriwardana K, Davies F (2020) EvaluatePharma® orphan drug report 2020. <https://www.evaluate.com/media/2741/download>. Zugegriffen: 14. Apr. 2021
- Pontes C, Zara C, Torrent-Farnell J et al (2019) Time to review authorisation and funding for new cancer medicines in Europe? Inferences from the case of olaratumab. *Appl Health Econ Health Policy*. <https://doi.org/10.1007/s40258-019-00527-x>
- Prasad V, Mailankody S (2017) Research and development spending to bring a single cancer drug to market and revenues after approval. *JAMA Intern Med* 177(11):1569–1575. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.3601>
- Pugazhendhi A, Hubbell M, Jairam P et al (2021) Neovascular macular degeneration: a review of etiology, risk factors, and recent advances in research and therapy. *Int J Mol Sci* 22(3):1170. <https://doi.org/10.3390/ijms22031170>
- Ruof J, Staab T, Charalabos-Markos D et al (2016) Comparison of post-authorisation measures from regulatory authorities with additional evidence requirements from the HTA body in Germany – are additional data requirements by the Federal Joint Committee justified? *Health Econ Rev* 6(1):46. <https://doi.org/10.1186/s13561-016-0124-4>
- Salcher-Konrad M, Naci H, Davis C (2020) Approval of cancer drugs with uncertain therapeutic value: a comparison of regulatory decisions in Europe and the United States. *Milbank Q* 98(4):1219–1256. <https://doi.org/10.1111/1468-0009.12476>
- Schwabe U, Ludwig W-D (Hrsg) (2020) *Arzneiverordnungs-Report 2020*. Springer, Berlin
- Simoens S, Picavet E, Dooms M et al (2013) Cost-effectiveness assessment of orphan drugs: a scientific and political conundrum. *Appl Health Econ Health Policy* 11(1):1–3. <https://doi.org/10.1007/s40258-012-0004-y>
- Singh I, Naci H, Miller J et al (2020) Ethical implications of poor comparative effectiveness evidence: obligations in industry-research partnerships. *Lancet* 395(10228):926–928. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30413-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30413-X)
- Suja C, Navaneeth KM, Shuhaib B et al (2015) A review on drug disaster in the history of medicine. *Res J Pharm Tech* 8(4):481–485. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2015.00080.3>
- Sydow S, Throm S (2019) Orphan Drugs aus Sicht der forschenden Pharma- und Biotech-Firmen. *Internist* 60(4):405–410. <https://doi.org/10.1007/s00108-019-0579-6>
- Szegedi M, Zelei T, Aricx F et al (2018) The European challenges of funding orphan medicinal products. *Orphanet J Rare Dis* 13(1):184. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0927-y>
- Tafuri G, Lucas I, Estevão S et al (2018) The impact of parallel regulatory-health technology assessment

- scientific advice on clinical development. Assessing the uptake of regulatory and health technology assessment recommendations. *Br J Clin Pharmacol* 84(5):1013–1019. <https://doi.org/10.1111/bcp.13524>
- Tafari G, Pagnini M, Moseley J et al (2016) How aligned are the perspectives of EU regulators and HTA bodies? A comparative analysis of regulatory-HTA parallel scientific advice. *Br J Clin Pharmacol* 82(4):965–973. <https://doi.org/10.1111/bcp.13023>
- Takebe T, Imai R, Ono S (2018) The current status of drug discovery and development as originated in United States academia: the influence of industrial and academic collaboration on drug discovery and development. *Clin Transl Sci* 11(6):597–606. <https://doi.org/10.1111/cts.12577>
- Tap WD, Wagner AJ, Schöffski P et al (2020) Effect of doxorubicin plus olaratumab vs doxorubicin plus placebo on survival in patients with advanced soft tissue sarcomas. The ANNOUNCE randomized clinical trial. *JAMA* 323(13):1266–1276. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1707>
- Toumi M, Jaroslowski S, Sawada T et al (2016) The use of surrogate and patient-relevant endpoints in outcomes-based market access agreements: current debate. *Appl Health Econ Health Policy*. <https://doi.org/10.1007/s40258-016-0274-x>
- Tsigkos S, Llinares J, Mariz S et al (2014) Use of biomarkers in the context of orphan medicines designation in the European Union. *Orphanet J Rare Dis* 9:13. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-13>
- Tunis SR, Pearson SD (2006) Coverage options for promising technologies: medicare's coverage with evidence development. *Health Aff* 25(5):1218–1230. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.25.5.1218>
- van der Vossen AC, Nachtnebel A, Wild C (2013) Marketing authorisations under exceptional circumstances for oncology drugs: an analysis of approval and reimbursement decisions of four drugs. HTA-Projektbericht 65. Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, Wien
- Vogler S, Paterson KR (2017) Can price transparency contribute to more affordable patient access to medicines? *Pharmacoecoon Open* 1(3):145–147. <https://doi.org/10.1007/s41669-017-0028-1>
- Vogler S, Zimmermann N, Habl C et al (2012) Discounts and rebates granted to public payers for medicines in European countries. *South Med Rev* 5(1):38–46
- Vreman RA, Heikkinen I, Schuurman A et al (2019) Unmet medical need: an introduction to definitions and stakeholder perceptions. *Value Health* 22(11):1275–1282. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.07.007>
- Vreman RA, Naci H, Goettsch WG et al (2020a) Decision making under uncertainty: comparing regulatory and health technology assessment reviews of medicines in the United States and Europe. *Clin Pharmacol Ther* 108(2):350–357. <https://doi.org/10.1002/cpt.1835>
- Vreman RA, Bloem LT, van Oirschot S et al (2020b) The role of regulator-imposed post-approval studies in health technology assessments for conditionally approved drugs. *Int J Health Policy Manag*. <https://doi.org/10.34172/ijhpm.2020.198>
- Vreman RA, Leufkens HGM, Kesselheim AS (2020c) Getting the right evidence after drug approval. *Front Pharmacol* 11:569535. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.569535>
- de Wilde S, Coppens DGM, Hoekman J et al (2018) EU decision-making for marketing authorization of advanced therapy medicinal products: a case study. *Drug Discov Today* 23(7):1328–1333. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.03.008>
- Winstone J, Chadda S, Ralston S et al (2015) Review and comparison of clinical evidence submitted to support European Medicines Agency market authorization of orphan-designated oncological treatments. *Orphanet J Rare Dis* 10:139. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0349-z>

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Kapitel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.





Preisregulierungen im internationalen Vergleich

Sabine Vogler

Inhaltsverzeichnis

- 9.1 Preisniveau im internationalen Vergleich – 126**
- 9.2 Preisregulierung im Ländervergleich – 127**
 - 9.2.1 Umfang der Preisregulierung – 128
 - 9.2.2 Methoden der Preisregulierung – 131
- 9.3 Modelle zum Umgang mit hochpreisigen Arzneimitteln – 131**
 - 9.3.1 Transparenz bei Rabatten – 131
 - 9.3.2 Delinkage-Modelle – 132
 - 9.3.3 Preisregulierung als Komponente eines gesamtheitlichen Marktzugangsprozesses – 133
 - 9.3.4 Länderübergreifende Kooperationen – 134
- 9.4 Fazit – 135**
- Literatur – 136**

■ ■ Zusammenfassung

Im europäischen und internationalen Vergleich ist das deutsche Preisniveau von Arzneimitteln hoch – insbesondere das von neuen patentgeschützten Medikamenten. Preisregulierungen können dazu beitragen, die nachhaltige Finanzierung des Solidarsystems zu sichern. In diesem Beitrag werden Preisregulierungen im internationalen Umfeld präsentiert. In den meisten europäischen Staaten sind die Herstellerpreise von Arzneimitteln ab Markteintritt reguliert, zumindest für jene Medikamente, deren Kosten jedenfalls teilweise von den (öffentlichen) Zahlern getragen werden. Rabattabkommen (Managed Entry Agreements) sind in vielen Ländern ein gängiger Ansatz, um den Marktzugang zu hochpreisigen Arzneimitteln zu ermöglichen; sie sind allerdings meist intransparent. Neue Beschaffungsmodelle mit einer von der konsumierten Menge unabhängigen Umsatzgarantie für die pharmazeutischen Unternehmer werden in ein paar Ländern pilotiert. Im Rahmen eines integrierten Ansatzes wird Preisregulierung als Teil eines Maßnahmenpakets verstanden, das etwa auch Horizon Scanning und HTA umfasst. In jüngerer Zeit kooperieren Länder mit gemeinsamen Preisverhandlungen bzw. Arzneimittelbeschaffungen.

9.1 Preisniveau im internationalen Vergleich

Deutschland ist bei patentgeschützten Arzneimitteln ein Hochpreisland. Wenngleich sich die Preisvergleichsstudien in ihrer Methodik (hinsichtlich der Jahre, Vergleichsländer, Einzel- vs. Durchschnittspreisvergleich, eingeschlossene Arzneimittel) unterscheiden, belegen sie, dass das Preisniveau Deutschlands zu den höchsten im europäischen Vergleich zählt (Aho et al. 2018; Kanavos und Vandooros 2011; Leopold et al. 2013; Schneider et al. 2018; Sjoberg et al. 2020; Vogler et al. 2014b, 2016a, 2017). Dieses Ergebnis bleibt auch bei Adjustierung der Preisdaten nach Kaufkraft

bestehen (Busse et al. 2016). Das hohe Preisniveau Deutschlands im Ländervergleich zeigt sich insbesondere auch bei Medikamenten im Hochpreissegment (Iyengar et al. 2016; Vogler et al. 2016b).

Hochpreisigkeit von Medikamenten in Deutschland ist aus mehreren Gründen bedenklich: Wenn einzelne Arzneimittel mit enorm hohen Preisen beachtliche Anteile des öffentlichen Budgets konsumieren, kann dies zu einer Ungleichheit zwischen Krankheiten und Patient:innengruppen führen, was ethische Bedenken aufwerfen kann. Zudem können hohe Preise und somit hohe Ausgaben für Arzneimittel die Leistbarkeit der solidarischen Finanzierung nachhaltig gefährden – und angesichts der in den letzten Jahren beobachteten Preise durchaus auch in einem reichen Land wie Deutschland. Darüber hinaus ist Hochpreisigkeit mit negativen Externalitäten verbunden: Deutschland sendet damit ein Signal an die anderen Länder der Welt, dass solch hohen Preise möglich (und quasi auch gerechtfertigt) wären. Hinzu kommt, dass Deutschland als Referenzland von zahlreichen Staaten in deren Preisfestsetzung im Rahmen des externen Preisvergleichs (External Price Referencing) herangezogen wird (Vogler et al. 2019, 2020c). Andere Länder sind dann mit den hohen deutschen Preisen konfrontiert, was deren Leistbarkeit einschränkt.

Das Standardargument, mit denen die Aussagekraft von internationalen Preisvergleichen in Frage gestellt wird, betrifft den weitverbreiteten Einsatz von Rabattverträgen (in vielen, auch nicht englischsprachigen Ländern als Managed Entry Agreements/MEA bezeichnet). Damit seien – wird argumentiert – die ausgewiesenen und in die Vergleiche eingeflossenen Listenpreise irreführend, denn die in den MEA verhandelten Echtpreise, die ein Land zahle, wären niedriger.

In der Tat kommen MEA in besonderem Maße bei hochpreisigen und ausgabenstarken Medikamenten zum Einsatz (Ferrario und Kanavos 2013, 2015; Pauwels et al. 2013); in einigen Ländern (z. B. Polen, Spanien, Ungarn) wurden für mehrere hundert Arzneimit-

tel MEA abgeschlossen (Vogler et al. 2019). Wie hoch die Rabatte dabei sind, ist geheim. Die Annahme, dass diese Rabatte seitens der pharmazeutischen Unternehmer von vornherein einkalkuliert wären und letztlich die Listenpreise erhöhen, wurde in einer empirischen Analyse bestätigt (Gamba et al. 2020).

Bei der Bewertung von internationalen Preisvergleichen gilt es zu beachten, dass die MEA die Erstattungspreise in einer Reihe von Staaten reduzieren können. Bislang liegt keinerlei Evidenz dafür vor, dass ein Land den „besten Deal“ erhalten und damit deutlich günstigere Preise erzielt hätte. Zum Beispiel könnten mehrere Länder den gleichen Rabatt angeboten bekommen, womit sich nichts am Preisniveau im internationalen Vergleich ändern würde. Eine Studie über Rabatte im stationären Sektor zeigte etwa für Österreich, dass alle eingeschlossenen Krankenanstalten den gleichen Rabatt erhalten hatten (Vogler et al. 2010, 2013). Allerdings könnte Deutschland als bedeutender Markt durchaus in der Lage sein, höhere Rabatte zu generieren, wie die Ergebnisse einer europäischen Erhebung von Echtpreisen bei Krebsmedikamenten (höhere Rabatte in Italien und Spanien, geringe bzw. keine in osteuropäischen Ländern, Deutschland war nicht in diese Studie eingeschlossen) implizieren (van Harten et al. 2016).

Nichtsdestotrotz scheinen die Rabatte nicht ausreichend – weder für Deutschland noch für die anderen Länder. Seit Jahren treibt die Sorge um die Leistbarkeit und die Gefährdung der nachhaltigen Finanzierung des Gesundheitssystems durch hochpreisige Medikamente die Entscheidungsträger:innen in europäischen Ländern um.

Vor diesem Hintergrund werden im Folgenden Preisregulierungen für Arzneimittel in anderen Ländern vergleichend präsentiert (s. ► Abschn. 9.2). Darauf folgend (s. ► Abschn. 9.3) werden einzelne neue Ansätze vorgestellt, insbesondere für den Umgang mit hochpreisigen Medikamenten.

Informationen werden für insgesamt 56 Länder der Welt dargestellt, darunter 48 der 53 Länder der Region Europa der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (alle außer Andorra, Bosnien-Herzegowina, Monaco, Montenegro, San Marino) sowie für Australien, Brasilien, Kanada, Kosovo, Saudi-Arabien, Singapur, Südafrika und Südkorea.¹ Als zentrale Quelle der Länderübersicht dienten Informationen des Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information (PPRI)-Behördennetzwerks (Vogler et al. 2014a), die um Informationen aus der Literatur ergänzt wurden. Der internationale Vergleich bezieht sich im Wesentlichen auf das Jahr 2020.

9.2 Preisregulierung im Ländervergleich

Entscheidungsträger:innen nutzen das Instrument der Preisregulierung, um Arzneimittel für die öffentlichen Zahler bzw. – im Falle hoher Selbstbeteiligungen und fehlender Finanzierung durch den Staat – für Patient:innen leistbar zu machen. Denn Medikamente (jedenfalls ausgewählte Arzneimittel) sind – so das zugrundeliegende Verständnis – von grundlegender Bedeutung für die Gesundheit und damit das Wohlbefinden von Menschen und müssen daher erschwinglich sein.²

In diesem Sinne ist zum einen zu prüfen, ob und welche Medikamente einer Preisregulierung unterliegen (s. ► Abschn. 9.2.1) und zum anderen, welche Regulierungsmethoden dazu angewandt werden (s. ► Abschn. 9.2.2). Angesichts des Fokus auf hochpreisige Medi-

1 Die WHO-Region umfasst die Länder auf dem europäischen Kontinent, Israel und zentralasiatische Länder (z. B. Aserbaidschan, Kirgistan, Turkmenistan, Usbekistan), allerdings nicht Liechtenstein und den Kosovo (WHO Europe 2021).

2 Dies ist auch ein Grundprinzip im WHO-Konzept der „essenziellen Arzneimittel“.

■ **Tab. 9.1** Umfang der Preisregulierung für Medikamente in 56 Ländern

Preisregulierung	Teilweise Preisregulierung	Keine Preisregulierung
Für alle Medikamente – 15 Länder: Albanien, Aserbaidschan, Brasilien, Belgien, Israel, Litauen, Luxemburg, Malta, Moldau, Niederlande, Nordmazedonien, Saudi-Arabien, Serbien, Türkei, Zypern	Für erstattungsfähige AM – 22 Länder: Australien, Estland, Finnland, Frankreich, Irland, Italien, Kasachstan, Kroatien, Lettland, Polen, Russland, Schweden, Schweiz, Slowakei, Slowenien, Spanien, Südafrika, Südkorea, Tschechien, UK, Ukraine, Ungarn	Freie Preisbildung – 8 Länder: Armenien, Belarus, Georgien, Kosovo, Kirgistan, Singapur, Tadschikistan, Turkmenistan
	Für erstattungsfähige AM ab dem zweiten Jahr – 1 Land: Deutschland	
	Für erstattungsfähige AM im niedergelassenen Sektor – 1 Land: Österreich	
	Für patentgeschützte und für patentfreie erstattungsfähige AM – 1 Land: Kanada	
	Für verschreibungspflichtige AM – 6 Länder: Bulgarien, Griechenland, Island, Norwegen, Portugal, Rumänien	
	Für essenzielle AM – 1 Land: Usbekistan	
	Für Medikamente in Krankenanstalten – 1 Land: Dänemark	

AM = Arzneimittel

Auch in Ländern ohne Preisregulierung können öffentliche Einkäufer:innen bei der Beschaffung von Medikamenten preiswirksame Instrumente einsetzen (z. B. Beschaffung mittels Ausschreibungen).

Quelle: Autorin auf Basis von Erhebungen im Rahmen des PPRI-Netzwerks Arzneimittel-Kompass 2021

kamente werden in diesem Beitrag die Regulierungen der Herstellerpreise beleuchtet;³ die Preise in der Vertriebskette (z. B. Apothekenverkaufspreise) sind nicht Gegenstand.

9.2.1 Umfang der Preisregulierung

Die Regulierung von Medikamentenpreisen ist international weit verbreitet (s. ■ Tab. 9.1), jedenfalls für jene Arzneimittel, deren Ausgaben von der öffentlichen Hand (zumindest teilweise) übernommen werden (Medikamente im sogenannten Erstattungsmarkt bzw. im öffentlichen Sektor). In einigen Ländern sind die Preise sämtlicher Arzneimittel (auch nicht-erstatteter bzw. jener im privaten Sektor) reguliert, um die selbstzahlenden Patient:innen vor hoher finanzieller Belastung zu schützen. Allerdings unterscheidet sich die Anzahl der Medikamente bzw. Wirkstoffe im Erstattungsmarkt bzw. öffentlichen Sektor zwischen den Ländern: Während wirtschaftsstarke Länder für vergleichsweise viele Arzneimittel Ausga-

³ In einigen europäischen Ländern werden nicht die Fabrikabgabepreise, sondern die Großhandelspreise festgelegt. In letzterem Fall ist der Herstellerpreis Ergebnis eines Verhandlungsprozesses über die Großhandelsspanne zwischen pharmazeutischem Unternehmer und Großhandelsunternehmen (Vogler et al. 2019). Die Regelungen der Länder mit Preisfestsetzung auf Großhandelsebene werden in diesem Beitrag unter die Regulierung der Herstellerpreise subsumiert.

ben übernehmen, umfasst in wirtschaftsschwächeren Ländern die staatliche Kostenübernahme nur wenige Medikamente. So enthalten die Erstattungslisten in der Ukraine und in Kirgistan nur 23 Wirkstoffe bzw. 58 Wirkstoffe (Vogler et al. 2020e).

Abgesehen vom Erstattungsstatus eines Medikaments sind in einigen Ländern der Rezeptpflichtstatus (wobei Erstattungsstatus und Rezeptpflichtstatus oft deckungsgleich sind) oder der Einsatzbereich (ambulanter vs. stationärer Sektor) entscheidungsrelevant, ob Medikamente preisreguliert werden (s. [Tab. 9.1](#)). Der Patentstatus wird hingegen selten als Kriterium herangezogen.

Wo sind Medikamentenpreise nicht geregelt? Dies sind im Wesentlichen Länder mit niedrigerer Wirtschaftskraft (z. B. zentralasiatische Länder) und/oder Länder, bei denen über die Beschaffung Preise indirekt reguliert werden (so etwa in Singapur oder auch im niedergelassenen Sektor in Dänemark).

Der deutsche Ansatz, bei dem Arzneimittelpreise erst ab dem zweiten Jahr reguliert werden, findet sich in keinem anderen Land.

In Österreich fallen nur die erstattungsfähigen Arzneimittel im niedergelassenen Sektor unter die Preisregulierung. Über die Jahre hinweg lagen bei einem EU-Vergleich die österreichischen Preise von im niedergelassenen Sektor verbrauchten, ausgabenstarken Medikamenten im oberen Mittelfeld, während jene von ausgabenstarken, in Krankenanstalten eingesetzten Medikamenten zum Spitzenfeld zählten. In zahlreichen Fällen waren letztere sogar die höchsten im Vergleich mit den anderen EU-Mitgliedstaaten (Schneider et al. 2018; Vogler et al. 2014b, 2016a). Damit verursachten die nicht-preisregulierten Medikamente zunehmend Kosten für die österreichische Sozialversicherung: Entfielen im Jahr 2005 2,2 % der Gesamtkosten für Arzneispezialitäten auf diese sogenannten „No-Box“-Präparate, so waren dies 2016 10,4 % (Wagner 2017). In Reaktion darauf wurden 2017 im Rahmen einer Reform des Allgemeinen Sozialversicherungsgesetzes rückwirkend Preisregulierung und Rückzahlungen des pharma-

zeutischen Unternehmers eingeführt, falls eine definierte Ausgabengrenze für die Medikamente überschritten wird (s. nachfolgende Übersicht).

Rückzahlungen für hohe Preise

In **Österreich** fallen Arzneimittel, die nicht in die Positivliste der Sozialversicherung aufgenommen wurden (sogenannte „No-Box“-Präparate), nicht unter die Preisregulierung. Ausgaben zu Lasten der Sozialversicherung können dennoch entstehen, da diese Medikamente in begründeten Ausnahmefällen für einen Einsatz im niedergelassenen Sektor verschrieben werden können. Sollen die Ausgaben eines No-Box-Arzneimittels zu Lasten der Sozialversicherung 750.000 € in einem Jahr überschreiten, so wird der Preis rückwirkend auf Basis der europäischen Durchschnittspreismethode festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer wird danach aufgefordert, die Mehrkosten der Sozialversicherung zurückzuzahlen, die aus der Differenz zwischen vorher angewandtem und behördlich festgelegtem Preis entstanden sind.

Ein „Early Access Scheme“ für definierte Arzneimittel bei schweren und seltenen Krankheiten soll in **Frankreich** raschen Marktzugang ermöglichen. Während des „Early Access Scheme“ wird das Arzneimittel von der Sozialversicherung zu dem Preis erstattet, den der pharmazeutische Unternehmer festgelegt hat. Bei der Überführung in das Regelsystem werden Preisverhandlungen zwischen Unternehmer und dem Preiskomitee geführt, in welche die Ergebnisse eines Health Technology Assessments (HTA) einfließen. Sollte der von der Firma bestimmte Preis den final verhandelten überschreiten, hat der Unternehmer die Differenz zu erstatten.

Quellen: Österreich – Vogler et al. (2020b), Frankreich – CEPS (2020)

Tab. 9.2 Methoden der Preisregulierung für Medikamente in 56 Ländern

Maßnahme	Beschreibung		Einsatz in den Ländern	
	Definition	Zentrales Kriterium	Anwendung	Keine Anwendung
External price referencing (EPR)/Externer Preisvergleich	Methode, bei der die Preise eines Arzneimittels in einem oder mehreren Ländern herangezogen werden, um für die Preisfestsetzung oder Preisverhandlung einen Referenzpreis (Benchmark) zu erhalten	Preise des gleichen Arzneimittels in anderen Ländern	45 Länder 26 EU-Mitgliedstaaten (alle außer Schweden) und Albanien, Aserbaidschan, Brasilien, Island, Israel, Kanada, Kasachstan, Moldau, Nordmazedonien, Norwegen, Russland, Saudi-Arabien, Serbien, Südafrika, Südkorea, Schweiz, Türkei, Ukraine, Usbekistan	11 Länder in den 8 Ländern ohne Preisregulierung (s. Tab. 9.1) und Australien, Schweden und UK
Value Based Pricing (VBP)	Preisfestsetzung unter Berücksichtigung des Wertes eines Arzneimittels (z. B. auf Basis von Health Technology Assessment (HTA))	„Wert“ eines Arzneimittels (z. B. gemessen am therapeutischen (Zusatz-)Nutzen)	Integriertes VBP: 2 Länder: Australien und Schweden Unterstützende VBP – Einsatz von HTA bei Preisentscheidung: 41 Länder	13 Länder ohne HTA: in den 7 der 8 Länder ohne Preisregulierung (s. Tab. 9.1, alle ohne Singapur) und Albanien, Aserbaidschan, Nordmazedonien, Südafrika, Usbekistan und Zypern
Cost Plus Pricing	Methode der Preisregulierung, bei der die Kosten des Medikamentes berücksichtigt werden (Abgeltung der Kosten plus Zuerkennen einer Profitspanne)	Kosten (üblicherweise Produktionskosten, aber auch Forschungs- und Entwicklungskosten, Werbekosten oder andere Kostenarten)	Keine Länder mit dieser Preisregulierung, aber Nutzung von Kostendaten (insbes. Produktionskosten) als ergänzende Hintergrundinformation in einzelnen Ländern (z. B. Australien, Frankreich, Italien, Saudi-Arabien, Südafrika, Südkorea, Spanien)	Alle 56 Länder der Erhebung außer als ergänzende Hintergrundinformation (z. B. in Verhandlungen)
Rabattverträge/ Preismodelle/ Managed Entry Agreements	Indirekte Preisregulierung mittels Vereinbarungen (inkl. über mögliche Rabatte und weitere Bedingungen, möglicherweise vertraulich)	Definierte Bedingungen (z. B. über bestimmte Absatzmenge, Outcome-Parameter, vertraulicher Rabatt)	35 Länder^a 25 EU-Mitgliedstaaten (alle außer Zypern und keine Info zu Luxemburg), Australien, Israel, Kanada, Norwegen, Saudi-Arabien, Schweiz, Serbien, Südkorea, Türkei, UK	20 Länder^a in den 8 Ländern ohne Preisregulierung (s. Tab. 9.1) und Albanien, Aserbaidschan, Brasilien, Island, Kasachstan, Moldau, Nordmazedonien, Russland, Südafrika, Ukraine, Usbekistan, Zypern

^a Keine Information zu Luxemburg, daher nur Daten für 55 Länder für Rabattverträge
Quelle: Autorin auf Basis von Erhebungen im Rahmen des PPRI-Netzwerks Arzneimittel-Kompass 2021

9.2.2 Methoden der Preisregulierung

■ Tab. 9.2 vermittelt einen Überblick über gängige Methoden der Preisregulierung für neue Medikamente in europäischen Ländern und international.

In vielen Ländern findet sich die Kombination aus externem Preisvergleich für eine erste Orientierung und Elemente des Value-based Pricing, insbesondere Nutzung von in HTA gewonnener und bewerteter Evidenz. Bei hochpreisigen Medikamenten sind Preisverhandlungen üblich, die häufig mit dem Abschluss eines MEA (z. B. Preis-Mengen-Abkommen, Capping, Pay-for-Performance, Risk Sharing Scheme) mit vertraulichem Rabatt (s. auch ► Abschn. 9.3.1) enden.

In der Praxis können die jeweiligen Maßnahmen der Preisregulierung unterschiedlich ausgestaltet werden. Beispiel externer Preisvergleich: Hier sind etwa Entscheidungen über die Referenzländer, die Berechnung des Referenzpreises sowie methodische Spezifikationen zum Umgang mit Datenlücken, Wechselkurs und Frequenz der Überprüfungen zu treffen und die gewählte Methodik hat Einfluss auf die Ergebnisse (Vogler et al. 2020c).

9.3 Modelle zum Umgang mit hochpreisigen Arzneimitteln

Jede Preisbildungsmaßnahme hat ihre Stärken und Schwächen, die im nationalen Kontext unterschiedlich zur Geltung kommen können. Insbesondere für den Umgang mit hochpreisigen Arzneimitteln zeigen sich die Grenzen bestehender Methoden. Im Folgenden werden einige neue Ansätze vorgestellt. Ihnen ist gemein, dass sie über das Stadium der Diskussionen hinausgekommen sind und in der Praxis umgesetzt – zumindest pilotiert – wurden.

9.3.1 Transparenz bei Rabatten

Preisnachlässe mögen vielleicht nicht unbedingt innovativ sein; sie können aber Medikamente leistbar(er) machen und die solidarische Finanzierung nachhaltig sichern. Gut aufgesetzte leistungsorientierte MEA, welche die Finanzierung an den Behandlungserfolg knüpfen, könnten darüber hinaus zur Generierung von Real-World-Daten beitragen.

Problematisch sind jedoch – wie im Einleitungskapitel aufgezeigt (s. ► Abschn. 9.1) – die bei den MEA üblichen vertraulichen Vertragsinhalte einschließlich zur Höhe der Rabatte. International wird daran gearbeitet, die „Echtpreise“ offen zu legen (z. B. Transparenzrichtlinie der Weltgesundheitsversammlung 2019, „Fair Pricing Forum“ der WHO, „Oslo Medicines Initiative“ der WHO Europa und der norwegischen Regierung). Zwischenzeitlich haben einzelne Länder erste vorsichtige Schritte in Richtung Preistransparenz gesetzt (s. nachfolgende Übersicht).

Maßnahmen zur Sichtbarmachung von Rabatten bzw. Rabattverträgen

In **Österreich** weist die Sozialversicherung im Erstattungskodex – der Positivliste für den niedergelassenen Sektor – jene Arzneimittel aus, die einem MEA unterliegen. Das Kürzel „PM“ neben dem Produkt steht für „Preismodell“ (Bezeichnung für Rabattvertrag in Österreich). Dabei werden keine vertraulichen Inhalte offengelegt, aber andere Länder erhalten einen Hinweis, dass die angeführten Listenpreise nicht den Echtpreisen entsprechen.

Auch in der europäischen Preisdatenbank **Euripid** wird bei einigen Ländern angezeigt, welche Arzneimittel einem MEA unterliegen.

In der italienischen Region **Emilia-Romagna** wird bei an die Ärzteschaft gerichteten Verschreibempfehlungen das günstigste

te Arzneimittel explizit ausgewiesen, da die Verschreibenden dies in Unkenntnis der Rabatte ansonsten nicht identifizieren könnten.

Eine ähnliche Funktion wie im italienischen Beispiel kommt in Deutschland dem Rabattvertrags-Monitor zu, der die Apotheker:innen und Ärzt:innen – auch mittels Einspielung in die jeweilige Apotheken- bzw. Praxissoftware – darüber informiert, welche Arzneimittel einem Rabattvertrag unterliegen.

Quellen: Zimmermann und Rainer (2018), Präsentation beim Fair Pricing Forum am 15. April 2021, Gruppo di lavoro multidisciplinare (2019), DAP (2021)

9

9.3.2 Delinkage-Modelle

Traditionellerweise wird unter „Delinkage“ eine Entkoppelung des Arzneimittelpreises von den Forschungs- und Entwicklungskosten verstanden. Seitens der pharmazeutischen Industrie werden die hohen Preise mit dem Aufwand für Forschungs- und Entwicklungskosten begründet. Allerdings sind die hohen Preise eher einem wertbasierten Zugang bei der Preisfestsetzung (Value Based Pricing) als dem Zusammenhang zwischen den nicht bekannten Kosten für Forschung und Entwicklung⁴ zuzuschreiben, wie mehrere Expert:innen argumentieren, daher sei der Begriff „Delinkage“ falsch. In jüngerer Zeit wird daher stattdessen vermehrt von neuen

Business-Modellen gesprochen (WHO 2017), die allerdings noch in der Diskussionsphase sind.

Umgesetzt wurde allerdings in einzelnen Ländern eine andere Form von Delinkage, nämlich die Entkoppelung des Preises von der (nachgefragten bzw. konsumierten) Menge. Das bekannteste Beispiel in diesem Zusammenhang ist vermutlich das australische „All-You-Can-Treat“-Modell für Hepatitis-C-Medikamente, das auch unter der Bezeichnung „Netflix-Modell“ bekannt wurde (s. nachfolgende Übersicht).

Das australische Netflix-Modell für Hepatitis-C-Medikamente

Für die Hepatitis-C-Behandlung beschritt die australische Regierung einen neuen Weg. Sie schloss mit fünf Anbietern von Hepatitis-C-Medikamenten Verträge, in denen sie den pharmazeutischen Unternehmen eine Milliarde australische Dollar zahlte. Im Gegenzug für diese Summe (plus einer Selbstbeteiligung von Patient:innen) verpflichteten sich die Firmen, das Medikament für die Behandlung einer unbeschränkten Anzahl an Patient:innen für fünf Jahre (März 2016 bis 2020) bereitzustellen.

Quelle: Moon und Erickson (2019)

Daneben kommt diesem Delinkage-Modell vor allem bei der Beschaffung von (neuen) Antibiotika Bedeutung zu. Angesichts der steigenden Antibiotikaresistenzen wird gerade bei dieser Arzneimittelgruppe darauf geachtet, un-

4 Publierte Informationen zur Höhe zu Forschungs- und Entwicklungskosten variieren (UNDP 2016): Den häufig zitierten 2,6 Mrd. USD für die Forschungs- und Entwicklung (DiMasi et al. 2003) stehen Daten von 4,2 Mrd. USD (Schätzung von PWC) auf der einen und 180–231 Mio. USD (Light und Warburton 2011) und 100–150 Mrd. USD auf der anderen Seite gegenüber. Letztere sind Erfahrungswerte der Initiative „Drugs for Neglected Diseases“ (DNDi), einer Public-Private-Partnership, die dabei sehr wohl bereits das Risiko von Fehlschlägen einkalkuliert hat,

ohne deren Berücksichtigung die Forschungs- und Entwicklungskosten bei 30 bis 40 Mio. USD lägen (DNDi 2014). Problematisch ist bei den publizierten Angaben zu Forschungs- und Entwicklungskosten, dass diese weder den Anteil der öffentlich finanzierten Grundlagenforschung noch etwaige Förderungen (z. B. Steuervorteile) herausrechnen, womit es im Falle der Berücksichtigung von Forschungs- und Entwicklungskosten zu einer doppelten Finanzierung seitens der öffentlichen Zahler käme (Morgan et al. 2020).

nötigen Konsum zu vermeiden. In Schweden wird seit 2018 ein neues Beschaffungsmodell für Antibiotika pilotiert, bei dem den Unternehmen eine jährliche Umsatzgarantie zugesagt wurde. Nach einer Ausschreibung im Juli 2020 wurden Zwei-Jahres-Verträge mit fünf Antibiotika-Herstellern geschlossen. Für jedes ausgewählte Antibiotikum wurde diese jährliche Umsatzgarantie auf Basis von Kosten für eine Arzneimittelreserve zu einem Preis, der über dem durchschnittlichen europäischen Listenpreis liegt, festgelegt. England pilotiert ein ähnliches Modell, das sogenannte „Commercial Model“, bei dem den pharmazeutischen Unternehmen für die Bereitstellung eines neuen Antibiotikums ein fixer Betrag bezahlt wird, der jährlich bis zu zehn Millionen britische Pfund pro Produkt betragen könnte. Die konkrete Summe wird mit Hilfe von HTA ermittelt. Die Umsetzung des englischen Modells ist für Anfang 2022 geplant: für den Anfang sind Drei-Jahres-Verträge geplant, mit der Option auf Verlängerung auf zehn Jahre (Global AMR R&D Hub [2021](#); Gotham et al. [2021](#)).

9.3.3 Preisregulierung als Komponente eines gesamtheitlichen Marktzugangsprozesses

In den letzten Jahren wurde immer wieder auf das Zusammenspiel von Preisregulierung mit den anderen Komponenten zur Steuerung des Arzneimittelsystems in der „Wertschöpfungskette“ hingewiesen (aufgeteilt in die Prä-Launch-, Peri-Launch- und Post-Launch-Phasen) (EC [2020](#); Vogler, Paris und Panteli [2018](#); WHO [2015](#)).

Dabei wurde und wird die Wichtigkeit von HTA betont, das ja in Deutschland eine zentrale Rolle spielt. An Relevanz gewonnen hat zudem Horizon Scanning, also die frühzeitige Identifikation von Arzneimitteln in der Pipeline. Horizon Scanning unterstützt die Entscheidungsträger:innen, rechtzeitig Priorisierungen und Planungen über knappe Budget-

mittel vorzunehmen. Norwegen hat mit dem System „Nye Metoder“ (Neue Methoden) einen solchen Prozess aufgesetzt, der die Ergebnisse von Horizon Scanning und HTA entsprechend berücksichtigt (s. nachfolgende Übersicht).

Prozess der „neuen Methoden“ in Norwegen

2013 wurde unter dem Titel „Nye Metoder“ das „nationale System für den geordneten Markteintritt von neuen Gesundheitstechnologien in der spezialisierten Gesundheitsversorgung“ eingeführt. Damit sollte ein einheitlicher, systematischer Prozess für den Zugang zu allen stationär eingesetzten Arzneimitteln und Medizinprodukten geschaffen werden. Im stationären Sektor spielen neben der föderalen Ebene die vier Regionen als Eigentümer der Krankenhäuser eine wichtige Rolle. 2018 wurde „Nye Metoder“ auch auf Arzneimittel im niedergelassenen Sektor ausgeweitet.

Zentrale Komponenten des Systems sind Horizon Scanning, HTA und Priorisierung.

Die norwegische Arzneimittelbehörde bereitet auf Basis des Inputs des norwegischen Public-Health-Instituts aus dem Horizon Scanning gewonnene Evidenz auf. Die Arzneimittel und „neuen Methoden“, die im Rahmen von Horizon Scanning identifiziert werden, sind in einer frei zugänglichen Datenbank (MedNytt) des norwegischen Public-Health-Instituts veröffentlicht und werden zehnmal pro Jahr aktualisiert.

Die Ergebnisse aus dem Horizon Scanning dienen als Basis für die Entscheidung, welches HTA durchgeführt wird. Es kommen drei HTA-Typen in Norwegen zum Einsatz: ein Mini-HTA, das von Krankenhäusern vorgenommen wird; ein Einzeltechnologie-HTA (Prüfung eines Arzneimittels oder einer Gesundheitstechnologie gegenüber einem Komparator), das von der

norwegischen Arzneimittelbehörde durchgeführt wird und ein volles HTA (Vergleich mehrerer Arzneimittel bzw. Methoden), das vom norwegischen Public-Health-Institut erstellt wird. Seit Oktober 2015 müssen alle neuen Arzneimittel und Indikationen einem Einzeltechnologie-HTA unterzogen werden, und zwar möglichst zeitnah zur Zulassung, um raschen Marktzutritt zu ermöglichen.

Quellen: NOMA (2021); Norwegian Institute of Public Health (2021); Sekretariatet for nye metoder (2021a, 2021b)

Ein weiterer Aspekt des gesamtheitlichen Prozesses besteht darin, dass für unterschiedliche Medikamentengruppen (so etwa für patentgeschützte und patentfreie Arzneimittel) verschiedene Ansätze der Preisregulierung gewählt werden (Bartels 2016). Angesichts des steigenden Finanzierungsbedarfs kann Entlastung über die günstigeren Generika und Biosimilars – sofern diese vorhanden sind – angestrebt werden. Auch hier dient Norwegen als vielzitiertes Beispiel, wo in Ausschreibungen hohe Preisnachlässe erzielt werden konnten (Gabi Online 2015). Wichtig ist dabei – so auch die Argumentation der norwegischen Entscheidungsträger:innen –, dass im Gegenzug für die niedrigeren Preise die pharmazeutischen Unternehmer ausreichend Marktanteile erhalten.

Auch die Richtlinie der WHO (aktualisiert im September 2020) empfiehlt, die Nachfrage nach Generika und Biosimilars zu stärken (WHO 2020). Nachfrageseitigen Begleitmaßnahmen könnten zukünftig eine größere Rolle zukommen: Während Generikasubstitution weit verbreitet ist, hat bislang kein europäisches Land die Substitution von biologischen Arzneimitteln durch Apotheker:innen eingeführt (Vogler et al. 2019, 2020d). Deutschland kommt daher mit seiner Umsetzung der Biosimilarsubstitution 2022 eine wichtige Vorbildfunktion zu.

9.3.4 Länderübergreifende Kooperationen

In den letzten Jahren haben sich europäische Länder zusammengeschlossen, um in mehreren Bereichen der Arzneimittelpolitik zusammenzuarbeiten. Dabei wird auch dem im vorigen Abschnitt besprochenen gesamtheitlichen Zugang entlang der Wertschöpfungskette (Aktivitäten wie Horizon Scanning, HTA und danach Preisfestsetzung und Aufnahme in die Erstattung) Rechnung getragen (Beneluxa Initiative 2020).

Einen Schwerpunkt auf gemeinsame Beschaffungsaktivitäten setzen die Baltic Procurement Initiative der drei baltischen Länder und das Nordic Pharmaceutical Forum mit Dänemark, Island, Norwegen und Schweden (Finnland mit Beobachterstatus). Die seit 2012 bestehende Baltic Procurement Initiative hat mittlerweile nach anfänglichen Fehlschlägen mehrere Impfstoffe erfolgreich eingekauft und das Nordic Pharmaceutical Forum schloss 2020 die erste „gemeinsame skandinavische Ausschreibung“ ab und bereitet derzeit die zweite vor. Das Nordic Pharmaceutical Forum hat nicht nur neue hochpreisige Arzneimittel im Blick, sondern will auch ältere Arzneimittel beschaffen, die den skandinavischen Ländern nicht mehr angeboten werden, weil ihre Märkte von der pharmazeutischen Industrie als zu klein und nicht attraktiv erachtet werden (Vogler et al. 2020a). Die Beneluxa-Initiative definiert sich nicht als Beschaffungs Kooperation, sondern sie nutzt die Zusammenarbeit für gemeinsame Verhandlungen (s. nachfolgende Übersicht).

Gemeinsame Verhandlungen bei der Beneluxa-Initiative

Gemeinsame Preisverhandlungen sind ein Feld in der Zusammenarbeit der Beneluxa-Initiative, die 2015 von Belgien, den Niederlanden und Luxemburg gegründet wur-

de und der sich Österreich im Jahr 2016 und Irland 2018 anschlossen. Weitere Bereiche der Zusammenarbeit betreffen Horizon Scanning (aus der Beneluxa-Initiative ging 2019 die International Horizon Scanning Initiative hervor, der auch Nicht-Beneluxa-Länder angehören), HTA und Informationsaustausch.

Das von einem pharmazeutischen Unternehmer bei Beneluxa eingereichte Dossier wird gemeinsam bewertet (HTA). Ein Land ist für die Verhandlungen hauptverantwortlich, obwohl nicht alle Beneluxa-Länder daran teilnehmen müssen. Nach der Verhandlung treffen die involvierten Länder individuell entsprechend der nationalen Gesetzgebung ihre Erstattungsentscheidung, die sich durchaus im Detail unterscheiden kann. Nach dem erfolgreichen Abschluss der Verhandlung von Belgien und den Niederlanden über das Präparat Spinraza mit dem Wirkstoff Nusinersen im Juli 2018 legten die beiden Länder unterschiedliche Patient:innengruppen fest, für die sie das Medikament erstatten (Belgien: alle Altersgruppen, Niederlande: ausschließlich Kinder).

Quelle: Vogler et al. (2020a)

Gemeinsame Preisverhandlungen oder Beschaffungen sind jüngere Ansätze, für die – wie immer bei Neuem – Erfahrungen gewonnen werden. Zentrale Voraussetzungen für den Erfolg der länderübergreifenden Kooperationen sind starke Unterstützung seitens der politischen Entscheidungsträger:innen, gut abgestimmte Arbeitsprozesse und ausreichend Personalressourcen. Eine wahrgenommene Hürde ist das fehlende Interesse der Pharma-Industrie, in Preisverhandlungen mit Länder-Kooperationen einzutreten (Vogler et al. 2020a).

9.4 Fazit

Das deutsche Preisniveau von Arzneimitteln ist im europäischen und internationalen Vergleich hoch. Dies ist aufgrund der Wirtschaftskraft Deutschlands nicht weiter überraschend und wäre per se nicht bedenklich, wenn nicht allgemein in den vergangenen Jahren Arzneimittel zu unglaublich hohen Listenpreisen angeboten worden wären. Solche „Mondpreise“ wären vor zehn und auch noch fünf Jahren undenkbar gewesen, obwohl in Europa und auch global die letzte Dekade von der Sorge um den Patient:innenzugang zu Arzneimitteln angesichts der Preisentwicklungen geprägt war.

Grundsätzlich hat Deutschland ein etabliertes System, nach welchem der Markteintritt von neuen Arzneimitteln geregelt wird. Insbesondere die Komponenten und der Prozess der frühen Nutzenbewertung (z. B. Qualitätsanforderungen, Transparenz) sind auf hohem Niveau und gelten als Vorbild für HTA weltweit. Internationale Erfahrungen könnten in eine Weiterentwicklung des deutschen Systems einfließen, in dem etwa nach dem norwegischem Modell Horizon Scanning als institutioneller Bestandteil gestärkt würde.

Die große Schwäche des deutschen Systems ist die Freistellung von der Preisregulierung im ersten Jahr, die auch maßgeblich für die hohen Preise und somit die hohen Ausgaben der öffentlichen Zahler in Deutschland verantwortlich zu sein scheint. Aus Sicht der Autorin wäre es vorrangig, diesen Aspekt zu ändern. Falls es in der politischen Praxis nicht umsetzbar sein sollte, könnten Kompromisse, wie das Beispiel aus Österreich mit rückwirkender Preisregulierung und Refundierung zeigt, zumindest eine Annäherung bieten. Im Rahmen der Gesetzgebung des Arzneimittel-Versorgungsstärkungsgesetzes (AMVSG) 2016/2017 wurde ja auch der Plan diskutiert, den späteren Erstattungspreis ab einer Umsatzschwelle von 250 Mio. € im ersten Jahr rückwirkend gelten zu lassen (AOK-Bundesverband 2017).

Als ein weiterer Kompromiss könnte die freie Preisbildung im ersten Jahr offiziell zu einem „Early Access Scheme“ erklärt und somit auf definierte Arzneimittel(typen) eingeschränkt werden. Ein explizites Early Access Scheme würde klare Regelungen zu den Auswahlkriterien und Voraussetzungen für die Aufnahme und den Verbleib von Medikamenten in dem Schema erfordern.

Bei der PPRI-Konferenz im Oktober 2019 wurden die Prinzipien von Balance, Evidenz, Kooperation und Transparenz propagiert, welche die Staaten berücksichtigen sollten, wenn sie leistbaren Patient:innenzugang zu Arzneimitteln zu „fairen Preisen“ fördern wollen (Vogler et al. 2021). Das deutsche Arzneimittelsystem ist von der Idee einer Balance zwischen wirtschafts- und gesellschaftspolitischen Interessen geprägt. Angesichts der Gefährdung der nachhaltigen Finanzierung des Solidarsystems scheint Bedarf zu bestehen, den Ausgleich zwischen den beiden Interessen neu zu bewerten und folglich das AMNOG nachzujustieren.

Im Falle von Reformen sollte auf die Umsetzung von möglichst transparenten bzw. transparenzfördernden Maßnahmen geachtet werden. Eine Fortführung von intransparenten Rabattverträgen kann kurzfristig bei einzelnen Produkten eine Lösung für die Zahlenden darstellen, zeichnet aber keine zukunftsweisende Reformagenda aus. Die Förderung von Transparenz in der Arzneimittelpreisregulierung wie auch weitere Reformen haben Implikationen weit über die Grenzen hinweg, da Deutschland von vielen Ländern als Modell angesehen wird. Die Symbolwirkung sollte nicht unterschätzt werden.

Daher wäre eine Beteiligung Deutschlands an der aktuellen internationalen Diskussion über die zukünftige Ausgestaltung der Arzneimittelpolitik (Schlagwort: neue Business-Modelle) wichtig. Da deren Umsetzung ein langfristiges Projekt ist, sollten ergänzend zwischenzeitlich einzelne Maßnahmen zur Stärkung der Arzneimittelpreisregulierung in Deutschland diskutiert, geplant und eingeführt werden.

Literatur

- Aho E, Johansson P, Rönholm G (2018) International price comparison of pharmaceuticals 2017 – a volume based analysis of Swedish pharmaceutical prices and volumes relative to 19 other European countries. https://www.tlv.se/download/18.60fc571b1618606ac975dd4d/1533558140914/international_prisjamforelse_av_lakemedel_2017_rapport_engelska180213.pdf. Zugegriffen: 15. Apr. 2021
- AOK Bundesverband (2017) Arzneimittel-Versorgungsstärkungsgesetz (AMVSG). https://www.aok-bv.de/hintergrund/gesetze/index_16946.html. Zugegriffen: 15. Apr. 2021
- Bartels D (2016) Centralizing procurement of medicines to save costs for Denmark. *Eurohealth* 22(2):42–44
- Beneluxa Initiative (2020) Beneluxa initiative on pharmaceutical policy. <https://beneluxa.org/>. Zugegriffen: 15. Apr. 2021
- Busse R, Panteli D, Schauler J et al (2016) Preise patentgeschützter Arzneimittel im europäischen Vergleich – Die deutschen Arzneimittelpreise im Vergleich zu den Listenpreisen in fünf ausgewählten europäischen Ländern. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIDO) und TU Berlin, Berlin
- CEPS (2020) Rapport d'activité 2019 Comité économique des produits de santé, Paris. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps_rapport_d_activite_2019_20201001.pdf. Zugegriffen: 15. Apr. 2021
- DAP (2021) Rabattvertrags-Monitor. <https://www.deutschesapothekenportal.de/ertrag/rabattvertragsmonitor>. Zugegriffen: 7. Juni 2021
- DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG (2003) The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ* 22(2):151–185
- DNDi (2014) An innovative approach to R&D for neglected patients: ten years of experience and lessons learned by DNDi. <https://www.dndi.org/2014/advocacy/ten-years-of-experience-and-lessons-learned-by-dndi/>. Zugegriffen: 15. Apr. 2021
- EC (2020) Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions. Pharmaceutical Strategy for Europe. COM/2020/761 final. 25 November 2020. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52020DC0761>. Zugegriffen: 17. Jan. 2021
- Ferrario A, Kanavos P (2013) Managed entry agreements for pharmaceuticals: the European experience. London School of Economics (LSE), London (<http://core.ac.uk/download/pdf/16379320.pdf>)
- Ferrario A, Kanavos P (2015) Dealing with uncertainty and high prices of new medicines: a comparative analysis of the use of managed entry agreements in

- Belgium, England, the Netherlands and Sweden. *Soc Sci Med* 124:39–47
- GabI Online (2015) Huge discount on biosimilar infliximab in Norway. Generics and Biosimilars Initiative. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Huge-discount-on-biosimilar-infliximab-in-Norway>. Zugegriffen: 15. Apr. 2021
- Gamba S, Pertile P, Vogler S (2020) The impact of managed entry agreements on pharmaceutical prices. *Health Econ* 29(51):47–62
- Global AMR R&D Hub (2021) Anreize für den Zugang zu und Innovationen im Bereich Antibiotika. Joint Action Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections, Berlin. https://eu-jamrai.eu/wp-content/uploads/2021/03/201211_EUjamrai_policy-brief_WP9_hub-incentives_German.pdf. Zugegriffen: 15. Apr. 2021
- Gotham D, Beyer P, Moja L et al (2021) Reimbursement models to tackle market failures for antimicrobials. *Health Policy* 125(3):296–306
- Gruppo di lavoro multidisciplinare (2019) Documento di indirizzo sul ruolo dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella prevenzione del cardioembolismo nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare. https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/elaborati/182_NAO-giugno-2018. Zugegriffen: 15. Apr. 2021
- Iyengar S, Tay-Teo K, Vogler S et al (2016) Prices, costs, and affordability of new medicines for hepatitis C in 30 countries: an economic analysis. *PLoS Med* 13(5):e1002032
- Kanavos PG, Vondoros S (2011) Determinants of branded prescription medicine prices in OECD countries. *Health Econ Policy Law* 6(3):337
- Leopold C, Mantel-Teeuwisse AK, Vogler S et al (2013) Is Europe still heading to a common price level for on-patent medicines? An exploratory study among 15 Western European countries. *Health Policy* 112:209–216
- Light DW, Warburton R (2011) Demythologizing the high costs of pharmaceutical research. *BioSocieties* 6(1):34–50
- Moon S, Erickson E (2019) Universal medicine access through lump-sum remuneration – Australia’s approach to hepatitis C. *N Engl J Med* 380(7):607–610
- Morgan SG, Bathula HS, Moon S (2020) Pricing of pharmaceuticals is becoming a major challenge for health systems. *BMJ* 368:14627
- NOMA (2021) Horizon scanning. <https://legemiddelverket.no/english/public-funding-and-pricing/horizon-scanning>. Zugegriffen: 15. Apr. 2021
- Norwegian Institute of Public Health (2021) MedNytt. <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt>. Zugegriffen: 15. Apr. 2021
- Pauwels K, Huys I, Casteels M et al (2013) Market access of cancer drugs in European countries: improving resource allocation. *Targ Oncol* 9:1–16. <https://doi.org/10.1007/s11523-013-0301-x>
- Schneider P, Vogler S, Zimmermann N et al (2018) Preisvergleich ausgabenstarker Arzneispezialitäten 2017. Wissenschaftlicher Ergebnisbericht. <https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/Preisvergleich%20Ausgabenstarker%20Arzneispezialit%C3%A4ten%202021.pdf>. Zugegriffen: 15. Apr. 2021
- Sekretariatet for nye metoder (2021a) Metodevarsle- ne (Horizon scanning). <https://nyemetoder.no/om-systemet/metodevarsling>. Zugegriffen: 15. Apr. 2021
- Sekretariatet for nye metoder (2021b) Nye metoder. <https://nyemetoder.no/english>. Zugegriffen: 15. Apr. 2021
- Sjoberg D, Johansson O, Grundström U et al (2020) International price comparison 2019 – An analysis of Swedish pharmaceutical prices and volumes relative to 19 other European countries. https://www.tlv.se/download/18.680e93a217022fbb562e8f50/1581682728977/international_price_comparison_2019.pdf. Zugegriffen: 15. Apr. 2021
- UNDP (2016) Report of the United Nation Secretary-General’s high-level panel on access to medicines: Promoting innovation and access to health technologies. <https://static1.squarespace.com/static/562094dee4b0d00c1a3ef761/t/57d9c6ebf5e231b2f02cd3d4/1473890031320/UNSG+HLP+Report+FINAL+12+Sept+2016.pdf>. Zugegriffen: 4. Apr. 2021
- van Harten WH, Wind A, de Paoli P et al (2016) Actual costs of cancer drugs in 15 European countries. *Lancet Oncol* 17(1):18–20
- Vogler S, Habl C, Leopold C et al (2010) PHIS hospital pharma report. Pharmaceutical Health Information System (PHIS), Vienna (https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/PHIS_Hospital%20Pharma_Report_2.pdf)
- Vogler S, Zimmermann N, Habl C et al (2013) The role of discounts and loss leaders in medicine procurement in Austrian hospitals – a primary survey of official and actual medicine prices. *Cost Eff Resour Alloc* 11(1):15
- Vogler S, Leopold C, Zimmermann N et al (2014a) The Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information (PPRI) initiative – experiences from engaging with pharmaceutical policy makers. *Health Policy Technol* 3(2):139–148
- Vogler S, Zimmermann N, Habl C (2014b) Kostenintensive Arzneispezialitäten im europäischen Preisvergleich. *Gesundheit Österreich, Wien*
- Vogler S, Schneider P, Zimmermann N (2016a) Preisvergleich kostenintensiver Arzneimittel 2015. Wissenschaftlicher Endbericht. https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/GOeG_Preisstudie2015_Publikation%200-Fehler_3.pdf. Zugegriffen: 5. Apr. 2021

- Vogler S, Vitry A, Babar ZUD (2016b) Cancer drugs in 16 European countries, Australia, and New Zealand: a cross-country price comparison study. *Lancet Oncol* 17(1):39–47
- Vogler S, Zimmermann N, Babar Z-UD (2017) Price comparison of high-cost originator medicines in European countries. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 17(2):221–230
- Vogler S, Paris V, Panteli D (2018) Ensuring access to medicines: how to redesign pricing, reimbursement and procurement? Policy brief and summaries. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/379710/PolicyBrief_AUSTRIA_PB30_web_13082018.pdf. Zugegriffen: 15. Apr. 2021
- Vogler S, Zimmermann N, Haasis MA (2019) PPRI Report 2018: Pharmaceutical pricing and reimbursement policies in 47 PPRI network member countries. https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/PPRI%20Report2018_2nd_edition_final.pdf. Zugegriffen: 11. Apr. 2021
- Vogler S, Haasis MA, van den Ham R et al (2020a) Cross-country collaborations to improve access to medicines and vaccines in the WHO European region. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332933/9789289055031-eng.pdf>. Zugegriffen: 11. Apr. 2021
- Vogler S, Haasis MA, Zimmermann N (2020b) PPRI Pharma brief: Austria 2019. Pharmaceutical pricing and reimbursement information (PPRI) Pharma briefs series. https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/PPRI_Pharma_Brief_AT_2019_October2020_final.pdf. Zugegriffen: 15. Apr. 2021
- Vogler S, Schneider P, Lepuschütz L (2020c) Impact of changes in the methodology of external price referencing on medicine prices: discrete-event simulation. *Cost Eff Resour Alloc* 18(51):9
- Vogler S, Schneider P, Panteli D et al (2020d) Biosimilars in Deutschland und im europäischen Vergleich – Marktsteuerungsmechanismen und Einsparpotenziale. In: Schabe U, Ludwig W-D (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report 2020*. Springer, Berlin, Heidelberg, S 201–225
- Vogler S, Zimmermann N, Dedet G et al (2020e) Pharmaceutical pricing and reimbursement systems in Eastern Europe and Central Asia. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen (https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/455938/Pharmaceutical-pricing-eng.pdf)
- Vogler S, Zimmermann N, Babar Z-UD et al (2021) Addressing the medicines access challenge through balance, evidence, collaboration and transparency: key take-away lessons of the 4th PPRI Conference. *J Pharm Policy Pract* 14(1):18
- Wagner W (2017) Pharma: Arzneimittelpreise im Visier. <https://www.aerztezeitung.at/archiv/oeaez-2017/oeaez-8-25042017/pharma-arzneimittelpreise-kassenpreise-erstattungskodex-gesundheitsausschuss.html>. Zugegriffen: 16. Apr. 2021 (Österreichische Ärztezeitung Nr 8 (25.04.2017))
- WHO (2015) Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/306179/Access-new-medicines-TR-PIO-collaboration-research.pdf. Zugegriffen: 23. Dez. 2021
- WHO (2017) Report on the Fair Pricing Forum 2017. https://www.who.int/medicines/access/fair_pricing/FairPricingForum2017MeetingReport.pdf?ua=1. Zugegriffen: 14. Juni 2021
- WHO (2020) WHO guideline on country pharmaceutical pricing policies. Second edition. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1309649/retrieve>. Zugegriffen: 23. Dez. 2020
- WHO Europe (2021) Countries. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen. <https://www.euro.who.int/en/countries>. Zugegriffen: 2. Apr. 2021
- Zimmermann N, Rainer L (2018) Short PPRI Pharma profile Austria 2017. https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/Short_PPRI_Pharma_Profile_AT_2017_final_neu_1.pdf. Zugegriffen: 15. Apr. 2021

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Kapitel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.





Ansätze zur Begegnung der Hochpreisigkeit

Nora Franzen und Wim van Harten

Inhaltsverzeichnis

- 10.1 Einleitung – 140**
- 10.2 Maßnahmen zur Veränderung geistiger Eigentumsrechte und arzneimittelrechtlicher Schutzrechte – 141**
 - 10.2.1 Mögliche Maßnahmen und ihre Evidenz – 141
 - 10.2.2 Systemveränderung aus deutscher Perspektive – 143
- 10.3 Maßnahmen zur Veränderung in der Preisbildung – 144**
 - 10.3.1 Mögliche Maßnahmen und ihre Evidenz – 145
 - 10.3.2 Systemveränderung aus deutscher Perspektive – 147
- 10.4 Maßnahmen zur Veränderung in der Forschung und Entwicklung – 147**
 - 10.4.1 Mögliche Maßnahmen und ihre Evidenz – 148
 - 10.4.2 Systemveränderung aus deutscher Perspektive – 150
- 10.5 Einordnung der Maßnahmen und Ausblick – 150**
- Literatur – 152**

■ ■ Zusammenfassung

Dieses Kapitel bietet eine Darstellung und Einordnung innovativer Lösungsvorschläge jenseits inkrementeller Ansätze zur Bezahlbarkeit von hochpreisigen, patentgeschützten Spezialpräparaten. Die Autor:innen diskutieren mögliche Maßnahmen zur Preissenkung durch Veränderung geistiger Eigentumsrechte und arzneimittelrechtlicher Schutzrechte (► Abschn. 10.2), Anpassungen in der Preisbildung (► Abschn. 10.3) sowie Veränderungen im Forschungs- und Entwicklungssektor (► Abschn. 10.4) einschließlich etwaiger Evidenzen in deren Wirksamkeit. Schließlich werden Lösungsvorschläge hinsichtlich ihrer Realisierbarkeit und nötiger struktureller Systemveränderungen aus deutscher Perspektive erörtert.

10.1 Einleitung

Die Entwicklung innovativer Arzneimittel für neuartige Therapien bedeutet einen erheblichen Fortschritt für die Behandlungsoptionen von Patient:innen. In vorhergehenden Kapiteln wurden zahlreiche Beispiele hochpreisiger, patentgeschützter Spezialpräparate besprochen, die transformative Therapien für Patient:innen darstellen, aber langfristig in ihrer zunehmenden Zahl von den Gesundheitssystemen nicht tragbar sind.

Im vergangenen Jahrzehnt konnte der Kostenanstieg unter gemeinsamer Anstrengung der Leistungserbringer und Kostenträger durch Einschränkungen der Anwendungsgebiete, Zentralisierung des Einkaufs und verbesserte Verhandlungsstrategien aufgefangen werden. Mittlerweile zeigen sich aber die Grenzen der Finanzierbarkeit dieses Systems. Ein neuer Konsens im Dialog mit der Industrie ist hier dringend erforderlich. Gesellschaftlich dürfte Zustimmung bestehen, obwohl natürlich nicht trivial in der Umsetzung, dass Arzneimittel mit geringen Zusatznutzen keine Höchstpreise rechtfertigen. Es stellt sich allerdings die Frage, wie mit Arzneimitteln und Thera-

peutika zu verfahren ist, die einen hohen Zusatznutzen aufweisen, jedoch bei vermehrtem Einsatz eine Herausforderung für die finanzielle Nachhaltigkeit von Gesundheitssystemen darstellen.

Ergänzend ist festzuhalten, dass es bei Forderungen nach der Bezahlbarkeit von Arzneimittelpreisen allgemein akzeptiert ist, dass dem pharmazeutischen Unternehmen nicht die wirtschaftliche Grundlage entzogen werden darf. Hierbei ist die duale Funktion von Arzneimittelpreisen im Auge zu behalten. Preise müssen zum einen die Kosten für bestehende Therapeutika abdecken, um die derzeitige Patientenversorgung sicherstellen. Zum anderen müssen sie aber auch Unternehmen eine angemessene Rendite für risikoreiche Investitionen in Forschung und Entwicklung (F & E) neuer Therapeutika für die Behandlung zukünftiger Patient:innen bieten.

Die hohe Relevanz einer nachhaltigen Preisbildung zeigt sich auch in der 2020 durch die Europäische Kommission veröffentlichten Arzneimittelstrategie für Europa. Obwohl die Gesundheitsversorgung in der nationalen Kompetenz der Mitgliedsstaaten liegt, erkennt die Europäische Kommission hiermit die Bedeutung eines starken pharmazeutischen Ökosystems für den sozialen Schutz und den Zusammenhalt in Europa an (Europäische Kommission 2020). Dabei stellt die Kompetenzverteilung zwischen Mitgliedsstaaten und Europäischer Kommission nach Art. 168 Abs. 7, Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union (AEUV), den Rahmen für regulative Anpassungen dar.

Lösungen zur Finanzierbarkeit von Arzneimitteln werden in Zusammenarbeit aller Akteure aufzubauen sein. Deshalb sind im Sinne der Realisierbarkeit Maßnahmen mit einer geringen erforderlichen Systemveränderung zu bevorzugen. Hierbei ist zu beachten, dass die Hochpreisigkeit bei Arzneimitteln ein Symptom des strukturellen Wandels des Arzneimittelmarktes im Zuge der individualisierten Medizin bei bestehenden Fehlanreizen ist und somit auch strukturelle Reformen erforderlich sind. In unserem Forschungsprojekt widmen

wir uns aus vorgenannten Gründen innovativen Maßnahmen jenseits inkrementeller Anpassungen mit einem besonderen Fokus auf ein evidenzbasiertes Vorgehen. Dieses Kapitel basiert in weiten Zügen auf den Ergebnissen einer systematischen Literaturanalyse von 4.775 Artikeln, veröffentlicht in JAMA Oncology, in der wir eine Einordnung von Lösungsansätzen zur Reduktion von Arzneimittelpreisen beim Markteintritt vorgestellt haben (Franzen et al. 2020). Auf Grundlage von 80 inkludierten Artikeln wurden Maßnahmen bezüglich der verfügbaren quantitativen Evidenz und des Ausmaßes nötiger Veränderungen bewertet. Im Folgenden beschreiben wir Mechanismen und Maßnahmen zur Preisreduktion durch Veränderungen in der Patentsituation, in der Preisbildung und in der Forschung und Entwicklung und ordnen diese unter Berücksichtigung der *Umsetzbarkeit aus deutscher Perspektive* ein. Letzteres kann und darf nur als erster Start einer Diskussion gesehen werden und unterliegt natürlich dem zeitlichen Wandel in Politik und Gesellschaft.

10.2 Maßnahmen zur Veränderung geistiger Eigentumsrechte und arzneimittelrechtlicher Schutzrechte

Dem Marktschutz von Arzneimitteln und dem Wettbewerbsrecht wird bei Diskussionen zur Reform des pharmazeutischen Marktes besondere Aufmerksamkeit gewidmet. In Abwesenheit von wirkstoffgleichen Präparaten belohnen Patente und erweiterte Schutzrechte (Unterlagenschutz und Vermarktungsschutz) vor allem Innovatoren neuartiger Wirkstoffe mit einem zeitlich befristeten und begrenzten Nutzungsmonopol. Der mediane Marktschutz beträgt unter Berücksichtigung des 20-jährigen Patentschutzes, von Marktschutzverlängerungsstrategien und der erheblichen Forschungs- und Entwicklungszeit 14,5 Jahre für innovative Arzneimittel einer neuen Sub-

stanzklasse (Wang et al. 2015). Patente haben allerdings keinen Eigenwert, sondern sind Instrumente mit Innovations- und Informationsfunktion. Neben Anreizen für F & E führen sie durch die erforderliche Bekanntmachung der Erfindung zu einer Wissensdiffusion in der Gesellschaft, da der Patentantrag eine zumindest teilweise Offenlegung der Innovation erfordert. Trotz dieser Funktionen sind auch Kosten mit Patenten verbunden. So ist der Marktschutz ursächlich für die Hochpreisigkeit von Arzneimitteln, da Monopolisten oder Oligopolisten ohne Konkurrenz und im Sinne der Gewinnmaximierung deutlich höhere Preise verlangen als erforderlich. Dies wird deutlich in der Preisreduktion beim Markteintritt von Generika oder in geringerem Maße auch von Biosimilars. Die monopolistischen Preise können zu Wohlfahrts- und Effizienzverlusten führen, da sie eine Barriere für den Zugang zu Arzneimitteln sind und eine Abwägung zwischen Innovationsanreizen und der Patientenversorgung entsteht. Interessanterweise fließt der verbleibende Marktschutz eines Arzneimittels, zumindest formell, kaum in die Preisbildung und -verhandlung ein. Diese ist allerdings ausschlaggebend für eine Berechnung des zu erwartenden Umsatzes und somit indirekt für den Anreiz, in Forschung zu investieren.

10.2.1 Mögliche Maßnahmen und ihre Evidenz

Maßnahmen zur Veränderung geistiger Eigentumsrechte und arzneimittelrechtlicher Schutzrechte nutzen Mechanismen des Wettbewerbes, der Entkoppelung des Innovations- und Produktionsprozesses und der Besteuerung, um Arzneimittelpreise zu senken (■ Tab. 10.1).

Eine erste Gruppe von Maßnahmen versucht, monopolistische und oligopolistische Situationen früher aufzuheben. Neben dem Patentschutz gibt es eine Reihe von Regulierungen, die eine verlängerte Marktexklusiv-

Tab. 10.1 Übersicht der Maßnahmen zur Preissenkung durch Veränderung geistiger Eigentumsrechte und arzneimittelrechtlicher Schutzrechte

Mechanismen	Maßnahmen	Erforderliche Systemveränderung
Verbesserung des Wettbewerbes und früher Markteintritt von Generika und Biosimilars	Einschränkung der ergänzenden Schutzzertifikate und des Unterlagenschutzes	Niedrig
	Verhinderung von Evergreening und Pay-for-delay-Strategien	Niedrig
	Zwangslizenzen	Niedrig
	Verkürzung des Marktschutzes in Abhängigkeit von Faktoren der Innovation, Effektivität und Profitabilität	Niedrig
<i>De-linkage</i> : Entkopplung des Innovations- und Produktionsprozesses	Innovationsfond und einmalige Innovationsprämien	Hoch
	Gesetzlich bindende Lizenzierung/Lizenzgebühren	Hoch
	Patentauktionen und -aufkäufe	Hoch
Preiskontrollen	Steuer für geistiges Eigentum mit einer progressiven Rate	Mittel

Arzneimittel-Kompass 2021

vität zur Folge haben. Durch Aufhebungen und Einschränkungen in diesem Bereich wird der Markteintritt von Generika und Biosimilars vorgezogen. Arzneimittelpreise können dann durch wettbewerbsbedingte Marktdynamiken sinken. Beispiele hierzu sind Einschränkungen bei den ergänzenden Schutzzertifikaten (*Supplementary Protection Certificates, SPC*), des Unterlagenschutzes im Rahmen klinischer Studien (*Data Exclusivity*), bei schutzverlängernden Patentstrategien durch Indikationsausweitungen (*Evergreening*) sowie Absprachen bei Patentstreitigkeiten (*Pay-for-delay agreements*). Auch Zwangslizenzen (*Compulsory licenses*) haben, obwohl als starker Markteingriff umstritten, schon heute eine rechtliche Grundlage und können im Falle berechtigten öffentlichen Interesses angewendet werden. So haben Südafrika und Indien im Zuge einer schnellen globalen Verfügbarkeit des SARS-CoV-2-Impfstoffes eine Ausnahme genehmigung zum Abkommen über den Schutz geistigen Eigentums (Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights) der Welt handelsorganisation beantragt. In Deutschland

zeigte man sich weitgehend überrascht, dass Joe Biden, Präsident der Vereinigten Staaten, diesen Antrag öffentlich unterstützte, um Produktionskapazitäten möglichst schnell auszubauen. So fand hierzulande der frühe Antrag der Fraktion Die Linke (Deutscher Bundestag Ausschuss für Gesundheit 2021), im Sinne des Infektionsschutzes Hersteller von Impfstoffen zu veranlassen, Lizenzen zu erteilen um Produktionskapazitäten auszubauen, wenig Beachtung. Obwohl Zwangslizenzen keine weitgehenden strukturellen Veränderungen benötigen, sind sie jedoch wegen ihrer politischen Brisanz zu diesem Zeitpunkt im deutschen Kontext zur Begegnung der Hochpreisigkeit nur als Ausnahme und eventuell als Verhandlungsinstrument zu betrachten.

Ein grundlegender Ansatz für eine Reform des Arzneimittelmarktes ist in dem Vorschlag der Entkopplung von Forschungs- und Produktionssystem zu sehen. Das Konzept der *De-linkage*-Vorschläge sieht vor, Innovationen durch Instrumente wie einmalige Prämien, Auktionen oder durch gesetzlich verpflichtende Lizenzgebühren angemessen zu belohnen.

Die darauffolgende Produktion ist dann, vergleichbar mit dem Generikamarkt, unter vereinfachten Bedingungen zuzulassen. De-linkage-Vorschläge, obwohl bis dato in Deutschland lediglich im Rahmen der Antibiotika-Forschungsplattform GARDP diskutiert, bestehen schon seit mehreren Jahrzehnten. So sprach sich beispielsweise der Nobelpreisträger Joseph Stiglitz schon 2007 für einen Innovationsfond aus (Stiglitz 2007). Bernie Sanders legte 2004 dem Kongress der Vereinigten Staaten einen Gesetzentwurf vor und erneuerte dieses Vorhaben 2019 mit einem Vorschlag zur Durchführung einer Machbarkeitsstudie (S. 1801: Affordable Medications Act, 116er Kongress). Ohne Pilotprojekte sind die Effekte einer solchen Veränderung schwer vorherzusagen. Verschiedene Modellierungen zeigen potenziell positive Wohlfahrtseffekte auf (Antoñanzas et al. 2014; Grinols und Lin 2011; Grinols und Henderson 2007; Shavell und van Ypersele 2001) und diskutieren die Möglichkeit eines Hybridsystems in dem De-linkage-Ansätze das aktuelle Patentsystem komplementieren (Shavell und van Ypersele 2001). Ein weiterer Vorschlag ist eine geringfügige progressive Steuerrate auf internationales Eigentum, deren Erträge dann insbesondere für die Arzneimittelentwicklung für Erkrankungen in einkommensschwachen Regionen eingesetzt werden könnten (Kuhn und Beall 2012).

10.2.2 Systemveränderung aus deutscher Perspektive

Bei einer erforderlichen Systemveränderung ist zwischen Vorschlägen zur Verkürzung des Marktschutzes und den De-linkage-Ansätzen zu unterscheiden. Durch Maßnahmen zur Einschränkung des Marktschutzes sollen Preise durch eine Stärkung des Wettbewerbs auch ohne eine strukturelle Reform des Arzneimittelmarktes und mit geringen Systemveränderungen gesenkt werden. Der Unterlagenschutz ist auf EU-Ebene geregelt; so gilt für zen-

tral zugelassene Arzneimittel nach Verordnung Nr. 726/2004 Art. 14 Abs. 11 ein arzneimittelrechtlicher Datenschutz von 8 Jahren und ein Vermarktungsschutz von 10 Jahren, mit der Möglichkeit zur Verlängerung auf 11 Jahre bei einer Erweiterung des Anwendungsgebietes. Die Durchführbarkeit, aber auch der benötigte Aufwand des politischen Prozesses, zeigt sich in der 2019 auf EU-Ebene erfolgten Anpassung der ergänzenden Schutzzertifikate mit der Intention, eine Arzneimittelherstellung in der EU schon vor Ablauf des Unterlagenschutzes zu ermöglichen. Anpassungen sind daher strukturell als wenig aufwändig, aber dennoch politisch nicht leicht durchsetzbar anzusehen.

Der benötigte Bedarf an Systemveränderungen für eine flächendeckende Anpassung des Patentsystems durch De-linkage-Maßnahmen ist als hoch zu bewerten. Das Patentrecht, obwohl Patente grundsätzlich national verliehen werden, ist Teil eines komplexen globalen Gefüges und eng verflochten mit internationalen Handelsstrategien. Zudem ist die Finanzierung durch das Grundprinzip der Vergütung für eine Bereitstellung von Leistungen in der gesetzlichen Krankenversicherung schwieriger realisierbar als in steuerfinanzierten Modellen. Der Bundeszuschuss, der neben dem paritätischen Anteil von Arbeitnehmenden und Arbeitgebenden schon jetzt aus Steuermitteln zur Finanzierung der Gesundheitsfonds beiträgt, könnte hier eventuell langfristige Möglichkeiten für alternative Modelle bieten. Ein Hybridsystem, das für verschiedene Bereiche alternative Anreize für Forschung und Entwicklung setzt und neben dem Patentsystem besteht, ist in jedem Szenario als realistischer anzusehen.

Im Bereich der Antibiotikaentwicklung sind bestehende Vorstöße in den USA und im Vereinigten Königreich mit Interesse zu beobachten und werden auch in Deutschland diskutiert. Ein fortgeschrittener Entwurf eines De-linkage-Modelles ist der des „Health Impact Fund“. Dieser soll durch öffentliche sowie private Gelder finanzierte, wertebasierte Prämien für Arzneimittel vergeben und diese dann

ohne Patentschutz dem Markt zugänglich machen (siehe ► <https://www.healthimpactfund.org/>). Der Medicines Patent Pool, bislang ausschließlich für Niedriglohnländer bestehend (siehe ► <https://medicinespatentpool.org/>), ist ein Beispiel für eine schon realisierte Einrichtung eines Patentpools für die einfache und kostengünstige Handhabung von Lizenzverträgen. Eine interessante Entwicklung ist auch der im Februar 2021 von der EU-Kommission vorgestellte „HERA incubator“ (European Health Emergency Preparedness and Response Authority) zur Unterstützung öffentlich-privater Partnerschaften zur Forschung und zum Datenaustausch. Je nach Ausrichtung könnte dieser teilweise alternative Lizenzierungsinstrumente in Anspruch nehmen.

10.3 Maßnahmen zur Veränderung in der Preisbildung

Seit Inkrafttreten des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) vergleicht der Gemeinsame Bundesausschuss neu zugelassene patentgeschützte Arzneimittel mit der bisherigen Standardtherapie im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung. Während dieses Prozesses besteht ein Jahr der freien Preisbildung, das von Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen genutzt wird, um Preise für Arzneimittel mit nachgewiesenem Zusatznutzen zu verhandeln, die nach Ablauf des ersten Jahres im Markt gelten. Dieses Jahr der freien Preisbildung ist einzigartig im Europäischen Kontext und führt zu einem schnellen Zugang zu Arzneimitteln für deutsche Patienten. Eine weitere Konsequenz sind allerdings hohe Ausgaben, die zu Forderungen geführt haben, Erstattungspreise rückwirkend zum Markteintritt anzuwenden und einen Interimspreis festzulegen (AOK-Bundesverband 2020). Aus ökonomischer Sicht ist hinzuzufügen, dass Ankerpreise in Verhandlungen eine große Rolle spielen, da sie dazu dienen, Produkte preislich

einzuordnen und so psychologisch Einfluss darauf nehmen, was als fairer Preis empfunden wird. Hoch angesetzte Listenpreise und Preise im ersten Jahr bieten also eine Grundlage für die erzielten Erstattungspreise und Rabattverträge. Sie haben im internationalen System der Preisbildung durch externe Referenzpreise auch weitreichende Auswirkungen auf andere europäische Länder.

Insgesamt sind die Verhandlungspositionen der Kostenträger und des pharmazeutischen Unternehmens wie bei allen Verhandlungen entscheidend für den Ausgang, in diesem Falle den vereinbarten Arzneimittelpreis. Dabei sind die Ausgangspositionen sehr unterschiedlich. Bei global agierenden Großunternehmen muss das primäre Ziel der Unternehmensführung eine Erhöhung des Gewinns sein, um eine Steigerung des Aktienkurses zu erzielen. Weitere Interessen und Langzeitziele können nur dann berücksichtigt werden, wenn positive Effekte auf den Unternehmenserfolg zu erwarten sind. Dabei wird in der Ökonomie beschrieben, dass Unternehmen in monopolistischen und oligopolistischen Strukturen eine dominante Position in den Verhandlungen haben (Shepherd 1983). Die Krankenkassen auf der anderen Seite haben laut SGB V als Teil der Solidargemeinschaft den Auftrag, für den Gesundheitszustand der Versicherten zu sorgen. Sie stehen vor der Aufgabe, Abwägungen zwischen der Finanzierbarkeit des Gesundheitssystems, der aktuellen Patient:innenversorgung und einer Sicherung von zukünftigen Innovationen vorzunehmen. Ein Versagen des Gesundheitsmarktes durch monopolistische und oligopolistische Strukturen sowie eine preisunelastische Nachfrage von patentgeschützten Arzneimitteln und Informationsungleichgewichte schwächen zudem weiter ihre Verhandlungsposition. Zusätzlich ist die der Preisbildung zugrundeliegende Logik auf Seiten der Kostenträger entscheidend. Berücksichtigte Faktoren und Erstattungsmodelle haben eine direkte Auswirkung auf die Nachfragekurve und somit auf die Preise der Arzneimittel.

10.3.1 Mögliche Maßnahmen und ihre Evidenz

Maßnahmen zur Veränderung in der Preisbildung nutzen Mechanismen zur *Senkung von Durchschnittspreisen* durch *alternative Erstattungsmodelle*, *Preiskontrollen* sowie einen *verbesserten Informationsfluss* (■ Tab. 10.2).

Alternative Erstattungsmodelle haben das Ziel, die Logik zu verändern, die der Preisbildung zugrunde liegt, um Systemressourcen besser zu verteilen und Einsparungen zu erlangen. Preisdiskriminierung beschreibt dabei die Strategie, differenzierte Preise für das gleiche Produkt zu verlangen. Das Ziel ist es hierbei, die maximale Zahlungsbereitschaft der Kaufenden abzuschöpfen. Gleichzeitig ermöglicht eine Differenzierung der Preise auch Rabatte und schafft die Grundlage für Preise, die die Zahlungsbereitschaft und Kaufkraft einzelner Länder widerspiegeln. Demgegenüber würde ein uniformer Preis stehen. Eine Gruppe an Maßnahmen, die aus deutscher Perspektive aber als nachrangig zu betrachten ist, verfolgt das Ziel, durch Preisdiskriminierung Durchschnittspreise zu senken, indem Rabatte für gewisse Subpopulationen oder Indikationen mit

geringeren Zusatznutzen vereinbart werden. Ähnlich ist das Vorgehen beim *Value-based pricing*, bei dem die Preisbildung auf Grundlage einer Kosten-Nutzen-Bewertung erfolgt. Diese Erstattungslogik wird von internationalen Expert:innen häufig als Modell für Preissenkungen gesehen (Franzen et al. 2021), kann aber nur Effekte haben, wenn Preise für Produkte mit geringem Zusatznutzen verringert und dadurch Durchschnittspreise gesenkt werden. Obwohl diese Vorgehensweise im Markt etabliert ist, wird der Vorschlag der Risikoteilung im Zusammenhang mit *Pay-for-Performance* bislang nur vereinzelt eingesetzt. Bei *Pay-for-Performance*-Verträgen erfolgt eine Vergütung in Abhängigkeit des individuellen therapeutischen Erfolges und wird mit Umsatzobergrenzen oder Rückerstattungen verknüpft. Durch Veränderungen in dem Design klinischer Studien und kleiner werdenden Zielpopulationen in der Präzisionsmedizin ist der therapeutische Nutzen immer schwieriger mit statistischer Signifikanz zu bestimmen. Phase-IV-Studien und die Verwendung von Real World Evidence werden die Bedeutung von *Pay-for-Performance*-Verträgen erhöhen. Modellierungen haben gezeigt, dass ohne adäquate Rabatte und Risikoteilung der finanzielle

■ **Tab. 10.2** Übersicht der Maßnahmen zur Preissenkung durch Veränderung in der Preisbildung

Mechanismen	Maßnahmen	Erforderliche Systemveränderung
Senkung von Durchschnittspreisen durch alternative Erstattungsmodelle	Preisdiskriminierung und indikationsbasierte Preisbildung	Niedrig
	Kosten-Nutzen-Bewertung mit Risikoteilung (value-based-pricing/risk sharing/pay-for-performance)	Niedrig
	Abonnement-Bepreisung („Netflix-Modell“)	Mittel
Preiskontrollen	Profitregulierung	Mittel
	Kosten-basierte Bepreisung	Mittel
Abbau von Informationsasymmetrien	Transparenz der Netto-Preise, F & E-Kosten und des therapeutischen Nutzens	Mittel

Vorteil einer Kosten-Nutzen-Bewertung hauptsächlich beim Hersteller liegt (Levaggi 2014). Dies kann zum einen durch ein besseres Verständnis der Nachfragekurve begründet sein. Zum anderen hat sich in der Praxis gezeigt, dass es schwierig ist, Rückerstattungen zu fordern und Arzneimittel wieder von der Erstattung auszuschließen. Hier stellt sich die Frage, ob die Rabatte im Nachhinein von den Kassen eingefordert werden müssen oder zuerst ein niedriger Preis gezahlt wird und dann bei Nachweis eines hohen Zusatznutzens ein Bonus gewährt wird. *Two-part-Pricing*, im Zuge der Hepatitis-C-Behandlung als Netflix-Modell beschrieben (Trusheim et al. 2018), ist ein Abonnementmodell, bei dem eine relativ hohe Markteintrittsgebühr und eine relativ niedrige nutzungsabhängige Abgabe pro Anwendung besteht. Auch hier können, je nach vertraglicher Ausgestaltung, Durchschnittspreise sinken und Verschreibungseinschränkungen vermieden werden.

Eine andere Gruppe von Maßnahmen strebt an, Preise durch Preiskontrollen zu senken. Hierbei werden durch eine kostenbasierte Preisgestaltung Preise auf Grundlage der Entwicklungskosten festgelegt, Unternehmensprofite direkt reguliert (Vereinigtes Königreich und Italien) oder durch eine Umsatzsteuer Einsparungen gelenkt (Japan).

Zwei konkrete Beispiele von Modellen, die verschiedene Elemente der soeben beschriebenen Instrumente miteinander verbinden um die Preissetzung von Arzneimitteln strukturell zu verändern, Preise zu senken und Systemressourcen besser zu verteilen, wurden von der Erasmus Universität in Rotterdam und vom Internationalen Verband der Krankenkassenverbände und Krankenversicherungen im Modus von „Gegenseitigkeit“ (AIM) beschrieben. Beide Modelle schlagen ähnliche Algorithmen vor, um Preise fair zu berechnen. Diese setzen sich zusammen aus einer Pauschale für Entwicklungskosten anteilig zu dem erwarteten Patientenvolumen (globale Prävalenzzahlen), weiteren Kosten (Produktions-, Gemein- und Vertriebskosten) und Profit- und Innovationsmargen von 8–40%. Im Modell der Eras-

mus Universität wird zudem auch die verbleibende Patentlaufzeit mit einbezogen. Laut diesem Modell wäre demnach ein fairer Preis für Enzalutamid (zur Behandlung von fortgeschrittenem Prostatakrebs) ca. 3–9% der Jahrestherapiepreise in den USA, dem Vereinigten Königreich und Deutschland. Ein fairer Preis für Ruxolitinib (zur Behandlung der primären Myelofibrose) betrüge 19–29% der derzeitigen Preise (Uyl-de Groot und Löwenberg 2018).

Zwei weitreichendere Maßnahmen in der Preisbildung sind eine zentralisierte Preisverhandlung auf EU-Ebene und eine größere Markttransparenz. Der Trend im deutschen Markt zu Einkaufsgemeinschaften zeigt deutlich die Vorteile einer Bündelung der Kaufkraft in den Verhandlungen. Dabei profitieren insbesondere kleinere und weniger professionalisierte Einkäufer. Der zentralisierte Einkauf von Arzneimitteln durch EU-Staaten ist durch die Beschaffung des SARS-CoV-2-Impfstoffs und weiterer medizinischer Produkte ins öffentliche Interesse geraten. Der Beschaffungsprozess und die Verhandlungen mit den Firmen waren bedingt durch die besondere Pandemiesituation herausragend, da Angelegenheiten der Gesundheit in der Kompetenz der Mitgliedsstaaten liegen und die EU keine formelle Entscheidungshoheit besitzt. Vorteile sind im Sinne der Europäischen Solidarität in dem schnellen Zugang für kleinere Mitgliedsstaaten und in Skaleneffekten zu sehen. Allerdings wurden einige der Herausforderungen eines solchen Unterfangens aufgezeigt. Diese liegen insbesondere in der anteiligen Verteilung der Produkte, der Kostenverteilung und dem Vorwurf der Sozial-Transfers. Das komplexe Konstrukt der 27 Mitgliedsstaaten führte zudem zu zeitlichen Verzögerungen und einer Starrheit der Verhandlungen. Andere in der Öffentlichkeit diskutierte Kritikpunkte sind weniger in der Bündelung auf EU-Ebene zu sehen, sondern ein Resultat der bestehenden Marktdynamiken. Beispiele hierfür sind die fehlende Transparenz der Verhandlungsführung, Kommunikationsfehler, eine schwierige Balance zwischen Sicherheit und Flexibilität sowie Fehleinschätzungen zu erforderlichen

Einkaufsvolumina. Letztendlich zeigen regionale politische Skandale wie in der Beschaffung des Mund-Nasen-Schutzes, dass Fehler im Einkauf auf allen politischen Ebenen zu finden sind. Die Frage der praktizierten Solidarität der Mitgliedsstaaten bei der zentralen Beschaffung darf hierbei nicht vernachlässigt werden und hat dazu beigetragen, absehbare politische Kollateralschäden zu vermeiden. Dies muss im europäischen Gefüge als ein Erfolg bewertet werden, wobei eine eingehende Bewertung der gemeinsamen Verhandlungen von Nöten ist und eine Chance für eine bessere Einschätzung dieser Maßnahme bietet.

Als letztes sind Transparenzbestrebungen zur Veränderung des Mechanismus der Preisbildung als preissenkende Maßnahmen zu nennen. Dabei ist sowohl die Transparenz der tatsächlich gezahlten (rabattierten) Preise als auch der Entwicklungskosten sowie die Transparenz in der Effektivität von Medikamenten zu berücksichtigen. Transparente Arzneimittelpreise werden im internationalen Rahmen viel diskutiert. Deutsche Preise werden grundsätzlich als transparent angesehen, jedoch sind vereinbarte Rabattverträge nicht öffentlich einsehbar und ein Vergleich auf Basis der tatsächlich gezahlten (rabattierten) Preise ist nicht möglich. Die politische Entscheidung Deutschlands, 2019 im Schulterchluss mit Großbritannien gegen eine WHO-Meilensteinresolution für mehr Transparenz im pharmazeutischen Markt zu stimmen, war so auch wenig nachvollziehbar. Dieser Schritt steht im Gegensatz zum öffentlichen Interesse an Transparenz, welches auch in der vom EU-Parlament geforderten Offenlegung der Lieferverträge des SARS-CoV-2-Impfstoffes deutlich wurde. Mitgliedsstaaten und Produzenten befürchten, dass transparente Arzneimittelpreise zu Einheitspreisen führen und dadurch individuelle Preise wegen der dann fehlenden Rabattverträge steigen. Partikularinteressen werden dadurch gestützt, dass es in einem System hoher Listenpreise und intransparenter Rabatte einfacher ist, Verhandlungspartnern das Gefühl eines erfolgreichen Verhandlungsergebnisses zu vermitteln.

10.3.2 Systemveränderung aus deutscher Perspektive

Maßnahmen zur Preissenkung durch Veränderung im Mechanismus der Preisbildung werden aus deutscher Sicht häufig eingesetzt und sind deshalb oftmals mit geringen strukturellen Veränderungen verbunden. Die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, Mengenrabatte, Rabattverträge, Festbeträge, Apotheken- und Herstellerabschläge sowie Preismoratorien sind Beispiele der hier beschriebenen Maßnahmen, die bereits seit geraumer Zeit in Deutschland angewandt werden. Trotz bestehendem Preismoratorium finden Preiskontrollen in Form von Profitregulierungen im derzeitigen politischen Klima Deutschlands wohl kaum Zustimmung, da sie als weitreichender Markteingriff angesehen werden. Ein Großteil der bisherigen Einsparungen und der Dämpfung des Kostenanstiegs ist wohl in Anpassungen in der Preisbildung begründet. Berücksichtigt man die pharmazeutische Wertschöpfungskette, an deren Anfang die Forschung und an deren Ende der tatsächliche Zugang der Patient:innen steht, haben Maßnahmen der Preisbildung einen direkt ersichtlichen kausalen Zusammenhang mit Arzneimittelpreisen. Sie sind deshalb einzeln betrachtet leichter in der Umsetzung, haben aber in ihrer Summe zu einem komplexen und oft intransparenten regulatorischen System geführt und besitzen nur einen indirekten Einfluss auf Marktstrukturen.

10.4 Maßnahmen zur Veränderung in der Forschung und Entwicklung

Der pharmazeutische Markt ist mit einer geringen Anzahl forschender Unternehmen hoch konzentriert. Entwicklungskosten sind nicht transparent. Schätzungen zur Höhe der Kosten für die Entwicklung eines Arzneimittels weisen starke Abweichungen auf und reichen von

600 Mio. (Prasad und Mailankody 2017) bis zu 2,1 Mrd. € (DiMasi et al. 2016). Maßgebliche Treiber sind hierbei weniger die direkten Kosten als die lange Entwicklungszeit und das hohe Ausfallrisiko von Entwicklungsprojekten (Paul et al. 2010). All diese Faktoren führen zu hohen Eintrittsbarrieren und stärken die dominante Position der Hersteller, weil das Investitionsrisiko hoch ist. Gleichzeitig hat sich auch die Arzneimittelforschung verändert und viele der multinationalen Pharmakonzerne haben einen Großteil ihrer F & E ausgelagert und konzentrieren sich insbesondere auf den Aufkauf von Biotechnologie-Unternehmen. Gleichzeitig hat sich auch die Forschung in den Hochschulen verändert. Traditionell war die F & E von Arzneimitteln mit der Grundlagenforschung im akademischen und der Arzneimittelforschung im privaten Bereich klar aufgeteilt. Dies hat sich gewandelt. Das überkommene Bild von Wissenschaftler:innen im Elfenbeinturm wurde durch einen Fokus auf translatorische Entwicklung ersetzt. Öffentliche Institute verfügen mittlerweile über zentrale Abteilungen, die für den Technologietransfer und die Patentierung von Forschungsergebnissen zuständig sind. Diese Veränderungen der Unternehmensstrukturen und der universitären Forschung zusammen mit dem Forschungsschwerpunkt auf individualisierte und stratifizierte Interventionen zeigen den richtungsweisenden Wandel des Forschungs- und Entwicklungssystems, welches weitreichende Auswirkungen auf das gesamte pharmazeutische Ökosystem hat.

10.4.1 Mögliche Maßnahmen und ihre Evidenz

Maßnahmen zur Preissenkung durch Veränderungen im Forschungs- und Entwicklungssystem nutzen Mechanismen einer *Reduktion der Entwicklungskosten, Verbesserung des Wettbewerbes* durch eine höhere Anzahl forschender Unternehmen, *Amortisierung öffent-*

licher Investitionen und einer *Veränderung des Anreizsystems zur Innovationssteuerung* (Tab. 10.3).

Vorschläge zur Reduktion der Entwicklungskosten und zu einer Verbesserung des Wettbewerbs durch mehr forschende Unternehmen streben an, Arzneimittelpreise durch Effizienzverbesserungen und geringere Markteintrittsbarrieren in der derzeitigen Marktstruktur zu regulieren. Diese Maßnahmen beruhen auf der Vorstellung, dass Gründe für hohe Arzneimittelpreise in hohen Entwicklungskosten zu finden sind. Obwohl Effizienzverbesserungen erstrebenswert sind, ist es hierbei wichtig im Auge zu behalten, dass es keine Evidenz dafür gibt, dass Entwicklungskosten und Preise gekoppelt sind. Es ist deshalb fragwürdig, ob Einsparungen wirklich an die Kostenträger weitergegeben werden würden. Auch ein Effekt durch mehr Wettbewerb ist in einem durch Patente geschützten monopolistischen Markt schwer vorhersehbar. In einer Modellierung des Effekts einer Effizienzsteigerung im amerikanischen Markt berechneten Vernon et al. dass 30 % niedrigere Entwicklungskosten in einer Größenordnung von 1–12,3 Billionen USD zu einem deutlichen Wohlstandsgewinn führen könnten (Vernon et al. 2007). Die hohe Spanne der Einsparungen zeigt aber auch die Unsicherheit der zugrundeliegenden Annahmen und Effekte auf Arzneimittelpreise.

Ein interessanter Vorschlag, um die Forschung an Arzneimitteln effizienter zu gestalten und gleichzeitig Markteintrittsbarrieren durch die hohen Kosten klinischer Studien zu senken, ist die öffentliche Organisation klinischer Studien. Diese könnten von Unternehmen finanziert und durch unabhängige Auftragsforschungsinstitute (CRO, *Contract Research Organisations*) unterstützt werden. Berücksichtigt man die Bedeutung des Studiendesigns auf gemessene therapeutische Effekte, ist es eigentlich erstaunlich, dass Studien nicht von einer unabhängigen Instanz durchgeführt werden. Zwar werden sie durch die EMA unabhängig kontrolliert, diese ist hier-

Tab. 10.3 Übersicht der Maßnahmen zu Preissenkungen durch Veränderung im Forschungs- und Entwicklungssystem

Mechanismen	Maßnahmen	Erforderliche Systemveränderung
Reduktion der Entwicklungskosten	Kostensenkung und Effizienzsteigerung im F & E-System	Mittel
	Reduzierung der regulatorischen Anforderungen	Mittel
	Öffentlich durchgeführte klinische Studien	Hoch
Verbesserung des Wettbewerbes durch eine höhere Anzahl forschender Unternehmen	Förderung von Wettbewerbern in Therapiebereichen mit hochpreisigen Arzneimitteln	Mittel
	Vermehrte öffentliche und nicht-gewinnorientierte Forschung und Entwicklung	Hoch
Amortisierung öffentlicher Investitionen	Sozialverträgliche Lizenzierung bei Projekten mit öffentlicher Finanzierung	Mittel
Veränderung des Anreizsystems zur Innovationssteuerung	Reform des Anreizsystems für seltene Erkrankungen (Profitbeschränkungen, Rückzahlungen, Kosten-Nutzen-Bewertungen, Indikationübergreifende Prävalenzgrenzen)	Hoch

Arzneimittel-Kompass 2021

bei allerdings auf die zur Verfügung gestellten Daten angewiesen. Neben Einsparungen durch Vermeidung von Duplizierungen könnte ein besseres und umfassendes Verständnis zur Effektivität des Produktes auch zur einer gerechteren Preissetzung führen (Baker 2008).

Die Auswirkungen staatlicher Forschungsgelder und öffentlicher Institutionen auf den Markt werden intensiv diskutiert. Vorschläge bestehen, staatliche Investitionen durch vertragliche Vereinbarungen besser zu schützen und die Forschung öffentlicher Institute auszuweiten. Verschiedene Autoren beschreiben, dass öffentliche Gelder indirekt zu ca. 50 % aller Arzneimittel und sogar zu 65 % zu den höchst innovativen Arzneimitteln mit großem gesellschaftlichem Nutzen beigetragen haben (Sampat und Lichtenberg 2011; Kesselheim et al. 2015). Zum einen werden diese Studien genutzt, um die Innovationsfähigkeit des öffentlichen Sektors aufzuzeigen. Zum anderen wird auf dieser Grundlage bemängelt, dass hohe Arzneimittelpreise und beträchtliche öffent-

liche Fördersummen eine doppelte Subvention von Innovationen privatwirtschaftlicher Unternehmen seien. Forderungen nach sozialverträglicher Lizenzierung (*Social Responsible Licensing*) beanspruchen, dass bei mit öffentlichen Mitteln geförderten Forschungs- und Entwicklungsvorhaben Preisvorteile bei Arzneimitteln zu realisieren sind (Netherlands Federation of University Medical Centers 2019). Zudem gibt es Vorschläge, durch vermehrte Investition in öffentliche Einrichtungen, Arzneimittel im universitären Sektor bis zum Markteintritt weiterzuentwickeln. Beachtet man die hohen Profitmargen im privaten Sektor, könnten die Einsparungen durch staatliche Produktionskapazitäten und gut eingesetzte Anschubfinanzierungen erheblich sein. Allerdings besteht weithin Skepsis bezüglich einer unternehmerischen Anpassungsfähigkeit des öffentlichen Sektors sowohl in der Produktentwicklung als auch in der Produktion. Zudem sind späte klinische Studien, Markteintritt, Produktion und Skalierung nur mit erheblichen finanziellen Mitteln und organisatorischen Verände-

rungen vorstellbar. Workman et al. diskutieren deshalb die Möglichkeit einer Zusammenarbeit mit Generikafirmen und die öffentliche Entwicklung, insbesondere in Bereichen mit geringen finanziellen Ausfallrisiken, wie zum Beispiel den Kombinationstherapien (Workman et al. 2017).

Abschließend ist im Zuge der Vorschläge durch Veränderungen im Forschungs- und Entwicklungssystem eine Reform des Anreizsystems für seltene Erkrankungen zu adressieren (*Orphan drug reform*). Um Anreize für die Forschung an Medikamenten für seltene Erkrankungen mit potentiell geringen Absatzvolumina und Profiten zu schaffen, unterliegen diese Arzneimittel in der EU einem vereinfachten und kostengünstigeren Zulassungsverfahren sowie einer Marktexklusivität von 10 bzw. 12 Jahren bei pädiatrischen Indikationen. Die Wandlung des Arzneimittelmarktes zur personalisierten Medizin wird deutlich wenn man beachtet, dass 2019 jeder zweite neue Wirkstoff eine solche Zulassung hatte (Schröder et al. 2020). Studien zeigen weiterhin, dass Absatzvolumina unerheblich für Preise sind und Arzneimittel für seltene Erkrankungen auch herkömmlichen Kosten-Nutzen-Bewertungen standhalten können (Picavet et al. 2015). Die Durchführbarkeit einer Nutzenbewertung hat sich auch im GKV-System gezeigt und steht im Kontrast zur Umsatzschwelle von 50 Mio. € nach § 35a SGB V. Schon 2009 entfielen 10 % auf hochlukrative Blockbuster-Medikamente, die wahrscheinlich auch ohne jegliches Anreizsystem entwickelt worden wären (Yin 2009). Desgleichen sind Orphan-Medikamente in einer Größenordnung von etwa 66 % für mehrere Indikationen zugelassen (Wellman-Labadie und Zhou 2010). Mitnahmeeffekte sind also vorhanden und kritisch zu sehen. Expert:innen fordern deshalb eine Reihe von Reformen, wie zum Beispiel Profitbeschränkungen, verbunden mit Rückzahlungen öffentlicher Finanzierungen, eine verstärkte Anwendung von Kosten-Nutzen-Bewertungen sowie eine Berücksichtigung aller zugelassenen Indikationen für die Bestimmung von Prävalenzgrenzen.

10.4.2 Systemveränderung aus deutscher Perspektive

Die benötigten Systemveränderungen, um durch Anpassung der Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln Preise flächendeckend zu senken, sind als mittel bis groß einzuschätzen. Ein wichtiger Grund sind die Silos der Finanzierung des Gesundheitssystems und der Forschungsförderung. Einsparungen und Ausgaben der verschiedenen Bereiche sind schwer zu verrechnen. Obwohl der Arzneimittelmarkt als komplexes Ökosystem gesehen werden muss, sind Veränderungen zur Preissenkung am Anfang der Wertschöpfungskette heikel. Zudem bedarf es für eine effektive Umsetzung sowohl struktureller als auch kultureller Anpassungen. Forschung hat eine hohe Bedeutung für den Industriestandort Deutschland. Auch müssen sich Universitäten und öffentliche Forschungseinrichtungen den Anforderungen einer erweiterten Arzneimittelentwicklung stellen und die nötigen Anpassungen vornehmen. Die öffentliche Forschung kann ohne Frage nur komplementär zum Privatsektor gesehen werden. Hier sollte es aber möglich sein, bestehende Finanzierungsströme zu nutzen, um innovative Modelle auch in Hinsicht auf die Bezahlbarkeit von Arzneimitteln zu testen. Das Ziel wäre hierbei, die Effizienz des öffentlichen Forschungssektors und die Transparenz pharmazeutischer Entwicklungen dergestalt zu verbessern, dass die Leistungsfähigkeit des öffentlichen Sektors mit in die Preisbildung pharmazeutischer Unternehmen zur Steigerung des Allgemeinwohls einfließt.

10.5 Einordnung der Maßnahmen und Ausblick

Die Erforderlichkeit für Kosteneinsparungen im Gesundheitssystem sind in der Folge des Pandemiegeschehens der Öffentlichkeit schwer vermittelbar, werden aber mittelfristig zu erwarten sein, allein um die hohen Aus-

gaben im Zuge der Pandemie auszugleichen. Da die Finanzierung von patentgeschützten Arzneimitteln ein großer Ausgabenblock ist und die Öffentlichkeit durch die Pandemie für strukturelle Missstände des pharmazeutischen Systems sensibilisiert ist, kann sich dadurch ein *politisches Fenster* für Maßnahmen zur Bezahlbarkeit von hochpreisigen Medikamenten ergeben.

Dies bietet die Chance, den Rahmen an Ideen, die im politischen Diskurs Akzeptanz finden, durch Maßnahmen jenseits inkrementeller Änderungen zu erweitern. Änderungen politischer Mehrheiten, die sich durch die Bundestagswahl ergeben, können diesen Prozess durchaus dynamisieren. Dabei ist zu beachten, dass der Arzneimittelmarkt einer Reihe von oft nicht scharf abgrenzbaren Zielen unterliegt. So sind *der Zugang, die Verfügbarkeit und die Bezahlbarkeit* von Arzneimitteln (*engl. Availability, Affordability, Accessibility*) teilweise miteinander in Konflikt stehende Zielgrößen. Reformvorschläge müssen einerseits systematisch anhand dieser Kriterien analysiert werden. Andererseits ist es bedeutend, Zielgrößen wie Lieferengpässe und Maßnahmen zur Bezahlbarkeit von Arzneimitteln nicht gegeneinander auszuspielen. Diese Komplexität des Arzneimittelmarktes kann durchaus zu Konflikten führen, die eine Paralysesituation hervorrufen kann und erforderliche strukturelle Änderung ausbremst. Die Rolle Deutschlands in diesem Diskurs ist aufgrund seines großen Binnenmarktes von maßgeblicher Bedeutung und internationale Kollaborationen zur Bezahlbarkeit müssen intensiviert werden. Hierbei ist nicht zu verkennen, dass die Idee eines fairen Arzneimittelpreises in jedem Fall auf europäischer Ebene verfolgt und global diskutiert werden sollte.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass aus pragmatischer Sicht Vorschläge empfehlenswert sind, die zu einer Veränderung in der Nachfrage von Arzneimitteln führen. So sind Maßnahmen im Bereich der Preisbildung oft leichter in der Umsetzung, da sie weitgehend nationalen Kompetenzen unterliegen und Effekte auf Arzneimittelpreise unmittelbar

ableitbar sind. Sie stellen eine, zum Teil weitreichende, Optimierung des momentanen Systems dar und haben deshalb geringere Anforderungen an Veränderungsprozesse. Ein auch im internationalen Kontext herausstechender Kostenfaktor ist das erste Jahr nach Markteintritt, in dem Arzneimittel in Deutschland freien Preisen unterliegen. Auch eine Bündelung der Rabattverträge im internationalen, oder zunächst nationalen, Verbund ist auf Grund von Skaleneffekten für ausgewählte Produkte empfehlenswert. Obwohl aus pragmatischer Sicht vorteilhaft, sind bei Anpassungen in der Arzneimittelnachfrage auch die Effekte auf die ursächlichen Strukturen im pharmazeutischen Markt nur indirekte. Mutige Schritte zur Finanzierbarkeit leiten deshalb zusätzlich auch Veränderungen in der Struktur des Angebots von Arzneimitteln ein. Beispiele hierfür sind eine Verbesserung des Anreizsystems und des Forschungs- und Entwicklungssystems. Maßnahmen zur Veränderung geistiger Eigentumsrechte und arzneimittelrechtlicher Schutzrechte haben, wenn auch weniger deutlich ersichtlich, ebenfalls direkte Auswirkungen auf Arzneimittelpreise und die Nachfragekurve, da sie die Spanne monopolistischer Preise begrenzen. Obwohl Patente national vergeben werden, ist der politische Prozess hier komplizierter, da Aspekte des geistigen Eigentums teilweise EU-Recht, internationalen Konventionen und/oder Handelsabkommen unterliegen. Dabei ist im Sinne der Realisierbarkeit zwischen Maßnahmen zu unterscheiden, die die Marktexklusivität von Produkten im bestehenden System verkürzen und solchen, die ein alternatives Anreizsystem für Innovationen einführen wollen. Letztere haben zusätzlich das Potential, auch zu Verbesserungen in der Marktstruktur (Angebot) von Arzneimitteln zu führen. Hierfür sind starke Initiator:innen und Machbarkeitsstudien erforderlich, um Ideen parallel zum Patentsystem zu erproben. Maßnahmen im Bereich des öffentlichen Forschungs- und Entwicklungssystems sind in der pharmazeutischen Wertschöpfungskette nur entfernt mit Arzneimittelpreisen verknüpft. Es ist deshalb schwieriger, den erforderlichen

derlichen politischen Willen zur Systemänderung mit Gründen der Bezahlbarkeit zu generieren. Ein struktureller Ansatz könnte allerdings nachhaltiger sein, um den erforderlichen strukturellen Wandel des Arzneimittelsystems einzuleiten und die Problematik hoher Arzneimittelpreise ursächlich, unter Einbindung aller Interessensvertreter, anzupacken.

Letztendlich ist die oftmals fehlende Evidenzgrundlage in diesem Diskurs auffallend. Ein Großteil der Publikationen zu diesem Thema sind Meinungsartikel mit wenig quantitativer Grundlage (Franzen et al. 2020). Es fehlt vielfach die wissenschaftlich-theoretische Basis, um den Unsicherheiten struktureller Reformen entgegenzuwirken. Modellierungen und Computersimulationen bieten hier die Möglichkeit, *politische Lösungsvorschläge zu testen*, um dann in wissenschaftlich betreuten *Modellprojekten*, im engen Dialog aller Beteiligten einschließlich der Industrie, die vielversprechendsten Lösungsansätze zu evaluieren.

Literatur

- Antoñanzas F, Rodríguez-Ibeas R, Juárez-Castelló CA (2014) Should the patent system for pharmaceuticals be replaced? A theoretical approach. *Expert Rev Pharmacoeconomics & Outcomes Res* 14:617–626 <https://doi.org/10.1586/14737167.2014.927315>
- AOK-Bundesverband (2020) Positionspapier Perspektiven für die Arzneimittelversorgung. https://www.aok-bv.de/imperia/md/aokbv/positionen/positionspapiere/positionspapier_perspektiven_fuer_die_arzneimittelversorgung_2020_final.pdf. Zugegriffen: 1. Apr. 2021
- Baker D (2008) The benefits and savings from publicly funded clinical trials of prescription drugs. *Int J Health Services* 38:731–750 <https://doi.org/10.2190/HS.38.4.i>
- Deutscher Bundestag Ausschuss für Gesundheit (2021) Impfstoffpatente. BT-Drucksache 19/25787. <https://www.bundestag.de/resource/blob/825942/3ef30d65e662b10b5fd5dad80333df95/2-140-Protokoll-Anhoerung-Impfstoffpatente--data.pdf>. Zugegriffen: 6. Apr. 2021
- DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW (2016) Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *J Health Econ* 47:20–33 <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012>
- Europäische Kommission (2020) Eine Arzneimittelstrategie für Europa. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:52020DC0761&from=EN>. Zugegriffen: 1. Apr. 2021
- Franzen N, Retèl VP, Schats W et al (2020) Evidence underlying policy proposals for sustainable anticancer drug prices: a systematic review. *JAMA Oncology* 6:909–916 <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.6846>
- Franzen N, Retèl V, van Harten W (2021) Securing sustainable price levels of innovative anticancer drugs: how to move forward? *J Cancer Policy* 27:100266 <https://doi.org/10.1016/j.jcpc.2020.100266>
- Grinols EL, Henderson JW (2007) Replace pharmaceutical patents now. *PharmacoEconomics*. <https://doi.org/10.2165/00019053-200725050-00001>
- Grinols EL, Lin HC (2011) Patent replacement and welfare gains. *J Econ Dynam Control* 35:1586–1604 <https://doi.org/10.1016/j.jedc.2011.04.010>
- Kesselheim AS, Tan YT, Avorn J (2015) The roles of academia, rare diseases, and repurposing in the development of the most transformative drugs. *Health Aff (Millwood)* 34:286–293. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2014.1038>
- Kuhn R, Beall RF (2012) The time for pharmaceutical compulsory licensing has expired. *Nat Med* 18:1168. <https://doi.org/10.1038/nm0812-1168>
- Levaggi R (2014) Pricing schemes for new drugs: a welfare analysis. *Soc Sci Med* 102:69–73. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2013.11.048>
- Netherlands Federation of University Medical Centers (2019) Ten principles for socially responsible licensing. https://www.nfu.nl/sites/default/files/2020-08/19.4511_Ten_principles_for_Socially_Responsible_Licensing_v19-12-2019.pdf. Zugegriffen: 1. Apr. 2021
- Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT et al (2010) How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov* 9:203–214. <https://doi.org/10.1038/nrd3078>
- Picavet E, Cassiman D, Simoens S (2015) What is known about the cost-effectiveness of orphan drugs? Evidence from cost-utility analyses. *J Clin Pharm Ther* 40:304–307. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12271>
- Prasad V, Mailankody S (2017) Research and development spending to bring a single cancer drug to market and revenues after approval. *JAMA Int Med* 177:1569–1575. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.3601>
- Sampat BN, Lichtenberg FR (2011) What are the respective roles of the public and private sectors in pharmaceutical innovation? *Health Aff (Millwood)* 30:332–339. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2009.0917>
- Schröder M, Lohmüller J, Telschow C, Niepraschk-Von Dollen K, Zawinell A, Bauckmann J (2020) Der GKV-Arzneimittelmarkt. Wissenschaftliches Institut

- der AOK (WIdO). <https://doi.org/10.4126/FRL01-006423607>
- Shavell S, van Ypersele T (2001) Rewards versus intellectual property rights. *J Law Econom* 44:2. <https://doi.org/10.1086/322811>
- Shepherd WG (1983) Economies of scale and monopoly profits. In: *Industrial organization, antitrust, and public policy*. Springer, Berlin, S 165–204
- Stiglitz JE (2007) Making globalization work. WW Norton & Company
- Trusheim MR, Cassidy WM, Bach PB (2018) Alternative state-level financing for hepatitis C treatment – the “Netflix model”. *JAMA* 320:1977–1978. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.15782>
- Uyl-de Groot CA, Löwenberg B (2018) Sustainability and affordability of cancer drugs: a novel pricing model. *Nat Rev Clin Oncol* 15:405–406. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0027-x>
- Vernon JA, HUGHEN WK, Trujillo AJ (2007) Pharmaceutical manufacturing efficiency, drug prices, and public health: examining the causal links. *Drug Inf J* 41:229–239. <https://doi.org/10.1177/009286150704100217>
- Wang B, Liu J, Kesselheim AS (2015) Variations in time of market exclusivity among top-selling prescription drugs in the United States. *JAMA Int Med* 175:635–637. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.7968>
- Wellman-Labadie O, Zhou Y (2010) The US Orphan Drug Act: rare disease research stimulator or commercial opportunity? *Health Policy* 95:216–228. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2009.12.001>
- Workman P, Draetta GF, Schellens JHM et al (2017) How much longer will we put up with \$100,000 cancer drugs? *Cell* 168:579–583. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.034>
- Yin W (2009) R&D policy, agency costs and innovation in personalized medicine. *J Health* 28:950–962. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2009.06.011>

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Kapitel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.





Ein transparentes Modell für einen fairen Preis für innovative Arzneimittel in Europa

Anne Hendrickx und Thomas Kanga-Tona

Inhaltsverzeichnis

- 11.1 Defizite der aktuellen Preisfestsetzungsverfahren für Arzneimittel – 157**
- 11.2 Der Weg zu faireren Preisen – 158**
- 11.3 Der Algorithmus der AIM für einen fairen Preis – 159**
- 11.4 Besonderheiten und Stärken des AIM-Modells – 159**
- 11.5 Parameter im Detail nebst Erläuterung – 160**
 - 11.5.1 F&E – 160
 - 11.5.2 Produktions- und Gemeinkosten – 163
 - 11.5.3 Vertrieb und fachliche Information – 163
 - 11.5.4 Grundgewinn – 164
 - 11.5.5 Innovationsbonus – 164
 - 11.5.6 Fairer Preis – 165
- 11.6 Anwendungsbereich und Limitationen des Modells – 165**
- 11.7 Ergebnisse – 166**
 - 11.7.1 Weit verbreitete Krankheiten am Beispiel Hepatitis C – 166
 - 11.7.2 Seltene Erkrankungen am Beispiel von SMA – 167

- 11.7.3 Indikationsausweitung am Beispiel von NDM – 167
- 11.7.4 Kostentreiber Krebs – 168

- 11.8 Praktische Umsetzung – 168**
- 11.8.1 Kurzfristig: Sensibilisierung und Anwendung des Systems auf lokaler Ebene – 168
- 11.8.2 Langfristig: Verknüpfung des fairen Preises mit der Marktzulassung auf EU-Ebene – 170

- 11.9 Der Weg nach vorn: Transparenz und Methodik – 171**

- 11.10 Fazit – 172**

- Literatur – 172**

■ Zusammenfassung

Das empfindliche Gleichgewicht zwischen Bezahlbarkeit von Arzneimitteln, Nutzen für Gesundheitssysteme und Patient:innen sowie Einnahmen für die Pharmafirmen hat sich zugunsten letzterer eingependelt. Die europäischen Gesundheitssysteme tun sich schwer damit, Patient:innen zeitnahen Zugang zu neuartigen Arzneimitteln zu ermöglichen, weil deren hohe Preise nicht gerechtfertigt sind. Wie aber verschafft man den Patient:innen Zugang und setzt dabei gleichzeitig Anreize für die Pharmaindustrie, in neue Arzneimittel zu investieren, die die Patient:innen auch wirklich brauchen? In ihrem Modell für eine faire Preisfestsetzung in Europa plädiert die Association Internationale de la Mutualité (AIM) für eine aktivere Rolle der Preisfestsetzungs- und Erstattungsbehörden in Europa bei der Definition und Festsetzung „fairer“ Preise für innovative Arzneimittel. Alternativ zum bisherigen Value-based Pricing schlägt die AIM einen einfachen, aber effektiven Algorithmus vor, der auf die zugrunde liegenden Kosten und den therapeutischen Nutzen abstellt. Wenn man den Gewinn auf ein vernünftiges Maß beschränken und gleichzeitig relevante Innovationen honorieren würde, dann könnte man die Arzneimittelpreise senken und den Patient:innen einen besseren Zugang zu diesen Medikamenten verschaffen. Mit ihrem Modell für eine faire Preisfestsetzung in Europa leistet die AIM einen Beitrag zu einer zentralen Debatte, die die Gesundheitssysteme weltweit in den kommenden Jahren beschäftigen wird.

11.1 Defizite der aktuellen Preisfestsetzungsverfahren für Arzneimittel

Die heutigen Preisfestsetzungsverfahren für Arzneimittel folgen einer Reihe unzureichender Prinzipien und fehlerhafter Mechanismen. Tatsächlich tragen Value-based Pricing und die Intransparenz bei den inzwischen weitverbreiteten sogenannten Managed Entry Agreements

dazu bei, dass die Preisfestsetzung für innovative Produkte eine schwierige Angelegenheit ist (Wenzl und Chapman 2019). Preisfestsetzungsverfahren sind komplex und mit ausgeklügelten Health Technology Assessments (HTA) und mühsamen Diskussionen über die „Zahlungsbereitschaft“ verbunden. Die Regierungen bemühen sich eigentlich, Arzneimittelpreise festzusetzen, die den Bedürfnissen der Gesundheitssysteme gerecht werden, die Wirksamkeit der Arzneimittel widerspiegeln und gleichzeitig das Budget im Zaum halten. Doch der Mangel an Informationen über die Wirksamkeit des Produkts, fehlende Informationen über die Forschungs- und Entwicklungskosten der Unternehmen sowie nicht offenelegte Nettopreise erschweren dies. Zahlreiche Arzneimittel überschreiten die Kosteneffektivitätsschwellen vieler Ländern bei Weitem, sodass dort aus den Schwellen tendenziell wohl eher Untergrenzen geworden sind.

Als Value-based Pricing eingeführt wurde, schien es eine gute Methode, um die finanziellen Mittel der Gesundheitssysteme für die Therapien mit dem höchsten Nutzen einzusetzen. In der Praxis war seine Anwendung allerdings mit einer Reihe von nachteiligen Folgen für die Gesundheitssysteme und den Zugang der Patient:innen zu Arzneimitteln verbunden. Erstens hat es den langfristigen Preisanstieg bei Arzneimitteln nicht verhindert. Das gilt insbesondere für Spezialgebiete wie die Onkologie (Morgan et al. 2020). Zweitens hat Value-based Pricing die Kosten der Hersteller für die Entwicklung ihrer Medikamente völlig von den Preisen entkoppelt, die die Gesundheitssysteme dafür zahlen; das wiederum hat „profitorientiertes“ Verhalten ermöglicht. Drittens führen die extrem hohen Preise, die dieses System den Unternehmen potenziell gewährt, dazu, dass der Zugang zu Arzneimitteln in manchen Gesundheitssystemen inzwischen rationiert werden muss.

Zudem sollte man im Preisfestsetzungsverfahren für Arzneimittel nicht die kognitive Verzerrung bei der Entscheidungsfindung unterschätzen. Diese besteht darin, zu sehr auf die erste angebotene Information (den „An-

ker“) zu vertrauen – der sogenannte „Anker-Effekt“ (Harvard Law School 2019). Oft gibt der von der Pharmafirma aufgerufene Preis den Rahmen vor, innerhalb dessen diskutiert wird. Das gilt insbesondere für Orphan Drugs, die ja keiner Kosten-Nutzen-Analyse unterworfen sind. Diese Preisfestsetzungsmethode lässt sich sogar durch frühzeitige und völlig unrealistisch hohe Preisankündigungen der Unternehmen für künftige Therapien (Bach 2019) verstärken, die in den Köpfen der Käufer hohe Kostenerwartungen wecken und damit jeden angemessenen Preis zu einem späteren Zeitpunkt verhindern.

Sich allein auf den Nutzen zu verlassen hat zu inflationären Preisen geführt und die Preisfestsetzungs- und Erstattungsinstitutionen so weit in die Ecke gedrängt, dass sie jeden Preis akzeptieren. Darüber hinaus erlauben die beträchtlichen Umsätze, die große Unternehmen durch hohe Preise erzielen, sehr hochpreisige Übernahmen kleinerer Unternehmen, die vielversprechende Arzneimittel entwickeln. Das wiederum führt zu neuen Preissteigerungen. Um diesem inflationären Trend Einhalt zu gebieten, gilt es einen objektiveren Ausgangspunkt für Preisverhandlungen festzulegen. Dieser muss den Nutzen des Produkts einbeziehen, sollte ihn aber auch nicht zur alleinigen Grundlage machen.

Es ist daher nötig, weitere Kriterien einzuführen, um die Unklarheiten bei der Preisfestsetzung möglichst zu beseitigen und zu den Grundlagen des Patentsystems zurückzukehren: Kosten für Forschung und Entwicklung wieder einzuspielen und eine angemessene Rendite zu erwirtschaften.

11.2 Der Weg zu faireren Preisen

Das Konzept der fairen Arzneimittelpreise ist in den vergangenen Jahren immer wichtiger geworden und hat sowohl in Europa als auch im Rest der Welt in politischen Debatten an Bedeutung gewonnen. Befürworter dieses Ansatzes erkennen an, dass Arznei-

mittel ein Eckpfeiler der Gesundheitssysteme sind und dass Gesundheitssysteme natürlich auch die Pharmahersteller als feste Lieferanten innovativer Arzneimittel brauchen. Allerdings versuchen die Unterstützer fairer Preise das Risiko zu senken, dass Pharmaunternehmen ihr Marktmonopol ausnutzen (Akçigit et al. 2021), indem sie Preise festlegen, die lediglich widerspiegeln, was aus dem Markt herauszuholen ist. Die Befürworter des Ansatzes beachten auch, dass hohe Arzneimittelpreise aufgrund von Rationierung und späterer Verfügbarkeit dazu führen, dass Patient:innen und Gesundheitssysteme nicht den vollen gesellschaftlichen Nutzen aus pharmazeutischen Innovationen ziehen können. Zudem kann Arzneimittelpreisregulierung auch dazu dienen, unangemessen hohe Einnahmen für Produkte mit geringem Zusatznutzen zu reduzieren. Die erwartbaren Vorzüge fairer Arzneimittelpreise sind aus der Perspektive des Gesundheitswesens klar und viele Organisationen befassen sich bereits mit diesem Konzept. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definierte den fairen Preis im Jahr 2017 als „(...) einen Preis, der erschwinglich für die Gesundheitssysteme und Patient:innen ist und gleichzeitig genug Marktanreize setzt, damit die Industrie in Innovation und Arzneimittelproduktion investiert.“ (WHO 2017)

Ein fairer Preis muss, konkret gesagt, ein Gleichgewicht schaffen zwischen der Notwendigkeit,

- Preise auf einem Niveau festzusetzen, das den Zugang nicht verhindert. Das bedeutet wiederum, eine **Verbindung zwischen dem Preis einerseits und den Kosten für die Entwicklung und Produktion von Arzneimitteln andererseits wiederherzustellen**;
- eine vernünftige Investitionsrendite zu ermöglichen, sodass die Pharmafirmen weiter Innovationen herstellen. Dabei wird gleichzeitig ein klares Signal gesendet, was ein akzeptables Ausgabenniveau ist, insbesondere in Bezug auf Firmenübernahmen;

11.4 · Besonderheiten und Stärken des AIM-Modells

- Forschung und Entwicklung zu motivieren, Innovationen herzustellen, die die Gesundheitssysteme brauchen und die einen **therapeutischen Nutzen für die Patient:innen** haben, insbesondere dort, wo noch ungedeckter Bedarf besteht.
- Ein angemessener Grundgewinn (basic profit) für den Zulassungsinhaber in Bezug auf diese Kosten
- **An den therapeutischen Nutzen gekoppelter „Innovationsbonus“**, der sich auf bis zu 40 % zusätzlichen Gewinn summieren kann

11.3 Der Algorithmus der AIM für einen fairen Preis

Die Association Internationale de la Mutualité (AIM) hat ein faires Preisfestsetzungsmodell entwickelt, das auf einem **einfachen, aber effektiven Algorithmus** basiert. Dieser ermöglicht es, einen **europäischen fairen Preis für jedwedes innovative Arzneimittel** zu kalkulieren.¹

Im Modell wird grundsätzlich jede neue Substanz oder neue Indikation, die künftig mithilfe eines bereits bestehenden Wirkstoffs behandelt werden soll, als innovatives Arzneimittel gewertet. Dabei ist es unerheblich, ob Wirksamkeit und Zweckmäßigkeit nachgewiesen sind oder nicht.

Nutzt man den Algorithmus, ergibt sich der faire Preis eines Arzneimittels pro Patient:in und Behandlung aus der Summe folgender Komponenten: (■ Abb. 11.1):

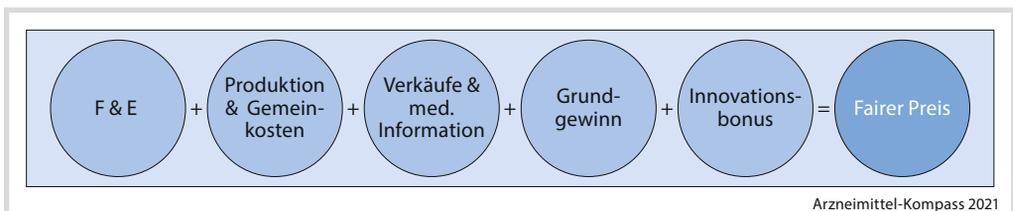
- **Kosten für das Pharmaunternehmen:** Forschung und Entwicklung (F & E) pro Patient:in, Produktionskosten pro Behandlung, Anteil an Gemeinkosten und Vertrieb und medizinischer Information

11.4 Besonderheiten und Stärken des AIM-Modells

Viele Akteure im Gesundheitswesen wie die WHO, die europäische Organisation für seltene Erkrankungen Eurordis und die European Cancer Leagues haben über Alternativmodelle zum aktuellen Value-based Pricing nachgedacht. Die Ergebnisse und Lösungselemente weisen viele Ähnlichkeiten mit dem AIM-Modell auf. Allerdings ist das AIM-Modell in mehrerer Hinsicht einzigartig.

■ ■ Setzt keine Transparenz voraus

Auch wenn die Bemühungen um Kostentransparenz (insbesondere bei F & E) dem Modell und den Gesundheitssystemen insgesamt zugutekommen würden, setzt es diese nicht voraus. Es plant vielmehr schon einen möglichen Mangel an Bereitschaft der Unternehmen zur Offenlegung sowie die Komplexität bei der Identifizierung von Kosten ein. Mehr noch: Der faire Preis kann sogar ganz ohne Zusammenarbeit mit dem pharmazeutischen Sektor ermittelt werden. Sind echte Zahlen schwer zu



Arzneimittel-Kompass 2021

■ **Abb. 11.1** Der AIM-Algorithmus für faire Preise

1 ► <https://www.aim-mutual.org/mediaroom/aim-presents-its-model-for-fair-and-transparent-prices-for-pharmaceuticals/>.

ermitteln, werden Pauschalbeträge oder feste Prozentzahlen genutzt.

■ ■ Der Innovationsbonus – ein flexibles Werkzeug, um sinnvolle Innovation zu fördern

Um Forschungsaktivitäten an Innovationen zu fördern, die den Patient:innen auch wirklich etwas bringen, beinhaltet das Modell den sogenannten Innovationsbonus: einen zusätzlichen Gewinn für den Pharmahersteller, wenn er ein Arzneimittel entsprechend seiner therapeutischen Leistungsfähigkeit und dem gesellschaftlichen Bedarf auf den Markt bringt. Derzeit lautet der Vorschlag, den Bonus mit drei Dingen zu verknüpfen: der Schwere der Krankheit, dem (ungedeckten) medizinischen Bedarf und dem therapeutischen Nutzen (ausgedrückt in festen Endpunkten). Der Bonus könnte auch mit anderen Aspekten verbunden werden, die für nachhaltige innovative Arzneimittel gelten: mit der Datenqualität (also doppelblinden randomisierten klinischen Versuchen), einer spezifischen Zielpopulation (Kinder, ältere Menschen etc.) oder anderen relevanten Zielen wie etwa dem Produktionsstandort.

■ ■ Ein „konkreter“ Preis

Bislang ist das AIM-Modell das einzige, das einen konkret kalkulierten fairen Preis vorschlägt, der einen sofortigen Vergleich mit dem aktuellen (Listen-)Preis oder dem vom Pharmaunternehmen vorgeschlagenen Preis ermöglicht.

11.5 Parameter im Detail nebst Erläuterung

Um die derzeitige Nichtverfügbarkeit von Daten zu Unternehmenskosten, beispielsweise für F & E, zu kompensieren, verwendet das Modell **festen Parameter wie Pauschalbeträge oder Prozentsätze**. Außerdem setzt es auf Parameter **mit sehr begrenzten Auswahlmöglichkeiten**. Dies verschafft Nichtfachleu-

ten eine Orientierungshilfe und bietet Fachleuten, die sich auf das Modell stützen wollen, einen guten Ausgangspunkt für Diskussionen über die Akzeptanz der vorgeschlagenen Parameter.

Im Falle einer künftigen Einführung des Modells müssen die Parameter jedoch noch weiter verfeinert und diskutiert werden, und zwar sowohl auf der technischen als auch der politischen Ebene.

Die im Modell getroffenen Entscheidungen und die dahinterstehenden Überlegungen werden im Folgenden beschrieben.

11.5.1 F & E

- a) **F & E bei EU-27-Staaten =**
 Pauschalbetrag von 250 Millionen €
 oder
 tatsächliche F & E weltweit
 (dokumentiert)
 – max. 2,5 Mrd. €
 × Anteil der EU-27-Staaten: 35,85 %

Das Ziel des Modells ist es, Fairness gegenüber den Kostenträgern und den Pharmaunternehmen herzustellen. Geld, das in Forschung gesteckt wurde, sollte wieder zurückerstattet werden. Aber das Modell sollte auch Anreize für Effizienz bei den Investitionen setzen und die Inhouse-Entwicklung neuer Wirkstoffe und sinnvolle Investitionen statt überteuerter spekulativer Übernahmen belohnen. Deswegen sollte es einen Grenzwert für die akzeptierte Summe geben sowie eine klare Definition, was denn überhaupt unter F & E fällt.

Der im Modell vorgesehene Gesamtbetrag für F & E reicht von 250 Mio. € bis 2,5 Mrd. € und beinhaltet

- **eine Pauschale von 250 Mio. €:** Laut einigen Quellen (van der Gronde et al. 2017) deckt diese Summe die untere Spanne von Forschungsinvestitionen ab, die erforderlich sind, um ein neues Arzneimittel auf

den Markt zu bringen. Diese Pauschale sollte daher ausreichen, wenn F & E des Unternehmens oder der Organisation effizient sind. Sie könnte sogar mehr abdecken als die realen Kosten und damit den effizienten Umgang mit Finanzmitteln stimulieren und belohnen.

- **reale Kosten:** Den Unternehmen können dokumentieren, dass sie mehr **in F & E investiert** haben und nun den realen Betrag zurückzuverlangen, den sie weltweit in F & E hinsichtlich des spezifischen Arzneimittels oder der Indikation gesteckt haben. Der Gesamtbetrag, den sie verlangen können, wird jedoch **auf 2,5 Mrd. € begrenzt**. Diese Summe gilt heute als oberer Kostenbereich (Prasad und Mailankody 2017). Diese im Vergleich zu den extrem hohen Übernahmekosten – bisweilen um oder über zehn Milliarden US-Dollar^{2,3,4,5,6} – vergleichsweise moderate Summe soll angemessenere Firmenübernahmen und mehr Inhouse-Produktentwicklung befördern.

Die F & E-Kosten im Modell beinhalten jedwede Ausgaben bis hin zur Marktzulassung (auf europäischer Ebene); direkte Kosten oder „Out of Pocket“-Eigenbeteiligungen sowie indirekte F & E-Kosten (Lizenzgebühren, Übernahmen etc.) für präklinische und klinische Entwicklung und alle Ausgaben in Zusammenhang mit F & E bis hin zur Zulassung. Es gibt keine allgemein konsentrierte Methode zur Berechnung derartiger Kosten. Eine Methodik für ein transparentes Berichtswesen für Forschungskosten, das Doppelverbuchungen vermeidet, muss erst noch entwickelt werden. Vorzugsweise sollte es auf akademischer Forschung basieren. Es müssen komplexe Entscheidungen zu sensiblen Fragestellungen gefällt werden. Das schließt auch ein, wie Ausgaben berücksichtigt werden können, die eigentlich nicht von den Sponsoren übernommen werden, zum Beispiel öffentlich finanzierte Forschung, Steuervorteile und Opportunitätskosten. Ebenso fällt der Anteil der Unternehmensinvestitionen durch Übernahme darunter, der F & E zugerechnet werden kann. Um den Risikofaktor bei der Arzneimittelentwicklung einzubeziehen, müssen die Ausfallkosten für Arzneimittel, die es nicht bis zur Marktreife geschafft haben, in angemessener Weise durch diejenigen ausgeglichen werden, die es geschafft haben.

Die Bevölkerung der EU27-Staaten entspricht 35,85 % der Bevölkerung der entwickelten Märkte für innovative Arzneimittel (AIM 2021). Im Modell wird dies als Anteil Europas an der weltweiten F & E betrachtet. Obwohl Länder, die allmählich einen Pharmasektor ausbilden, Zugang zu diesen neuen Therapien haben, sollte dies nicht den Anteil beeinflussen, den Europa aus internationaler Solidarität im weiteren Sinne zahlt.

- 2 Gilead übernahm Kite pharma für 11,9 Mrd. US-Dollar; ▶ <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2017/8/gilead-sciences-to-acquire-kite-pharma-for-119-billion>.
- 3 Celgene übernahm Juno Therapeutics für 9 Mrd. US-Dollar; ▶ <https://www.celgene.com/newsroom/cellular-immunotherapies/celgene-corporation-to-acquire-juno-therapeutics-inc/>.
- 4 GSK übernahm Tesaro für 5,1 Mrd. US-Dollar; ▶ <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-completes-acquisition-of-tesaro-an-oncology-focused-biopharmaceutical-company/#>.
- 5 Eli Lilly übernahm Loxo Oncology für 8 Mrd. US-Dollar; ▶ <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-announces-agreement-acquire-loxo-oncology>.
- 6 Novartis übernahm AveXis für 8,7 Mrd. US-Dollar; ▶ <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-enters-agreement-acquire-avexis-inc-usd-87-bn-transform-care-sma-and-expand-position-gene-therapy-and-neuroscience-leader>; ▶ <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-successfully-completes-acquisition-avexis-inc>.

b) **Zahl der Patient:innen mit der Indikation (zehn Jahre) =**

Seltene oder chronische Krankheit:	Prävalenz in EU-27-Staaten (je 10.000 oder Bevölkerung)
Krebs:	Inzidenz in EU-27-Staaten
× Behandlungsrate	× zehn Jahre Patentschutz
× Marktanteil (max. zwei Wettbewerber)	50 %

Die kalkulierten EU27-F & E-Kosten sollten innerhalb der Patentlaufzeit wieder eingespielt werden, inklusive Primärpatent und weiterer IP-Schutzmaßnahmen für das spezifische Arzneimittel oder die spezifische Indikation. Im Modell wird die verbleibende Patentschutzdauer mit zehn Jahren angesetzt und liegt damit unter der durchschnittlichen Patentschutzdauer von 12–13 Jahren (EFPIA 2019) nach dem Marktzugang.

Die Anzahl der Patient:innen, die in diesen zehn Jahren behandelt werden, wird für die einzelnen Indikationen berechnet. Dies können alle sein, die an der entsprechenden Krankheit leiden, oder der Anteil, der an einem Untertyp der Krankheit leidet, ein Behandlungsstrang oder eine bestimmte Altersgruppe.

Im ersten Schritt wird die theoretische Zielgruppe mittels Prävalenz oder Jahresinzidenz der Indikation⁷ bestimmt. Vorzugsweise werden dabei – soweit verfügbar – europäische Daten genutzt. Prävalenz bzw. Inzidenz werden dabei je nach Art der Erkrankung erheblich variieren; von weniger als 2/100.000 für

eine äußerst seltene Krankheit bis hin zu mehr als 5 % für sehr häufige Krankheiten.

Im zweiten Schritt wird auf diese theoretische Zielgruppe eine „Behandlungsrate“ angewandt. Die nationalen Gegebenheiten wie beispielsweise Zugangsbedingungen, Fehldiagnosen, mangelnde Infrastruktur in einigen Mitgliedsstaaten oder das Versterben von Patient:innen vor dem Zugang zur Behandlung werden im Modell geschätzt. So wird einberechnet, dass nur durchschnittlich 50 % der Zielpopulation der EU27-Staaten behandelt werden.

Zudem – und das ist häufig der Fall – ist das neue Medikament unter Umständen nicht das einzige, das auf die Indikation abzielt. Es muss mithilfe eines Horizon Scanning sondiert werden, ob und wenn ja welche kurz- und mittelfristigen konkurrierenden Marktzugänge zu erwarten sind. Das Modell ermöglicht die Berücksichtigung von bis zu zwei weiteren Mitbewerbern pro neues Arzneimittel. Selbst wenn es in einigen Fällen mehr sind, geht das Modell von der Annahme aus, dass das erste Pharmaunternehmen, dessen Produkt auf dem Markt erscheint, nicht weniger als ein Drittel des europäischen Marktes abdeckt. Der Markt wird zu gleichen Teilen unter den Mitbewerbern aufgeteilt. Im Falle von Märkten mit Mono- oder Kombinationstherapien, etwa gegen antivirale Hepatitis C oder in vielen Bereichen der Onkologie, sollten der Mitbewerber und der dazugehörige Marktanteil auf der Unternehmensebene betrachtet werden, nicht auf der Ebene der einzelnen Produkte.

1. **F & E/Patient:in (pro Behandlung) = F & E EU-27 (a)/Patient:innen mit der Indikation (b)**

Die jedem europäischen Patienten zugeordneten Kosten entsprechen dem F & E-Anteil in Europa geteilt durch die Anzahl der Patient:innen in der EU27.

7 Bei (äußerst) seltenen chronischen Krankheiten wird gewöhnlich die Prävalenz herangezogen, also die Anzahl der Patient:innen zu einem bestimmten Zeitpunkt. Die Frage lautet: „Wie viele Menschen leiden gerade im Moment an dieser Krankheit?“ Bei Krebs nutzt man hingegen die Inzidenz, also die Anzahl der Menschen, die diese Krankheit in einem bestimmten Jahr betrifft. Die Frage lautet hier: „Wie viele Menschen werden in diesem Jahr von dieser Krankheit betroffen sein?“.

11.5.2 Produktions- und Gemeinkosten

2. Produktions- und Gemeinkosten =

Kosten/Monat: reale Kosten (dokumentiert) oder Pauschale:	
Normale Arzneimittel	50 € für chemische oder 150 € für biologische
Orphan Drug	250 € für chemische oder 750 € für biologische
× Dauer der Behandlung in Monaten	

Das zweite Element des fairen Preises sind die Produktions- und Gemeinkosten. Diese schließen die Herstellungskosten ein: Warenkosten, Produktion inklusive Investitionen in Produktionsstätten und Verpackung ebenso wie Vertriebskosten inklusive Lagerhaltung und Transport, Steuern, direkte und indirekte Kosten wie Buchhaltung, Bestellwesen oder Versicherung.

Unter Anwendung derselben Methodik wie bei den F & E-Kosten wird eine Pauschale von 50 € pro Behandlungsmonat angesetzt, es sei denn, der Inhaber der Marktzulassung weist höhere tatsächliche Kosten nach. Um die Kosten abzubilden, die mit der Komplexität der biologischen Arzneimittelproduktion verbunden sind, setzt das Modell eine Pauschale von 150 € für diese besonderen Arzneimittel an. Für spezielle Arzneimittel wie Impfstoffe sollten die realen Kosten angesetzt werden. Außerdem geht das Modell davon aus, dass die Kosten der Herstellung von Orphan Drugs fünfmal höher liegen, um deren geringes Umsatzvolumen zu kompensieren. Aufgrund von Skaleneffekten können die Kosten für Krankheiten mit hoher Prävalenz oder Arzneimittel mit geänderter Indikation, die oft weit verbreitet und seit langem auf dem Markt sind, abgesenkt werden. Die Produktion in der EU

ist möglicherweise auch ein Faktor, der die Kosten erhöht und mit einer spezifischen Pauschale berücksichtigt werden könnte.

Die monatlichen Kosten werden multipliziert mit der durchschnittlichen Dauer der Behandlungsschwerpunkte, ausgedrückt in Behandlungsmonaten. Bei der Behandlung chronischer Krankheiten berücksichtigt das Modell eine Dauer von zehn Jahren für alle Therapien, was der Restlaufzeit des Patents entspricht.

Bei Gen- oder Zelltherapien setzt das Modell 60.000 € an; dies entspricht der Obergrenze der Produktionskosten von CAR-T-Zellen in einer akademischen Non-Profit-Umgebung in Deutschland (Ran et al. 2020).

11.5.3 Vertrieb und fachliche Information

3. Vertrieb und fachliche Information = 20 % der F & E-Kosten

Abschließend sind in Zusammenhang mit der Markteinführung eines neuen Medikaments weitere Kosten zu berücksichtigen. Dies schließt alle Kosten ein, die mit der Vermarktung des Arzneimittels vor Ort zu tun haben, inklusive Zulassung in unterschiedlichen Ländern, Verwaltung und Überwachung nach der Zulassung in Hinblick auf unerwünschte Wirkungen (beispielsweise Pharmakovigilanzsysteme, Phase-IV-Studien), ebenso wie fachliche Informationen für die verordnenden Ärztinnen und Ärzte und andere Akteure im Gesundheitswesen. Marketingaktivitäten werden im Modell nicht berücksichtigt; das Modell verknüpft diese Kosten mit F & E und geht davon aus, dass ein Produkt, das teurer in der Entwicklung ist, auch Mehrkosten bei der Marktzugangsanalyse und der fachlichen Information verursachen könnte. Daher wird diesen Aktivitäten ein fixer Prozentsatz von 20 % der F & E-Kosten zugeordnet.

11.5.4 Grundgewinn

4. Grundgewinn =

8 % der Kosten (F & E + Produktion bzw. Gemeinkosten + Verkäufe bzw. fachliche Information)

Unternehmen müssen eine ausreichende Kapitalrendite erwirtschaften, um ihr Geschäft aufrechtzuerhalten. Das Modell berücksichtigt einen Grundbruttobetrag (basic gross profit) von 8 % der Gesamtkosten als angemessenes Grundgewinnniveau (basic profit level), was im oberen Renditebereich risikobehafteter Wirtschaftszweige liegt und daher angemessen erscheint (Popa et al. 2018).

11.5.5 Innovationsbonus

5. Innovationsbonus =

0 bis 40 % der Kosten (F & E + Produktion bzw. Gemeinkosten + Vertrieb bzw. medizinische Information)

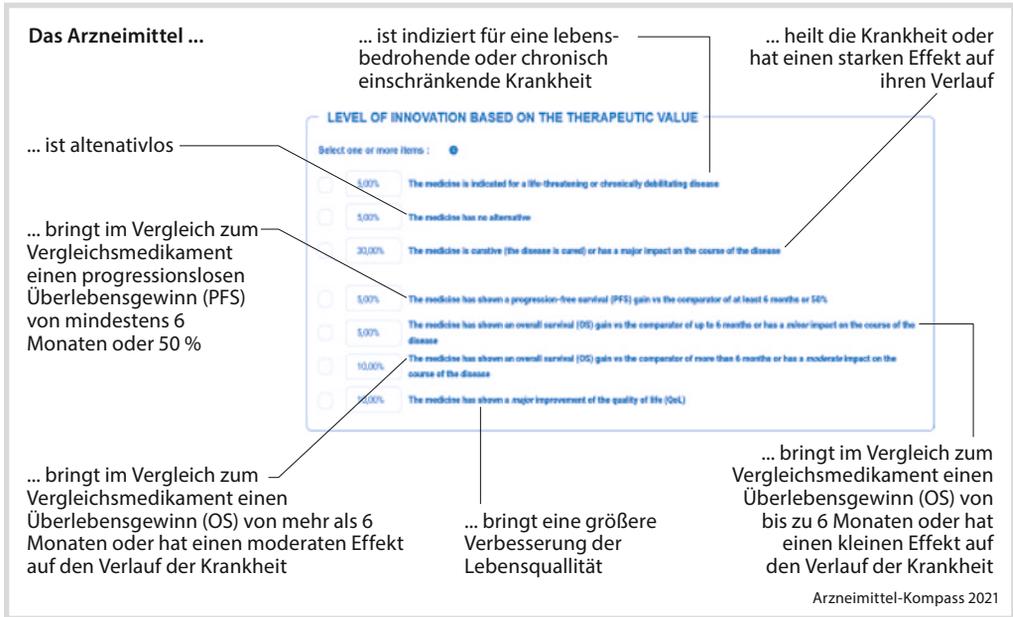
Um Anreize zu setzen, dass Produkte eingeführt werden, die die Patient:innen auch wirklich brauchen, beinhaltet das Modell einen Innovationsbonus, der bei der Preisfestsetzung für Arzneimittel für den therapeu-

tischen Zusatznutzen steht. Der Hersteller kann ein Health Technology Assessment (HTA) vorschlagen, das den erwarteten therapeutischen Nutzen des Arzneimittels für diese Indikation belegt. Ein Innovationsbonus, der mit der Krankheitsschwere, dem (noch ungedeckten) medizinischen Bedarf und harten klinischen Endpunkten verknüpft ist, wird zum fairen Preis addiert. Ist tatsächlich ein Innovationsbonus zu veranschlagen, beträgt dieser zwischen 5 und 40 % der Kosten.

Der Bonus wird anhand der folgenden Kriterien kalkuliert (▣ Abb. 11.2).

Wie bei den übrigen Parametern ist auch hier die verwendete Methodik wichtig. Es sollten bereits existierende Maßstäbe wie der European Society for Medical Oncology's Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) für Onkologika verwendet werden. Die Wahl des Vergleichsmedikaments (Placebo oder direkter Vergleichskandidat) ist hierbei entscheidend. Da der Innovationsbonus für jede neue Substanz kalkuliert wird, erhalten Mitbewerber gewöhnlich keinen Bonus in gleicher Höhe. Dies dient dem Ziel des Modells, die Zahl der Doppelentwicklungen zu senken und die Forschung in neuen Krankheitsbereichen anzuregen.

In den Innovationsbonus können weitere Kriterien einfließen, beispielsweise die Datenqualität, d. h. doppelblinde randomisierte klinische Studien, bestimmte sensible Zielpopulationen (Kinder, ältere Menschen ...), der Produktionsstandort etc. Der Innovationsbonus ist ein flexibles, sich entwickelndes Instrument.



■ **Abb. 11.2** Innovationsbonus im Kalkulator auf der AIM-Website

11.5.6 Fairer Preis

Fairer Preis für EU 27-Staaten pro Behandlung pro Patient:in

$$= 1 + 2 + 3 + 4 + 5$$

Der Algorithmus ermittelt einen Preis pro behandelte Patientin bzw. behandelten Patienten. Dies gewährt Unternehmen und Kostenträgern Vorhersagbarkeit: So wissen beide, was das Arzneimittel kosten wird.

Der faire Preis lässt sich einfach als Preis pro Behandlungsmonat oder Behandlungsjahr angeben.

Das Modell kalkuliert **einen einheitlichen Preis für Europa**, genauer: die EU 27-Staaten, aber es ist auch möglich, einen Mechanismus zu entwickeln, um ihn an die Kaufkraft im jeweiligen Land anzupassen (AIM 2021).

11.6 Anwendungsbereich und Limitationen des Modells

Das Modell wurde für innovative Arzneimittel mit einem hohen Preis und nicht für Arzneimittel mit mehreren Anbietern entwickelt.

Seine Anwendung auf Erstanwärter für eine neue Indikation ist einfach und ermöglicht es, einen angemessenen Preis für die gesamte therapeutische Klasse festzusetzen. Nichtsdestotrotz bietet das Modell auch eine klare Methodik für komplexere Situationen wie Zweitindikationen, Zweitanwärter, Indikationsänderungen oder Kombinationstherapien, wobei bestimmte Kriterien berücksichtigt werden (AIM 2021).

Jedoch sind relevante Mechanismen auf EU-Ebene, die bislang noch nicht existieren, eine Voraussetzung dafür, um diesen radikal anderen Preisfestsetzungsansatz durchzusetzen. Würde man das Modell nur in einer kleineren Gruppe von Ländern einsetzen, wäre es weniger effektiv, denn dann könnten die

Unternehmen entscheiden, die entsprechenden Märkte nicht zu beliefern.

11.7.1 Weit verbreitete Krankheiten am Beispiel Hepatitis C

11.7 Ergebnisse

Der mit dem Modell und Algorithmus von AIM kalkulierte faire Preis beträgt zumeist nur ein Zehntel des aktuellen Preises, wie die folgenden Beispiele zeigen, die aufgrund gut dokumentierter Kosteninformationen zusammengestellt wurden (vgl. Tab. 11.1).

Die jüngste Generation antiviraler Hepatitis-C-Therapien ist ein gutes Beispiel dafür, wie das Modell bei einem leicht zu produzierenden Arzneimittel für eine weitverbreitete Krankheit in einem Bereich mit hoher Wettbewerbsintensität (drei pharmazeutische Unternehmen teilen sich den Markt für Mono- und Kombinationstherapien) funktioniert.

Tab. 11.1 Beispiele für die Verwendung des AIM-Algorithmus

Erkrankung/Indikation	Hepatitis C	5q Spinale muskuläre Atrophie	Nondystrophische Myotonie	Prostatakrebs
Prävalenz EU27	1 % der Bevölkerung	2/100.000	2,6/100.000	140.000/Jahr
Wettbewerber	2	1	–	2
Mit dem Arzneimittel behandelte Patient:innen/10 Jahre	745.833	2.238	5.818	233.333
Weltweite F & E	800.000.000 €	1.000.000.000 €	292.887.029 €	473.300.000 €
1. F & E/Patient:in	384,54 €	160.223,46 €	18.048,99 €	727,19 €
Produktion/Monat	50 €	250 €	250 €	250 €
Behandlungsmonate	3	120	120	8
2. Produktion/Behandlung	150 €	30.000 €	30.000 €	2.000 €
3. Vertrieb/fachliche Information	76,91 €	32.044,69 €	3.609,80 €	145,44 €
Gesamtkosten	611,44 €	222.268,16 €	51.658,79 €	2.872,63 €
4. Grundgewinn (8 %)	48,92 €	17.781,45 €	4.132,70 €	229,81 €
Innovationsbonus	40 %	15 %	20 %	20 %
5. Innovationsbonus	244,58 €	33.340,22 €	10.331,76 €	574,53 €
FAIRER PREIS^a/Patient:in	904,94 €	273.389,83 €	66.123,25 €	3.676,97 €
FAIRER PREIS^a pro Jahr (oder Behandlung, wenn kürzer)	904,94 €	27.338,98 €	6.612,32 €	3.676,97 €
Preis EU pro Jahr (Listenpreis)	35–45.000 €	200–600.000 €	8–60.000 €	25–45.000 €
Preis Deutschland pro Jahr (Listenpreis)	43.000 €	277–601.000 €	8–23.000 €	45.000 €

^a Preis des pharmazeutischen Unternehmers Arzneimittel-Kompass 2021

Das Modell errechnet einen fairen Preis pro Behandlung von unter 1.000 €. Zum Vergleich: Der Preis dieser Arzneimittel betrug beim Markteintritt mindestens 25.000 € pro Behandlung (Barber et al. 2020). Der verzögerte Zugang zu den entsprechenden Therapien, den viele Patient:innen erdulden mussten, hätte verhindert werden können, wenn man von Anfang an einen fairen Preis angesetzt hätte.

Dieses Beispiel illustriert, wie überaus notwendig es ist, eine Methodik für F & E zu entwickeln. Die Kalkulation basiert dabei auf den realen F & E-Aufwendungen, nicht auf der Übernahme anderer Entitäten, und auf den Produktionskosten. Die dokumentierten Produktionskosten dieser chemischen Entitäten liegen dabei übrigens deutlich unter der Pauschale.

11.7.2 Seltene Erkrankungen am Beispiel von SMA

Für Orphan Drugs werden oft hohe Preise aufgerufen, die dann auch gezahlt werden. Das hängt damit zusammen, dass man zunächst eine geringe Profitabilität vermutet. Solch hohe Preise blockieren oder verzögern den Zugang zu den Arzneimitteln. Der Blick auf die Spinale Muskelatrophie (SMA) zeigt, dass bei durchaus angemessenen F & E-Kosten, was bei seltenen Erkrankungen häufiger der Fall ist (Jayasundara et al. 2019), der Preis für Orphan Drugs von zwischen 200.000 und 500.000 € pro Patient:in und Jahr bei lebenslangem Einsatz möglicherweise überhaupt nicht gerechtfertigt ist. Das gilt auch dann, wenn die Zahl der Patient:innen sehr begrenzt ist.

Besonders beachtet werden sollte das Aufkommen von Gen- oder Zelltherapien, deren vorgeschlagene Preise darauf beruhen, dass sie Orphan Drugs mit sehr hohen Preisen ersetzen sollen. Unter Berücksichtigung des Refe-

renzwerts für die Kosteneffizienz für SMA-Medikamente ging der Beirat des niederländischen Instituts für Gesundheitswesen (ZIN) davon aus, dass Nusinersen 85 % günstiger sein sollte als der vom Hersteller veranschlagte Preis (ZIN 2018). Im aktuellen Value-based Pricing erlaubt dieser ungerechtfertigte Listenpreis, für neue Behandlungsformen extrem hohe Preise zu verlangen, die gleichzeitig „kosteneffektiv“ erscheinen. Würde man den fairen Preis des AIM-Algorithmus in Höhe von unter 30.000 € pro Behandlungsjahr ansetzen, so würde das den Blick darauf, welche Preise für neue Therapien akzeptabel sind, drastisch ändern.

11.7.3 Indikationsausweitung am Beispiel von NDM

Die wissenschaftliche niederländische Plattform „Medicine for Society“ wandte das AIM-Modell auf Mexiletin an, das für eine neue Indikation zugelassen werden sollte (van den Berg et al. 2021). Dieses Arzneimittel wurde seit langem off-label in der Neurologie für eine seltene neuromuskuläre Erkrankung, die nicht dystrophische Myotonie (NDM), eingesetzt. Der Preis lag bei weniger als 249 € pro Jahr und Patient:in. Als die Europäische Arzneimittelagentur dem Mittel unter einem neuen Markennamen den Orphan-Status zusprach (EMA 2018), stieg der Preis auf zwischen 30.707 und 60.730 € pro Patient:in und Jahr. Medicines for Society errechnete unter Anwendung des AIM-Modells für verschiedene Szenarien einen fairen Preis zwischen 452 und 6.685 €. Wie [Tab. 11.1](#) darstellt, ergibt die Anwendung des AIM-Algorithmus mit den derzeitigen Parametern für diese Indikation einen fairen Preis von 6.612,32 €. Dies ist ein sehr interessanter Spezialfall.

11.7.4 Kostentreiber Krebs

Die finanzielle Belastung in Zusammenhang mit Onkologika und die Krankheitslast durch Krebs steigen in allen europäischen Gesundheitssystemen enorm. Daher sind die potenziellen Einsparungen, die sich hier durch faire Preise erzielen lassen, einen genaueren Blick wert.

Prof. Uyl De Groot von der Universität Rotterdam wandte ein ähnliches Modell wie das der AIM (Uyl-de Groot und Löwenberg 2018) auf zwei Krebsmedikamente an und zeigte, dass die Onkologie ein weiteres Beispiel für ungerechtfertigte und unfaire Preise ist. Im AIM-Modell liegt der berechnete faire Preis für ein Prostatakrebs-Medikament bei 3.677 € pro Patient und Behandlung, was recht nah an dem Preis von 3.094 US-Dollar liegt, der von den Rotterdamer Wissenschaftlern ermittelt wurde. Die aktuellen Marktpreise für das Arzneimittel betragen jedoch mehr als 25.000 €.

11.8 Praktische Umsetzung

11.8.1 Kurzfristig: Sensibilisierung und Anwendung des Systems auf lokaler Ebene

Die AIM hat dieses Modell entwickelt, um einen Beitrag zu aktuellen politischen Debatten über faire Preisfestsetzung und Bezahlbarkeit zu leisten. Außerdem sollen die Öffentlichkeit und die Akteure im Gesundheitswesen für die Möglichkeit alternativer Preise sensibilisiert werden.

Befürworter des Konzepts fairer Preise können das Modell anwenden, um zu ermitteln, wo ein faires Preisniveau wohl liegen könnte. Es ist ein erster Vorschlag, um eine wissenschaftliche, politische und ökonomische Debatte darüber zu initiieren, wie man einen solchen Preis praktisch berechnet. Gleichzeitig soll es helfen, den theoretischen (erheblichen) Spielraum für Preissenkungen bei den Preis- und Kostenerstattungsverhandlungen mit den Herstellern einzuschätzen.

In einem ersten Schritt könnten Entscheidungsträger das Modell praktisch anwenden, um einen neuen „Ankerpreis“ festzulegen und mit diesem fairen Preis im Kopf in die Verhandlungen einzutreten.

Ein sehr nutzerfreundlicher „Simulator“ findet sich auf der AIM-Website⁸ (siehe ■ Abb. 11.3 und 11.4). Er ist frei zugänglich und ermöglicht, den fairen Preis für jedwede neue Arznei oder Indikation zu berechnen. Es müssen nur einige Daten eingegeben oder die vorgeschlagenen Pauschalen verwendet werden. Der Algorithmus errechnet aufgrund dieser Angaben den fairen Preis.



EUROPEAN FAIR PRICE Calculator For Medicines

Welcome to the International Association of Mutual Benefit Societies (AIM)'s fair price calculator for medicines. The calculator is the practical transcription of AIM's fair pricing model (Ctrl + click [here](#)), using the assumptions for the various parameters made in the model. The calculator is a tool designed to help healthcare stakeholders or anybody interested in the matter calculate a FAIR price for new or existing medicines (without generic competition) and compare it to the price paid or being negotiated. More importantly, this is a hands-on tool with clear proposals for data components to contribute to European and international debates about fair pricing and the transparency of R&D costs of medicines.

DESCRIPTION OF THE MEDICINE AND THE PATIENT POPULATION

Type of disease <input type="text" value="Select from the list below"/> ⓘ	Estimated total patient population (prevalence/incidence/number of patients) <input type="text" value="Enter number of patients /10 years period"/> ⓘ
Target population (automatic) <input type="text" value="0 patients (10 year period)"/> ⓘ	Treated population (automatic) <input type="text" value="50%"/> ⓘ
Global R&D cost for the drug developer <input type="text" value="Select from the list below"/> ⓘ	Number of expected competitors (market share) <input type="text" value="Select from the list below"/> ⓘ
Composition of the medicine/Production cost <input type="text" value="Select from the list below"/> ⓘ	Average duration of treatment in months <input type="text" value="Enter value between 1 and 120"/> ⓘ
Sales and medical information (automatic) <input type="text" value="20% of R&D cost"/> ⓘ	Basic profit (automatic) <input type="text" value="8% of total cost"/> ⓘ

LEVEL OF INNOVATION BASED ON THE THERAPEUTIC VALUE

Select one or more items : ⓘ

- The medicine is indicated for a life-threatening or chronically debilitating disease
- The medicine has no alternative
- The medicine is curative (the disease is cured) or has a major impact on the course of the disease
- The medicine has shown a progression-free survival (PFS) gain vs the comparator of at least 6 months or 50%
- The medicine has shown an overall survival (OS) gain vs the comparator of up to 6 months or has a minor impact on the course of the disease
- The medicine has shown an overall survival (OS) gain vs the comparator of more than 6 months or has a moderate impact on the course of the disease
- The medicine has shown a major improvement of the quality of life (QoL)

Arzneimittel-Kompass 2021

■ **Abb. 11.3** Homepage des AIM-Simulators für faire Arzneimittelpreise (► <https://fairpricingcalculator.eu/>)

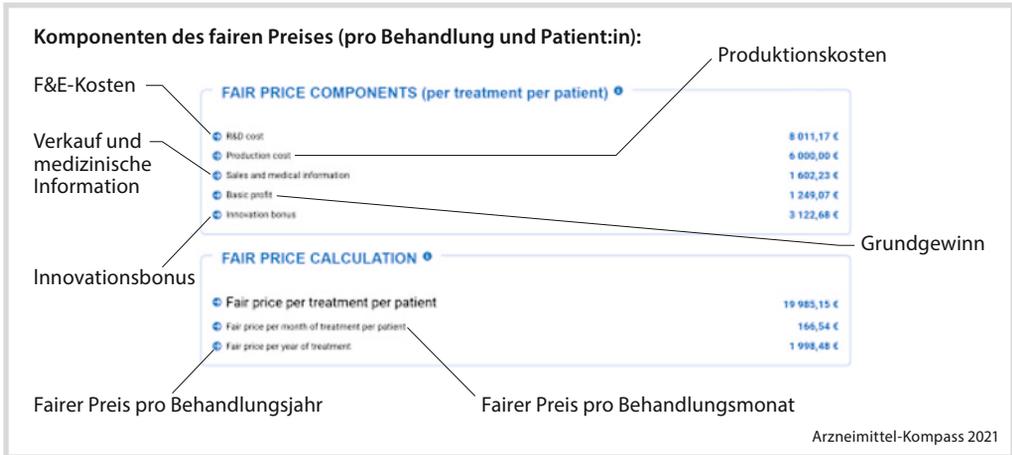


Abb. 11.4 Details zum errechneten fairen Preis im Kalkulator auf der AIM-Website (► <https://fairpricingcalculator.eu/>)

11.8.2 Langfristig: Verknüpfung des fairen Preises mit der Marktzulassung auf EU-Ebene

11

Die Organisation der Gesundheitssysteme und die Preisfestsetzung liegen derzeit allein in der Verantwortung der Mitgliedsstaaten. Die Europäische Kommission kann den Preis für die Arzneimittel nicht selbst festlegen. Allerdings kann die Europäische Union die Mitgliedsstaaten dabei unterstützen, die öffentliche Gesundheit zu verbessern. Ein Beispiel für eine solche Unterstützung ist die Rolle der EU bei der Unterzeichnung von Vorverkaufsvereinbarungen mit Herstellern von Covid-19-Impfstoffen, wobei es aber Aufgabe der Mitgliedsstaaten ist, die Impfstoffe zu bestellen.

Die Kalkulation eines fairen Preises und in einem zweiten Schritt die Verpflichtung der Hersteller, Arzneimittel zum berechneten fairen Preis auf den Markt zu bringen, könnte ein Bestandteil der EU-Zulassung für Arzneiprodukte werden. Es würden dann nur Arzneiprodukte in der EU verfügbar gemacht, die einen fairen Preis haben und diesen nicht überschreiten.

Der faire Preis müsste zum Zeitpunkt der Marktzulassung oder kurz danach festgesetzt werden, um den Markteintritt und -zugang nicht zu verzögern. Der Artikel 6 der Richtlinie 2001/83/EC zum Gemeinschafts-Kodex in Bezug auf Humanarzneimittel könnte somit ergänzt werden um Hinweise zu den Angaben, die die Europäische Kommission für die Kalkulation eines fairen Preises benötigt.

Bestehende europäische Behörden könnten zur Festsetzung eines solchen fairen Preises beitragen. Hersteller, die eine Marktzulassung beantragen, würden neben den erforderlichen Daten für die Registrierung der Indikation sowohl F&E- als auch Produktions- und Gemeinkosten an die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) übermitteln. Die EMA würde diese Daten analysieren und validieren. Die Komponenten des Innovationsbonus, die sich auf den therapeutischen Nutzen beziehen und mittels Health Technology Assessment (HTA) bewertet werden müssen, wären nicht Teil der EMA-Evaluation, sondern würden von einer (nationalen oder europäischen) Stelle mit HTA-Kompetenz beurteilt.

Die Einführung in Europa könnte Schritt für Schritt erfolgen, beginnend mit Produkten mit Indikationserweiterung und überhö-

ten Preisen und Arzneimitteln, die voraussichtlich das Budget stark belasten werden.

Es gibt jedoch ein paar Unwägbarkeiten hinsichtlich der Machbarkeit eines solchen Preisfestsetzungsrahmens auf EU-Ebene. Preisfestsetzung und Erstattung fallen laut EU-Verträgen in die Zuständigkeit der Mitgliedsstaaten. Es könnte daher schwierig werden, das EU-Recht entsprechend zu ändern. Die Debatten im Zusammenhang mit der Verabschiedung der HTA-Richtlinie legen nahe, dass es heikel ist, eine Einigung über gemeinsame Maßnahmen mit direkten Auswirkungen auf die Preisfindung und Erstattung auf nationaler Ebene zu erzielen. Allerdings konnte die EU im Rahmen ihrer Unterstützungsfunktion bei der Organisation der nationalen Gesundheitssysteme bereits zu einigen Elementen des Modells einen Beitrag leisten, etwa bei der Kostendokumentation und der Methodik zur Berechnung dieser Kosten. Solange ein in Europa voll harmonisiertes HTA fehlt, lassen sich zumindest auf regionaler Ebene Fortschritte bei den Bewertungen erzielen. In den vergangenen Jahren haben sich einige Mitgliedsstaaten an einer Reihe von freiwilligen Kooperationen bei der gemeinsamen Bewertung der Preisfestsetzung von Arzneimitteln beteiligt (Eatwell und Swierczyna 2019). Die Mitgliedsstaaten könnten auch ermutigt werden, den fairen Preis als alternative Grundlage bei den Preisfestsetzungs- und Vergütungsverhandlungen einzusetzen. Die Europäische Kommission könnte – etwa über neue oder bereits existierende Plattformen wie EURIPID – faire Benchmark-Preise für verschiedene Krankheitsarten entwickeln und in Umlauf bringen.

11.9 Der Weg nach vorn: Transparenz und Methodik

Um die kurz- und langfristigen Ziele zur Einführung fairer Preise in Europa zu erreichen, sind unterstützende Maßnahmen notwendig.

Anstrengungen, die die Kosten- und Preistransparenz verbessern, sollten gefördert werden. Ein Beispiel dafür ist die WHO-Resolution „Verbesserung der Transparenz der Märkte für Arzneimittel, Impfstoffe und andere Gesundheitsprodukte“, die am 8. Mai 2019 verabschiedet wurde (WHO 2019). Zur Transparenz des Arzneimittelmarktes gehört es dabei auch, einen leichten Zugang zu Datenbanken zu ermöglichen, die Aufschluss geben über die Zahl der Patient:innen, die jeweils von einer bestimmten Krankheit bzw. von einer spezifischen Indikation betroffen sind.

Gleichzeitig sollten die europäischen Akteure im Rahmen der „Pharmazeutischen Strategie für Europa“ eine Methodik zur Übermittlung von Kosten (F & E – inklusive Übernahmen – und Produktions- und Gemeinkosten) und Festlegung von akzeptablen Gewinnmargen entwickeln. Wenn man die Auswirkungen von Preissenkungen auf den Zugang zu Arzneimitteln in jedem Mitgliedsstaat evaluierte, dann würden die potenziellen finanziellen und gesellschaftlichen Auswirkungen fairer Preise wissenschaftlich dokumentiert. Es würde wohl auch die Annahme des Modells stützen, dass Preissenkungen das Volumen erhöhen und ein neues, akzeptables Gleichgewicht für die Pharmaindustrie schaffen.

Auf globaler Ebene sollte es eine offene Debatte mit der pharmazeutischen Industrie darüber geben, wie sie gleichzeitig die Nachhaltigkeit der Gesundheitssysteme unterstützen und angemessene Profite erzielen kann und wie man einen Interessensausgleich erreicht. Es ist zwingend notwendig, dem pharmazeutischen Sektor klare Signale zu senden, um eine langfristige Perspektive für deren Investitionen zu gewährleisten. Die mithilfe der derzeitigen hohen Preise erzielten Einnahmen sollten vor allem in F & E investiert werden und nicht in andere Strategien wie Aktienrückkäufe (Gibney und Woleben 2021). Es müsste eine große politische Debatte in Gang gesetzt werden, um sinnvolle Veränderungen auf diesem Gebiet und somit Bezahlbarkeit und faire Preisgestaltung bei Arzneimitteln zu erreichen.

11.10 Fazit

Vor dem Hintergrund zunehmender Besorgnis in Hinblick auf den Zugang zu einigen neuen Arzneimitteln ist ein Ausweg aus übersteuerten Arzneimittelpreisen möglich, wenn die EU27-Staaten sich zusammenschließen und gemeinsam eine Alternative zum bisherigen Preisfestsetzungssystem vorschlagen. Aufgrund der hohen Preise hat Value-based Pricing zu Problemen beim Zugang zur Behandlung geführt und zu einer Konzentration von F & E auf eine begrenzte Zahl von Krankheiten, während große Bereiche weiterhin einen ungedeckten medizinischen Bedarf aufweisen.

Würde man eine Verbindung zwischen dem Preis, den Kosten für das Pharmaunternehmen und dem therapeutischen Nutzen eines innovativen Arzneimittels herstellen, so würde dies die Kosten für die Gesundheitssysteme senken. Gleichzeitig würde der Zugang für die Patient:innen verbessert und nützliche Neuentwicklungen würden dennoch gefördert.

Die Kostenträger wären bei Preisverhandlungen in einer besseren Position, wenn sie den transparenten AIM-Algorithmus benutzen, denn dieser kombiniert die Kosten des Arzneimittels, einen auskömmlichen Gewinn und einen „Innovationsbonus“, der den therapeutischen Nutzen für die Patient:innen berücksichtigt. Die Gegenüberstellung des fairen Preises als Ausgangspunkt für Verhandlungen mit der Preisvorstellung des Herstellers würde die wichtige Diskussion darüber befördern, was denn überhaupt ein fairer Preis ist.

Mit ihrem Modell hat die AIM ein Instrument vorgeschlagen, mit dem sich auch Gesetze oder regulatorische Maßnahmen anstoßen lassen, die die Bezahlbarkeit von Arzneimitteln überhaupt erst ermöglichen.

Literatur

AIM – Association Internationale de la Mutualité (2021) AIM bietet ein Instrument zur Berechnung gerechter und transparenter Preise in Europa für

zugängliche pharmazeutische Innovationen. https://www.aim-mutual.org/wp-content/uploads/2021/07/AIMfairpricingModel_June2021_FINAL_DE.pdf.

Zugegriffen: 11. Juli 2021

- Akcigit U, Chen W, Díez F, Duval R, Engler P, Fan J, Maggi C, Tavares M, Schwarz D, Shibata I, Villegas-Sánchez C (2021) Rising corporate market power: emerging policy issues. <https://www.imf.org/-/media/Files/Publications/SDN/2021/English/SDNEA2021001.ashx>. Zugegriffen: 25. Apr. 2021
- Bach P (2019) ‘Anchoring’ was at work in setting the price of Novartis’ new gene therapy. <https://www.statnews.com/2019/06/04/anchoring-price-zolgensma/>. Zugegriffen: 4. Mai 2021
- Barber M, Gotham D, Khwairakpam G, Hill A (2020) Price of a hepatitis C cure: cost of production and current prices for direct-acting antivirals in 50 countries. *J Virus Erad* 6(3):100001. <https://doi.org/10.1016/j.jve.2020.06.001> (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2055664020300017?via%3Dihub>). Zugegriffen: 4. Mai 2021
- Eatwell E, Swierczyna A (2019) Emerging voluntary cooperation between European healthcare systems: are we facing a new future? *Med Access @ Point Care*. <https://doi.org/10.1177/2399202619852317>
- EFPIA – European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (2019) The pharmaceutical industry in figures – key data 2019. <https://www.efpia.eu/media/412931/the-pharmaceutical-industry-in-figures-2019.pdf>. Zugegriffen: 4. Mai 2021
- European Medicines Agency (2018) Namuscla, European public assessment report. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/namuscla>. Zugegriffen: 19. Aug. 2021
- Gibney M, Woleben J (2021) Big Pharma rallies on share buybacks as most companies cut back during pandemic. <https://www.spglobal.com/marketintelligence/en/news-insights/latest-news-headlines/big-pharmarallies-on-share-buybacks-as-most-companies-cut-back-during-pandemic-62845839>. Zugegriffen: 4. Mai 2021
- Harvard Law School, Program on Negotiation (2019) The anchoring effect and how it can impact your negotiation. <https://www.pon.harvard.edu/daily/negotiation-skills-daily/the-drawbacks-of-goals/>. Zugegriffen: 27. Apr. 2021
- Jayasundara K, Hollis A, Krahn M, Mamdani M, Hoch J, Grootendorst P (2019) Estimating the clinical cost of drug development for orphan versus non-orphan drugs. *Orphanet J Rare Dis* 14:12. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0990-4> (<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-018-0990-4#citeas>). Zugegriffen: 4. Mai 2021
- Morgan SG, Bathula HS, Moon S (2020) Pricing of pharmaceuticals is becoming a major challenge for health systems. *BMJ* 368:l4627. <https://doi.org/10.1136/bmj.n4627>

- 1136/bmj.14627 (<https://www.bmj.com/content/368/bmj.14627>). Zugegriffen: 27. April 2021)
- Prasad V, Mailankody S (2017) Research and development spending to bring a single cancer drug to market and revenues after approval. *J Am Med Assoc Intern Med* 177(11):1569–1575. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.3601>
- Popa C, Holvoet K, Van Montfort T, Groeneveld F, Simoons S (2018) Risk-return analysis of the biopharmaceutical industry as compared to other industries. *Front Pharmacol* 9:1108. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01108/full>
- Ran T, Eichmüller S, Schmidt P, Schlander M (2020) Cost of decentralized CAR T-cell production in an academic nonprofit setting. *Int J Cancer* 147:3438–3445. <https://doi.org/10.1002/ijc.33156>
- Uyl-de Groot C, Löwenberg B (2018) Sustainability and affordability of cancer drugs: a novel pricing model. *Nat Rev Clin Oncol*. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0027-x>
- van den Berg S, van der Wel V, de Visser S, Stunnenberg B, Timmers L, van der Ree M, Postema P, Hollak C (2021) Cost-based price calculation of Mexiletine for Nondystrophic Myotonia. *Value Health*. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.02.004> (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301521001431>). Zugegriffen: 4. Mai 2021)
- van der Gronde T, Uyl-de Groot C, Pieters T (2017) Addressing the challenge of high-priced prescription drugs in the era of precision medicine: A systematic review of drug life cycles, therapeutic drug markets and regulatory frameworks. *PLoS one* 12(8):e0182613. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182613>
- Wenzl M, Chapman S (2019) Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU member states: How they work and possible improvements going forward. OECD Health Working Papers No 115. OECD Publishing, Paris <https://doi.org/10.1787/6e5e4c0f-en>
- WHO – World Health Organization (2017) Fair pricing forum Q&A. https://www.who.int/medicines/access/fair_pricing/q_a-fair_pricing_meds/en/. Zugegriffen: 25. Apr. 2021
- WHO – World Health Organization (2019) Improving the transparency of markets for medicines, vaccines, and other health products. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_ACONF2Rev1-en.pdf. Zugegriffen: 5. Mai 2021
- ZIN – Zorginstituut Nederland (2018) Pakketadvies nusinersen (Spinraza®). <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl/documenten/adviezen/2018/02/07/pakketadvies-nusinersen-spinraza-voor-de-behandeling-van-spinale-musculaire-atrofie-sma/Brief+pakketadvies+nusinersen+bij+SMA+aan+minister+van+medische+zorg+en+sport.pdf>. Zugegriffen: 5. Mai 2021

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Kapitel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.



Sicht der Marktbeteiligten

Inhaltsverzeichnis

- Kapitel 12** **Reformbedarf für angemessene Arzneimittelpreise aus Sicht der gesetzlichen Krankenkasse – 177**
Sabine Richard, Sabine Jablonka, Jana Bogum, Gina Opitz und Constanze Wolf
- Kapitel 13** **Hochpreisige Arzneimittel – Herausforderungen und Perspektiven aus Sicht der Vertragsärzteschaft – 191**
Sibylle Steiner, Britta Bickel und Maike Schulz
- Kapitel 14** **Hochpreisige Arzneimittel: Mehr Perspektive als Herausforderung – Anmerkungen zu Preisen, Gewinnen und Fortschritten in der Arzneimitteltherapie – 209**
Han Steutel
- Kapitel 15** **Internationale Sicht. Gut sind nur Medikamente, die auch verfügbar sind – 225**
Jörg Schaaber



Reformbedarf für angemessene Arzneimittelpreise aus Sicht der gesetzlichen Krankenkasse

*Sabine Richard, Sabine Jablonka, Jana Bogum, Gina Opitz und
Constanze Wolf*

Inhaltsverzeichnis

- 12.1 Einführung – 178**
- 12.2 Niedrige Evidenz – höhere Preise? Regelungsbedarf
im Patentmarkt – 179**
 - 12.2.1 Preisparameter für die Erstattungsbetragsvereinbarungen –
Status quo – 179
 - 12.2.2 Stärkung des Wettbewerbs – neue Rahmenbedingungen
für die Preisverhandlungen – 181
 - 12.2.3 Reform des Markteinstiegs neuer Arzneimittel – 182
 - 12.2.4 Von anderen europäischen Staaten lernen – 184
 - 12.2.5 Ausnahmen von der Nutzenbewertung abschaffen – 185
 - 12.2.6 Qualitätsgesicherter Einsatz von Arzneimitteln
mit niedriger Evidenz – 186
- 12.3 Fazit – 187**
- Literatur – 188**

■ ■ Zusammenfassung

Neue Arzneimittel sind in Deutschland unmittelbar für die Patientinnen und Patienten verfügbar: Nach der Zulassung werden die Arzneimittel automatisch von der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erstattet – zum vom pharmazeutischen Unternehmer frei festgelegten Preis. Dies steht im Gegensatz zum Vorgehen in vielen anderen europäischen Ländern mit weitergehenden Regulierungen des Markt- und damit Erstattungszuganges.

Der frei festgelegte Marktpreis wird erst in Preisverhandlungen zum Erstattungsbetrag in der GKV auf Basis der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beschlossenen Nutzenbewertung angepasst und gilt ab dem 13. Monat nach Marktzugang. Krankenkassen und Ärztinnen und Ärzte sind mit einer zunehmenden Zahl hochpreisiger Arzneimittel konfrontiert, die durch beschleunigte Zulassungsverfahren eine eingeschränkte Datenbasis für eine Bewertung ihres Zusatznutzens mitbringen. Gesetzliche Änderungen sind dringend geboten um die hohe Qualität der Gesundheitsversorgung und deren Finanzierbarkeit zu sichern. Dabei können die Einführung eines Interimspreises statt des frei festgelegten Marktpreises, ein rückwirkend geltender Erstattungsbetrag, eine Stärkung des Wettbewerbs auch unter Patentarzneimitteln sowie der gezielte, qualitätsgesicherte Einsatz von Arzneimitteln mit eingeschränkter Datenlage nur in spezialisierten Behandlungseinrichtungen, die sich an der Generierung von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten beteiligen, geeignete Schritte sein. Zudem wäre eine Stärkung der europäischen Zusammenarbeit für angemessene Erstattungspreise neuer Arzneimittel anzustreben.

sicherheit im deutschen Markt sein: Hersteller bieten bekanntermaßen im europäischen Vergleich neue Arzneimittel in Deutschland besonders schnell aus (IQVIA 2021; Vogler 2018), zudem werden neue Arzneimittel unmittelbar nach Marktzugang von den Krankenkassen erstattet. Diese Schnelligkeit wird jedoch zu einem hohen Preis erkaufte: Krankenkassen müssen zunächst jeden vom Hersteller verlangten Preis für ein neues Arzneimittel zahlen. Erst nach einem Jahr wird dieser Preis durch die Festlegung eines Erstattungsbetrages korrigiert. Diese Besonderheit des deutschen Marktes führt zu immer neuen Höchstpreisen für neue Arzneimittel: Jeder vierte Marktzugang erzeugt inzwischen mehr als 100.000 € Therapiekosten pro Jahr (Gensorowsky et al. 2020). Dementsprechend steigen trotz Kostenreduktionen durch Patentabläufe die Arzneimittelausgaben weiter an. Patentarzneimittel verursachen 49,9 % der Ausgaben, sie stellen jedoch lediglich 6,4 % der Verordnungen im Jahr 2020 dar (vgl. Beitrag 16 von Telschow et al.). Dabei gilt Deutschland bereits seit Jahren als Hochpreisland (Schneider und Vogler 2019). Dies dokumentiert sich auch in der eher untergeordneten Bedeutung Deutschlands für die internationale Preisreferenzierung. Nach Analysen des GKV-Spitzenverbands war Deutschland nur in 16 von 28 Länderkörben der europäischen Nachbarn vertreten und dabei auch nicht das einzige Land. Weit häufiger als Deutschland wurden sechs andere große Nationen, u. a. Frankreich, Italien und Großbritannien, herangezogen (GKV-Spitzenverband 2017). Zuletzt hatten die Niederlande Deutschland wegen seiner zu hohen Preise vor allem für neue Arzneimittel aus ihrer Preisreferenzierung gestrichen und durch Norwegen ersetzt (Government of the Netherlands 2020).

Versorgung geht auf Dauer nicht zu jedem Preis, wenn die hohe Versorgungsqualität in Deutschland weiterhin für alle verfügbar und bezahlbar bleiben soll. Angesichts der zunehmend angespannten Finanzlage der Krankenkassen in Deutschland – nach Schätzungen fehlen bereits im kommenden Jahr 16

12.1 Einführung

Die Deutschen sind nach Umfragen sehr zufrieden mit ihrer Gesundheitsversorgung (Bräunlein-Reuß und Freismuth 2020). Hintergrund dürfte auch die hohe Versorgungs-

bis 19 Mrd. € (GKV-Spitzenverband 2021) – muss sich der Fokus verstärkt auf eine höhere Wirtschaftlichkeit der Versorgung richten. Hierzu können für den Arzneimittelmarkt die Anpassung der Rahmenbedingungen für den Marktzugang und die Preisbildung neuer Arzneimittel sowie die konsequente Eröffnung wettbewerblicher Spielräume maßgeblich beitragen. Dies sind die vordringlichsten Aufgaben der kommenden Jahre.

Kritisch ist jedoch nicht nur der hohe Preis so mancher Neuentwicklung, auch die große Zahl der Arzneimittel mit geringer Evidenz zum Zeitpunkt des Marktzugangs ist bemerkenswert. Daher kommt der weiteren Datengenerierung, aber auch der Sicherstellung der Therapiequalität mit einem engmaschig betreuten Einsatz entsprechender Arzneimittel erhebliche Bedeutung zu.

In einem zusammenwachsenden europäischen Markt können zudem Kooperationen der EU-Länder bisher ungenutzte Chancen auch in Fragen der Gesundheitsversorgung bieten. Dabei ist es sinnvoll zu prüfen, welche Ansätze für eine wirtschaftlichere Versorgung auch in Deutschland erprobt werden können.

12.2 Niedrige Evidenz – höhere Preise? Regelungsbedarf im Patentmarkt

12.2.1 Preisparameter für die Erstattungsbetragsvereinbarungen – Status quo

Die Ausgabendynamik bei Arzneimitteln wird seit Jahren vom Patentmarkt angetrieben. Während andere europäische Staaten den Marktzugang für neue Präparate regulieren, indem eine Erstattung erst nach Festlegung der Anwendungsbreite und des Preises erfolgt, können Hersteller in Deutschland die Preise neuer Arzneimittel für den Zeitraum von zwölf Monaten frei festlegen, in denen die

Erstattung durch die gesetzliche Krankenversicherung zu den Bedingungen der gesamten Zulassungsbreite ab dem ersten Tag garantiert ist. Preisverhandlungen finden daher erst mit großem Verzug statt. Selbst auf eine rückwirkende Preiskorrektur wird bislang verzichtet – obwohl vielfach diskutiert und für sinnvoll erachtet (z. B. Staeck 2016; GKV-Spitzenverband 2017; Ärztezeitung 2020; Gerechte Gesundheit – Das E-Magazin 2021). Dabei war ein rückwirkender Erstattungsbetrag 2016 schon einmal Teil eines Gesetzentwurfs (Dt. Bundestag 2017), damals jedoch – wenig tauglich – beschränkt auf Arzneimittelumsätze im ersten Jahr nach Überschreitung einer Umsatzschwelle von 250 Mio. €. Insgesamt 1,75 Mrd. € hätte die GKV in den Jahren 2011 bis 2019 einsparen können, wenn die vereinbarten Erstattungsbeträge bereits ab der Markteinführung bzw. Zulassungserweiterung gültig gewesen wären (Schröder et al. 2020). Allein für 2019 hätte der Betrag bei korrekter Rückrechnung 180 Mio. € betragen (Schröder et al. 2020).

In der politischen Diskussion wurde bereits bei Implementierung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) im Jahr 2010 auf zu erwartende „Mondpreise“ hingewiesen, bei denen später gewährte Rabatte eingepreist seien (ZEIT online 2010). Damit profitieren die Hersteller auch über das erste Jahr hinaus, denn eine echte Adjustierung der Preise hin zu einem angemessenen – also insgesamt auch langfristig bezahlbaren – Preisniveau gelingt aktuell selbst in den ersten Erstattungsbetragsverhandlungen, die den Preis ab dem zweiten Jahr festlegen, nur begrenzt. Um die Gründe zu verstehen, lohnt ein Blick auf die Preisparameter, die in den Erstattungsbetragsverhandlungen eine Rolle spielen und im Folgenden diskutiert werden.

■ ■ Von den Entwicklungskosten entkoppelt

In den Arzneimittelpreisen soll sich die therapeutische Überlegenheit eines Arzneimittels widerspiegeln dürfen. Dieses Prinzip ist nach wie vor ein tragender Grundpfeiler des AMNOG-Verfahrens. Allerdings zeigt die stei-

le Kurve der Preissteigerungen bei Neuzugängen im Patentmarkt (vgl. ► Kap. 5) inzwischen, dass sich die Preisentwicklung aufgrund der Nutzenorientierung von den tatsächlichen Entstehungskosten einer Innovation völlig entkoppelt hat. Es reicht nicht aus, sich bei der Preisbildung nur an vermiedenen Schäden zu orientieren. Nach diesem Prinzip müssten auch Fahrradhelme oder Sicherheitsgurte ein kleines Vermögen kosten. Mit den derzeitigen AMNOG-Regeln kann der missbräuchlichen Preissetzung daher keine wirksame Grenze gesetzt werden. Dies zeigen nicht zuletzt die EBIT-Margen der Arzneimittelhersteller (Ernst & Young 2021), die für ihre Neueinführungen weiterhin unverhältnismäßige Renditen erwirtschaften können, obwohl ihnen, wie oben gezeigt, im Produktentwicklungsprozess durch Aufsetzen auf öffentlich gefördertes Wissen und beschleunigte Zulassungen in den letzten Jahren erhebliche Kostenreduzierungen zugestanden wurden und Risiken durch unzureichende Evidenz mehr und mehr auf die Solidargemeinschaft abgewälzt werden.

■ ■ Realpreise in anderen europäischen Ländern zumeist nicht bekannt

Auch die Referenzierung auf die Preise des Präparats in anderen europäischen Ländern zeigt nicht die erwartete Wirkung: Denn meist ist zum Zeitpunkt der ersten Erstattungsbeitragsverhandlungen ein neues Arzneimittel allenfalls in wenigen Ländern ausgebaut. Sollte eine Referenzierung möglich sein, so scheitert ein transparenter Vergleich oftmals an der Vertraulichkeit des tatsächlichen Erstattungspreises in anderen Ländern. Irrelevante Listenpreise können jedoch kein Maßstab für die Preisfindung sein. Aus der Praxis der Schiedsstelle nach § 130b SGB V ist bekannt, dass die hieraus resultierende Kontroverse zur Frage der tatsächlichen Abgabepreise zwischen GKV und pharmazeutischen Herstellern nicht aufgelöst ist (Wasem und Engelberth 2019).

■ ■ Kein Anreiz für Preiswettbewerb bei therapeutisch in Konkurrenz stehenden Arzneimitteln

Anders als in anderen Märkten haben Anbieter eines Analogarzneimittels für ein Anwendungsgebiet quasi einen Mindestanspruch auf das Preisniveau des Vorgängerpräparats. Mit der Bezugnahme auf die Preise der Vergleichstherapie sowie anderer vergleichbarer Arzneimittel wird der Preiswettbewerb weitgehend erstickt, auch wenn die Präparate in therapeutischer Konkurrenz stehen. Insofern kennt die Preisentwicklung unabhängig vom Ausmaß des Zusatznutzens in der Regel nur eine Richtung: nach oben. Stellt man sich die Abfolge der Erstattungspreisverhandlungen zu neuen Arzneimitteln in einem Indikationsgebiet als Treppe vor, addiert jeder Neuzugang eine Stufe nach oben, auch wenn dann nur ein marginaler Zusatznutzen vorliegt. In anderen Märkten ist es üblich, dass sich die Folgeanbieter ihren Marktanteil auch über besonders günstige Einstiegspreise erschließen. Ein Blick nach Österreich zeigt, dass dort nach § 24 Abs. 2 VO-EKO (Verfahrensordnung zum Erstattungskodex (EKO)) gleichwertige Zweitanbieter einen Preisabschlag von mindestens 10 % hinnehmen müssen, was einem Ergebnis auf wettbewerblicher strukturierter Märkten wesentlich näherkommt.

Mit Einführung des AMNOG wurden auch die unverhandelten Bestandsmarktpreise zum historischen Ballast und zementieren durch ihre Fortschreibung die erheblichen Preisunterschiede auch zwischen den verschiedenen Indikationsgebieten. Demnach steigen die Preise vor allem in Indikationsgebieten, in denen die Anzahl der Neuentwicklungen besonders hoch ist, wie in den letzten Jahren vor allem im Markt der Onkologika abzulesen ist. Mit diesem Anreiz wird auch in Kauf genommen, dass sich die Hersteller in ihrer Produktentwicklung weiterhin nur auf lukrative Indikationsgebiete konzentrieren, während für die Schließung von Versorgungslücken in weniger erlösträchtigen Bereichen wie bspw. Antibiotika das Engagement in der Forschung begrenzt ist.

■ Orientierung am Einstiegspreis des Herstellers in den ersten zwölf Monaten

Als „stummer“, aber hochrelevanter Faktor wirkt in den Erstattungsbeitragsverhandlungen der vom Hersteller initial geforderte Preis des neuen Arzneimittels. Obwohl in der bestehenden Rahmenvereinbarung zu den Erstattungsbeitragsverhandlungen nach § 130b Abs. 9 SGB V die Preisbildung als Aufschlag auf den Preis der zweckmäßigen Vergleichstherapie verankert ist, so wird der Erstattungsbeitrag letztlich als Abschlag auf den bisherigen Marktpreis wahrgenommen. Da sich das Arzneimittel zum Zeitpunkt der Verhandlungen bereits in der Versorgung befindet, hat der Hersteller durch die deutsche Sondersituation auch ein besonderes Druckmittel: Erscheint ihm der angebotene Erstattungsbeitrag als zu niedrig, kann er mit dem Rückzug aus der Versorgung drohen und so die bereits auf sein Produkt eingestellten Patientinnen und Patienten quasi als Geiseln nehmen.

12.2.2 Stärkung des Wettbewerbs – neue Rahmenbedingungen für die Preisverhandlungen

Das bisherige AMNOG-Verfahren enthält keine Incentives für einen Preiswettbewerb. Eine Reform muss daher das Ziel haben, wettbewerbliche Elemente wieder zur Wirkung zu bringen, um diese Entwicklung zu bremsen. Dabei sollte sich ein angemessener Preis auch am erwartbaren „budget impact“ – der Finanzwirkung des Präparats – bemessen. Denn schließlich muss gute Versorgung auch perspektivisch noch für die Solidargemeinschaft bezahlbar bleiben. Dieser wichtige Parameter ist jedoch bislang nicht hinreichend berücksichtigt. Implizit sind den Arzneimittelausgaben – zusammen mit den weiteren Sozialabgaben – durch die Zahlungsbereitschaft der Beitragszahler ein Limit gesetzt. Aktuell wird dies deutlich am politischen Konsens zur

prozentualen Begrenzung der Sozialabgaben auf derzeit maximal 40 % und der heftigen Diskussion über die zusätzliche Steuerfinanzierung für laufende Ausgaben der Sozialversicherungen. Überproportionale Renditen in Teilen der Gesundheitswirtschaft stehen angesichts steigender Belastungen aller Steuer- und Beitragszahler unter besonderem Rechtfertigungsdruck. Will man ein solches Szenario vermeiden, gilt es, künftig verstärkt bestehende Wirtschaftlichkeitsreserven zu erschließen und dabei auch die Preise für neue Arzneimittel in den Blick zu nehmen.

Das Problem zu hoher Arzneimittelpreise betrifft jedoch nicht nur den deutschen Markt. Vor diesem Hintergrund hatte die Association Internationale de la Mutualité (AIM) Ende 2019 dem Europäischen Parlament ein alternatives Modell vorgestellt, wie angemessene Preise für neue Arzneimittel erreicht werden können (AIM 2019): In das Verfahren gehen neben der Einschätzung des therapeutischen Werts auch die erwartete Absatzmenge sowie insbesondere Kosten für Forschung und Entwicklung, Produktion, Verkauf und medizinische Information sowie entsprechende Gewinnmargen für die pharmazeutischen Hersteller mit ein (siehe ► Kap. 11). Eine Adaptation des Modells einer **neuen Preisbildung zum Erstattungsbeitrag** für den deutschen Markt könnte demnach helfen, die Fehlentwicklungen bei den Erstattungsbeiträgen neuer Arzneimittel zu durchbrechen. Denn neben der Berücksichtigung der Bezahlbarkeit neuer Arzneimittel für die GKV, gemessen an den Gesamtausgaben für Arzneimittel, ist auch eine Regelung für die immer wieder zu beobachtende Doppelfinanzierung von Forschung und Entwicklung notwendig, wenn Firmen in der Entwicklung ihrer Produkte auf bereits mit öffentlichen oder anderen Geldern finanzierte Forschung aufsetzen. Damit könnte ein so gebildeter, rückwirkend zum Markteinstieg geltender Erstattungsbeitrag helfen, die künftigen Preise neuer Arzneimittel angemessener zu gestalten.

12.2.3 Reform des Markteinstiegs neuer Arzneimittel

Für einen von Anfang an fairen Preis sollte ab Markteinstieg künftig ein angemessener, vorläufiger Verrechnungspreis für jedes neue Arzneimittel gelten, der sog. **Interimspreis** (Jablonka et al. 2021). Dieser kann in einem rechnerischen Verfahren vom GKV-Spitzenverband für jedes neue Arzneimittel festgelegt und dem pharmazeutischen Unternehmen vor Marktzugang mitgeteilt werden. Basis der Preisfestlegung wären in Übertragung des § 130b Absatz 3 SGB V die jeweiligen Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), die vom Gemeinsamen Bundesausschuss für jedes neue Arzneimittel im Nutzenbewertungsbeschluss bestimmt werden. Der Interimspreis folgt dabei in den verschiedenen Indikationsgebieten den verfügbaren Thera-

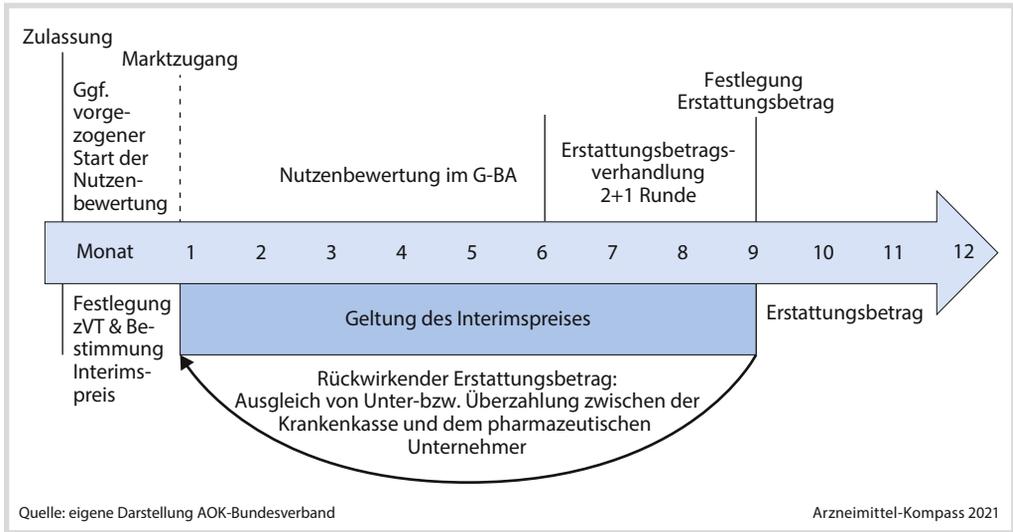
pieoptionen und Behandlungsstandards. Weist das Anwendungsgebiet eines neuen Arzneimittels verschiedene Patientengruppen mit unterschiedlichen Behandlungsoptionen auf, so könnte ein solcher Interimspreis durch Mittelung der jeweiligen Preise der Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet bestimmt werden (Vergleiche Beispiel Ropoginterferon alfa-2b in ■ Tab. 12.1). Ist im Anwendungsgebiet eines neuen Arzneimittels bisher keine kausale bzw. kurative Behandlungsoption verfügbar, könnte der Interimspreis anhand der Behandlungskosten der aktuell besten optimierten unterstützenden Therapie abgeleitet werden. Soweit daraus nachweislich kein auskömmlicher Interimspreis resultiert, könnte dies ergänzend berücksichtigt werden.

Die Festlegung des Interimspreises sollte vor Marktzugang und damit rechtzeitig für die Meldung der Preis- und Produktinformationen in den Verzeichnisdiensten der Apothe-

■ **Tab. 12.1** Berechnung des Interimspreises am Beispiel Ropoginterferon alfa-2b (Quelle: Eigene Berechnung auf Basis des Nutzenbewertungsbeschlusses des G-BA zu Ropoginterferon alfa-2b vom 16.07.2020)

12	Beschluss nach § 35a SGB V im G-BA	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt	
	Patientengruppe laut G-BA-Beschluss	A (nicht vorbehandelte oder mit Hydroxyurea vorbehandelte erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie, die nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind)	B (mit Hydroxyurea vorbehandelte erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind)
	zVT	Hydroxyurea	Ruxolitinib
	Jahrestherapiekosten (JTK)	283,68–567,36 €	24.669,44–73.283,79 €
	Mittelwert JTK	425,52 €	48.976,62 €
	Gemittelte Jahrestherapiekosten	24.701,07 € (INTERIMSPREIS)	
	Mittlere aktuelle Jahrestherapiekosten im ersten Jahr nach Angaben pU	85.580,86 €	
	Jahrestherapiekosten (verhandelter Erstattungsbetrag)	43.260,16 €	
	Arzneimittel-Kompass 2021		

12.2 · Niedrige Evidenz – höhere Preise? Regelungsbedarf im Patentmarkt



■ **Abb. 12.1** Reformierter Marktzugang für neue Arzneimittel: Ab Marktverfügbarkeit gilt zunächst ein Interimspreis, der mit Festlegung des Erstattungsbetrags rückwirkend ersetzt wird. Dabei werden v. a. die Erstattungsbetragsverhandlungen gestrafft, sodass der Interimspreis spätestens nach neun Monaten abgelöst wird.

ken, Krankenhäuser und Ärzte vorgenommen werden. Für ein solches Verfahren wären die entsprechenden zur Preisfestlegung heranzuziehenden Therapien frühzeitig vom Gemeinsamen Bundesausschuss zu benennen. Der Interimspreis ist dann vorübergehend Basis der Abrechnung, bis er durch den zeitnah ausgehandelten Erstattungsbetrag rückwirkend abgelöst wird. Damit ergänzen sich der Interimspreis und die **Rückwirkung des Erstattungsbetrags** zu einem jederzeit fairen Preisbildungsmechanismus.

Denn mit Festlegung eines ersten ebenso wie eines neuen Erstattungsbetrags bspw. nach Zulassungserweiterung soll eine Rückabwicklung zu Über- oder Unterzahlungen zwischen dem pharmazeutischen Unternehmen und den Krankenkassen erfolgen – soweit die Vertragspartner die Ansprüche nicht mit dem entsprechenden neu ausgehandelten Preis verrechnen (Vergleiche ■ Abb. 12.1).

Der Interimspreis ist als vorläufiger Erstattungsbetrag somit lediglich eine vorübergehende Rechengröße. Seine Festlegung sollte ausdrücklich kein weiterer Verhandlungsprozess sein, sondern ein pragmatisches, kurzfris-

tig umsetzbares Verfahren entsprechend vorab festgelegter Grundsätze und Regeln. Das bietet Transparenz und schafft zügige Klarheit für alle Seiten. Allein aufgrund der kurzen Zeit zwischen Zulassungsempfehlung und Marktzugang, die für eine Bestimmung des Interimspreises bleibt, wird es nicht möglich sein, in dem Verfahren jede Besonderheit eines Einzelfalls abzubilden. Da der Interimspreis jedoch ohnehin rückwirkend durch den Erstattungsbetrag ersetzt wird und bis dahin nur eine kurze Zeit Anwendung findet, ist eine solche Unschärfe tolerierbar. Um möglichst zeitnah Klarheit und damit Kalkulationssicherheit über den Preis eines neuen Arzneimittels zu haben, sollte die Anwendungsdauer des Interimspreises möglichst kurz bleiben. Dies könnte durch eine **Beschleunigung des Verfahrens zur Nutzenbewertung und Erstattungsbetragsverhandlung** erreicht werden: Neben der Option für einen möglichen früheren Start der Nutzenbewertung nach Zulassung kann eine Verkürzung der Erstattungsbetragsverhandlungen helfen, zeitnah Klarheit zum jeweils geltenden Erstattungsbetrag zu bekommen. Soweit ein Hersteller dies anstrebt, könn-

te er ggf. durch ein Antragsverfahren für sein zur Zulassung empfohlenes Präparat ein G-BA-Verfahren bereits vor dem tatsächlichen Marktzugang starten. Mit einer Verkürzung um zwei Runden auf maximal drei Verhandlungsrunden könnte das Verfahren deutlich gestrafft und bereits nach drei Monaten abgeschlossen werden. Im Ergebnis wäre selbst bei einem Start der Nutzenbewertung mit Marktzugang der erste Erstattungsbetrag nach neun Monaten bekannt. Der Interimspreis würde – soweit kein Schiedsverfahren stattfindet – spätestens zu diesem Zeitpunkt rückwirkend abgelöst werden. Weitere zeitnahe Erstattungsbetragsverhandlungen könnten zudem helfen, die wachsende Evidenz zu einem Arzneimittel möglichst kurzfristig auch im Preis abzubilden.

12.2.4 Von anderen europäischen Staaten lernen

In Europa gibt es bereits seit längerem eine Bewegung hin zu mehr Kooperation. Viele Vorarbeiten sind dabei bereits in EU-Projekten geleistet worden und haben eine gemeinsame methodische Basis für Zusammenarbeit und Informationsaustausch, insbesondere zu gemeinsamen Health Technology Assessment-Berichten (HTA), etabliert. Durch eine weitere Intensivierung der Zusammenarbeit mit anderen europäischen Ländern könnten Chancen für eine Stärkung der Wirtschaftlichkeit der Gesundheitsversorgung genutzt werden. Denn schließlich stehen die Gesundheitssysteme der einzelnen Länder bei Preisverhandlungen zu neuen Arzneimitteln jeweils Monopolisten gegenüber.

Bislang besteht jedoch eine große Intransparenz zu den tatsächlich gezahlten Abgabepreisen für Arzneimittel. Mit Blick auf die zunehmende gemeinsame Herausforderung, die Gesundheitsversorgung auch langfristig bezahlbar zu halten, sollten daher die Möglichkeiten für eine **Stärkung der Kooperationen zur Preistransparenz** ausgelotet werden. An-

gesichts heterogener Regelungen zur Vertraulichkeit der tatsächlichen Abgabepreise wäre zu prüfen, wie ein solcher Austausch durch klare rechtliche Rahmenbedingungen auf europäischer Ebene gestaltet werden kann.

Eine weitere Maßnahme könnte die **Option für gemeinsame Preisverhandlungen auf europäischer Ebene** sein. Zwar hatte der Marktzugang des hochpreisigen Hepatitis-C-Therapeutikums Sovaldi[®] entsprechende Bestrebungen unterstützt, jedoch wurden Verhandlungen bislang immer nur von kleinen Gruppen einzelner Staaten gemeinsam realisiert. Hintergrund sind nicht zuletzt die sehr heterogenen Regelungen zu Marktzugang und Erstattung in den Mitgliedsstaaten. Für Deutschland könnte daher zunächst der Fokus auf eine Beteiligung an einer der bestehenden Kooperationsverbände in Europa gelegt werden. Insbesondere BeNeLuxA als Kooperation zwischen Belgien, den Niederlanden, Luxemburg, Österreich und Irland wäre aufgrund der Gemeinsamkeiten der beteiligten Länder mit Deutschland hinsichtlich der Wirtschaftskraft gut für eine entsprechende Kooperation geeignet. Bislang konnten sechs gemeinsame HTA-Berichte erstellt und auf dieser Basis zwei gemeinsame Preisverhandlungen initiiert werden (Middelburg et al. 2021); der Abschluss einer gemeinsamen Preisverhandlung zu Spinraza[®] von Biogen für Belgien und die Niederlande wurde öffentlich bekannt gemacht (Government of the Netherlands 2018). Angesichts der bislang schwierigen Verhandlungssituation bei neuen, hochpreisigen Arzneimitteln vor allem für seltene Erkrankungen könnten solche Verhandlungskooperationen insbesondere in diesem Feld für Deutschland hilfreich sein, um mehr Wirtschaftlichkeit bei der Aushandlung eines angemessenen Erstattungsbetrags zu erzielen.

Weitere Wirtschaftlichkeitsreserven könnten in Deutschland durch **Stärkung von Selektivverträgen** gehoben werden, wie es bereits in anderen europäischen Ländern praktiziert wird: Sowohl Belgien als auch die Niederlande hatten nach Preisverhandlungen mit den Herstellern der beiden Gentherapien zur

Behandlung von B-Zell-Neoplasien Kymriah® und Yescarta® zunächst jeweils nur ein Präparat in die Erstattung aufgenommen. Die Übernahme einer entsprechenden Regelung, nach der wirkstoffübergreifend unter gleichwertigen Therapieoptionen vertragsgebundene Arzneimittel bevorzugt verordnungs- und erstattungsfähig wären, würde für die GKV einen bislang nicht bestehenden Anreiz für mehr Wirtschaftlichkeit und Wettbewerb im Markt der patentgeschützten Arzneimittel bedeuten. Entsprechende Verträge sollten daher künftig gesetzlich unterstützt werden. Versicherte profitieren damit von mehr Wirtschaftlichkeit ohne Nachteile für die Teilhabe am Entwicklungsfortschritt neuer Arzneimittel: Auch bei bevorzugter Verordnung eines Vertragsarzneimittels wäre die (teurere) Alternativtherapie weiterhin verordnungs- und erstattungsfähig, wenn ein besonderer Einzelfall das erfordert.

12.2.5 Ausnahmen von der Nutzenbewertung abschaffen

Bei Arzneimitteln für seltene Leiden (sog. Orphan Drugs) werden immer wieder Evidenzlücken beobachtet. Diese werden üblicherweise mit der Seltenheit der Erkrankung begründet, die die Durchführung von hochwertigen vergleichenden Studien erschwere (Kulig 2017). Der Gesetzgeber hat für diese Arzneimittel eine Sonderregelung vorgesehen, nach der ihnen unabhängig vom Ergebnis einer frühen Nutzenbewertung des G-BA bis zu einer Umsatzgrenze von 50 Mio. € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung pauschal ein Zusatznutzen zugeschrieben wird. Seit 2019 werden neben den vertragsärztlichen auch die stationären Kosten zu Lasten der GKV mit einberechnet. Hingegen bleiben Ausgaben anderer Kostenträger außerhalb der GKV weiterhin außen vor. Dass Arzneimittel für seltene Erkrankungen umsatzstark sein können, zeigen die zahlreichen Beispiele von Wirkstoffen, die diese Grenze überschreiten und

daher eine vollumfängliche Nutzenbewertung durchlaufen, zuletzt Daratumumab bei multiplem Myelom, Onasemnogen-Abeparvovec sowie Nusinersen bei spinaler Muskelatrophie, Tafamidis bei Amyloidose oder auch Tezacaftor/Ivacaftor bei zystischer Fibrose.

Diese Sonderregelung, die von vielen Seiten kritisch bewertet wird (BÄK und AkdÄ 2016; GKV-Spitzenverband 2016), wurde im Gesetzgebungsverfahren auch mit dem regelhaften Fehlen therapeutisch gleichwertiger Alternativen begründet (Deutscher Bundestag 2010). Jedoch sind auch für seltene Erkrankungen zum Teil mehrere Behandlungsalternativen auf dem Markt. Durch die pauschale Zuschreibung eines Zusatznutzens besteht aber für den pharmazeutischen Hersteller kein Anreiz, im Verfahren umfassende Daten zur Evidenz für das Arzneimittel vorzulegen. Damit erweist sich die Regelung als letztlich kontraproduktiv im Sinne der Patientinnen und Patienten, wenn anhand der unzureichenden Daten eine qualitative Differenzierung der Präparate schwierig ist. Zudem ergeben sich auch im europäischen Kontext Erklärungsnot: Der gesetzlich legitimierte, fiktive Zusatznutzen ist nicht das Ergebnis der frühen Nutzenbewertung in Deutschland; er steht damit im Widerspruch zu HTA-basierten Wertungs- und Erstattungsentscheidungen anderer europäischer Länder, wenn diese im konkreten Einzelfall anhand der Studiendaten keinen Zusatznutzen erkennen können, wie bspw. bei Vimizim® durch die Niederlande (Zorginstitut Nederland 2017) – im Gegensatz zur deutschen Entscheidung auf Basis der gesetzlichen Zusatznutzenfiktion. Insofern sollte dieser **Sonderstatus für Orphan Drugs in Deutschland aufgehoben** werden und diese grundsätzlich ein vollumfängliches Bewertungsverfahren durchlaufen. Die EU-Kommission plant, die Auswirkungen der Orphan-Drug-Regulativen zu analysieren und mögliche Fehlanreize zu überarbeiten, um letztlich passgenauer die Entwicklung von neuen Therapien für seltene (Stoffwechsel-)Erkrankungen insbesondere bei Kindern zu fördern (EU-Kommission 2020).

Dabei muss die Seltenheit einer Erkrankung nicht zwingend mit einem Mangel an entsprechenden vergleichenden Studien einhergehen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021; Kulig 2017) – sofern diese jedoch fehlen, belastet das die Bewertung im Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Pharmazeutische Hersteller verweisen dabei auf die Anforderungen an Studien für die Zulassung, an denen man sich orientiere – und die keine vergleichende Bewertung vorschreibt (Kaiser 2021). Dass Arzneimittel für seltene Erkrankungen nicht grundsätzlich eine umfassende Nutzenbewertung scheuen müssen, zeigen – nicht nur – die Ergebnisse von Bewertungsverfahren nach Überschreitung der Umsatzgrenze, bei denen zahlreiche Präparate positiv abgeschnitten haben (Kohzer und Diessel 2019). Gleichwohl ist die Zahl der Arzneimittel für seltene Erkrankungen mit schwacher Evidenz weiterhin hoch: Nach Auswertungen des G-BA erhielten 2019 von 20 dieser Präparate 14 lediglich einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen aufgrund nicht ausgereifter Datenbasis für eine verlässliche Evidenzprognose (Tebroke 2020). Daher liegt die Hoffnung auf den durch das GSAV 2019 eingeführten anwendungsbegleitend zu erhebenden Daten, mit denen diese Lücken künftig besser geschlossen werden sollen.

Wie schwierig der Umgang mit solchen Arzneimitteln sein kann, zeigt das Beispiel von Glybera®, einer Gentherapie für eine seltene Stoffwechselerkrankung. Im laufenden G-BA-Bewertungsverfahren waren Zweifel der Zulassungsbehörden an dem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis bekannt geworden. In seiner Bewertung formulierte der G-BA: „Die zum Zeitpunkt der Beschlussfassung vorliegenden Daten lassen eine valide fachliche Aussage über einen Zusatznutzen und dessen Quantifizierung nicht zu.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015) Gleichwohl musste mit dem Beschluss formal ein Zusatznutzen zugestanden werden. Letztlich wurde Glybera® vom Hersteller nach kurzer Zeit wieder aus dem Handel genommen, nachdem der Hersteller keinen Antrag auf Verlängerung der Zulassung

gestellt hatte (European Medicines Agency 2017a). Bis dahin war in Deutschland lediglich eine Patientin behandelt worden (Feldwisch-Dentrup 2017).

12.2.6 Qualitätsgesicherter Einsatz von Arzneimitteln mit niedriger Evidenz

Die Zulassung bescheinigt dem Arzneimittel einen die Risiken überwiegenden Nutzen und ermöglicht den Marktzugang. Während im Rahmen von Phase II- und III-Zulassungsstudien ein hinsichtlich der Einschlussparameter streng limitiertes Kollektiv von Patientinnen und Patienten adressiert wird, um den Zulassungsvorgaben entsprechende Evidenz zu generieren, stellt sich dieses beim Einsatz des schließlich am Markt verfügbaren Produktes vielfältiger dar. Um einer breiteren Zahl an Patientinnen und Patienten schnell den Zugang zu neuen Therapien zu ermöglichen – etwa bei lebensbedrohlichen Erkrankungen ohne Behandlungsalternative –, führte die EMA beschleunigte Zulassungsverfahren ein. In Kauf genommen wird hierbei eine initial schlechtere Datenlage, die sukzessiv mit ggf. fortgeführten Studien sowie Versorgungsdaten aufgefüllt werden soll (European Medicines Agency 2017b).

Kritisch anzumerken ist, dass beschleunigte Zulassungen zu einer Verlagerung von Kosten von den Herstellern auf die Solidargemeinschaft führen: Anstelle des pharmazeutischen Unternehmers, der in aufwendigen und kostenintensiven klinischen Studien die Prüfpräparate kostenfrei zur Verfügung stellt, tragen nach frühzeitiger Zulassung und Marktzugang nunmehr die Krankenversicherungen die Ausgaben für die Arzneimittel und Behandlung – und auch für den Umgang mit auftretenden Nebenwirkungen und deren Folgekosten. Zumindest in Einzelfällen könnte eine Alternative für eine frühzeitige Verfügbarkeit einer Therapie für entsprechende Härtefälle auch ein **verstärkter Einsatz des compassionate use** sein. Damit

würde der frühe Einsatz weiterhin unter sehr engmaschiger Kontrolle stattfinden, die Kosten der Evidenzgenerierung wären vollständig vom pharmazeutischen Hersteller zu finanzieren. Denn mit dem frühen Marktzutritt wird nicht nur ein höheres Arzneimittelrisiko, sondern auch ein Teil des unternehmerischen Risikos auf die Solidarsysteme übertragen, während der pharmazeutische Hersteller zusätzlich auch noch eine längere Restpatentlaufzeit auskosten kann. Diese Risiko- und Kostenverlagerung spiegelt sich jedoch nicht in der Preisentwicklung wider.

Beschleunigte Zulassungsverfahren stellen den Gemeinsamen Bundesausschuss in seinem Bewertungsverfahren vor ein Problem: Denn vielfach reicht die Evidenz für eine fundierte Nutzenbewertung dieser Arzneimittel nicht aus. Daher wurde der G-BA mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) ermächtigt, für beschleunigt zugelassene Arzneimittel und solche, die unter besonderen Bedingungen zugelassen sind, im Rahmen der Nutzenbewertung anwendungsbegleitende Datenerhebungen von den pharmazeutischen Unternehmen einzufordern. Die Regelung wird zurzeit erstmals umgesetzt, so für Gentherapien zur Anwendung bei B-Zell-Neoplasien bzw. spinaler Muskelatrophie. Es stellen sich noch zahlreiche verfahrenstechnische Fragen. Ob damit zumindest perspektivisch Evidenzlücken effektiv und zeitgerecht geschlossen werden können, bleibt abzuwarten.

Bis ein umfassendes Wissen über die neuen, beschleunigt zugelassenen Arzneimittel vorliegt, kann jedoch der Schutz der Patientinnen und Patienten nicht zurückstehen. Daher sollten **Arzneimittel mit unsicherer Evidenz** immer zunächst fokussiert auf Patientinnen und Patienten ohne Behandlungsalternative, vor allem aber **ausschließlich in qualifizierten und auf das Krankheitsbild spezialisierten Einrichtungen mit der erforderlichen Datenerhebung und besonders engmaschigen Betreuung** eingesetzt werden. Denn schließlich würde der Arzneimittelersatz bei fortlaufender Zulassungsstudie auch

streng kontrolliert und überwacht in Studienzentren stattfinden. In einem entsprechenden Setting können im Rahmen dieser dort gebündelten Behandlungen Nebenwirkungen leichter erfasst werden. Zudem könnten so aussagekräftigere Daten konzentriert erhoben werden. Entsprechend den wachsenden Erkenntnissen über den (Zusatz)Nutzen und die Behandlungsrisiken könnte der Zugang für weitere Patientengruppen und Einrichtungen geöffnet werden. Ein erster positiver Schritt ist die Einführung der Qualitätsrichtlinien nach § 136a SGB V, welche bislang allerdings erst deutlich nach Marktzugang für die neuen Präparate in Kraft treten. Die Vorgaben für die Einrichtungen und behandelnden Ärzte sollten daher künftig vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bereits vor dem Marktzugang festgelegt und benannt werden.

12.3 Fazit

Zehn Jahre nach Einführung des AMNOG ist es Zeit für eine Weiterentwicklung des „lernenden“ Systems. Nachdem in dieser Zeit vor allem die frühe Nutzenbewertung immer wieder reformiert wurde, sind nunmehr Anpassungen beim Marktzugang und der Regelungen zur Preisbildung dringend erforderlich. Der Willkür bei der Preisgestaltung kann mit dem Interimspreis in Kombination mit der Rückwirkung des Erstattungs Betrags bei Straffung des AMNOG-Verfahrens Einhalt geboten werden. Neue Parameter für die Erstattungsbeitragsvereinbarungen ermöglichen es, die momentane Aufwärtsspirale bei den Preisen zu durchbrechen. Um auch im Patentmarkt Wettbewerb zu initiieren, sollten wirkstoffübergreifende Selektivverträge gefördert werden. Wichtig ist auch die Kooperation auf europäischer Ebene, um Preistransparenz zu schaffen und die Option auf gemeinsame Preisverhandlungen nutzen zu können. Des Weiteren sind Ausnahmen von der Nutzenbewertung abzuschaffen, um Evidenzlücken zu schließen. Für Arzneimittel mit unsicherer Evidenz ist ein

qualitätsgesicherter Einsatz zu gewährleisten und vorauszusetzen. Mit den vorgeschlagenen Maßnahmen kann ein nachhaltiger und qualitätsgesicherter Zugang zum therapeutischen Fortschritt gewährleistet werden, der die Zahlungsbereitschaft der gesetzlichen Krankenversicherung nicht überfordert.

Literatur

- Ärztezeitung (2020) Keine Mondpreise! Lauterbach: Die AMNOG-Ziele wurden nur zum Teil erreicht. <https://www.aerztezeitung.de/Politik/Lauterbach-Die-AMNOG-Ziele-wurden-nur-zum-Teil-erreicht-412773.html>. Zugegriffen: 17. Juni 2021
- Association Internationale de la Mutualité (AIM) (2019a) European patients need fair medicines prices. <https://www.aim-mutual.org/mediaroom/aim-presents-its-model-for-fair-and-transparent-prices-for-pharmaceuticals/>. Zugegriffen: 24. Mai 2021
- BÄK, AkdÄ (2016) Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zum Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AM-VSG)
- Bräunlein-Reuß S, Freismuth R (2020) Ergebnisbericht Versorgungsindex Welle 3 – November 2020. B.A.H. https://www.bah-bonn.de/index.php?id=2&type=565&file=redakteur_filesystem/public/Weitere_oeffentliche_Dateien/Report_BAH_Versorgungsindex_Detailergebnisse_2020_Presse.pdf. Zugegriffen: 28. März 2021
- Deutscher Bundestag (2010) Beschlussempfehlung und Bericht des Ausschusses für Gesundheit (14. Ausschuss) zu dem Gesetzentwurf der Bundesregierung „Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung“. Drs 17/3698, S 50
- Deutscher Bundestag (2017) Beschlussempfehlung und Bericht des Ausschusses für Gesundheit (14. Ausschuss) zu dem Gesetzentwurf der Bundesregierung „Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV“. Drs 18/11449, S 18
- Ernst & Young (2021) Die größten Pharmafirmen weltweit – Analyse der wichtigsten Finanzkennzahlen der Geschäftsjahre 2018, 2019 und 2020. https://assets.ey.com/content/dam/ey-sites/ey-com/de_de/news/2021/06/ey-pharma-bilanzen-2021.pdf. Zugegriffen: 1. Juli 2021
- European Medicines Agency (2017a) Glybera. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/glybera>. Zugegriffen: 28. März 2021
- European Medicines Agency (2017b) Conditional marketing authorisation EMA/471951/2016, S 18
- EU-Kommission (2020) A pharmaceutical strategy for Europe. https://ec.europa.eu/health/human-use/strategy_en. Zugegriffen: 14. Mai 2021
- Feldwisch-Dentrup H (2017) Wenn das teuerste Arzneimittel der Welt scheitert. Deutsche Apotheker Zeitung. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2017/01/04/wenn-das-teuerste-arzneimittel-der-welt-scheitert>. Zugegriffen: 17. Juni 2021
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2015) Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Alipogentiparvec. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2250/2015-05-21_AM-RL-XII_Alipogentiparvec_2014-11-01-D-138_BAnz.pdf. Zugegriffen: 14. Mai 2021
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2021) Pressemitteilung: „Hohe Anzahl von Erst- und Zweitbewertungen von neuen Arzneimitteln.“. <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/955/>. Zugegriffen: 24. Mai 2021
- Gensorowsky D, Greiner W, Pauge S et al (2020) AMNOG Fakten-Check. In: Storm A (Hrsg) AMNOG-Report 2020. medhochzwei, Heidelberg, S 238–239
- Gerechte Gesundheit Das E-Magazin zur Verteilungsdebatte (2021) Die AMNOG Dekade – Warnung vor populistischen Preisdebatten. <https://www.gerechte-gesundheit-magazin.de/ausgabe-55-mai-2021/die-amnog-dekade/>. Zugegriffen: 29. Juni 2021
- GKV-Spitzenverband (2016) Pressemitteilung „Nutzen und Schaden auch bei Arzneimitteln gegen seltene Krankheiten vollständig prüfen.“. https://www.gkv-spitzenverband.de/gkv-spitzenverband/presse/pressemitteilungen_und_statements/pressemitteilung_339584.jsp. Zugegriffen: 14. Mai 2021
- GKV-Spitzenverband (2017) Fokus: AMNOG-Verhandlungen. https://www.gkv-spitzenverband.de/presse/themen/amnog-verhandlungen/s_thema_amnog-verhandlungen.jsp. Zugegriffen: 28. März 2021
- GKV-Spitzenverband (2021) Pressemitteilung „Haushaltseckpunkte der Bundesregierung ignorieren den steigenden Finanzbedarf der Kranken- und Pflegeversicherung.“. https://www.gkv-spitzenverband.de/gkv-spitzenverband/presse/pressemitteilungen_und_statements/pressemitteilung_1195904.jsp. Zugegriffen: 14. Mai 2021
- Government of the Netherlands (2018) Positive outcome of joint reimbursement negotiations on Spinraza. <https://www.government.nl/latest/news/2018/07/12/positive-outcome-of-joint-reimbursement-negotiations-on-spinraza>. Zugegriffen: 24. Mai 2021
- Government of the Netherlands (2020) Keeping medicines affordable. <https://www.government.nl/topics/medicines/keeping-medicines-affordable>. Zugegriffen: 1. Juli 2021

- Jablonka S, Bogum J, Opitz G (2021) Ein neuer Weg zu fairen Preisen. G+G Digital 06/2021. <https://www.gg-digital.de/2021/06/ein-neuer-weg-zu-fairen-preisen/index.html>. Zugegriffen: 1. Juli 2021
- IQVIA (2021) EFPIA Patient W.A.I.T. Indicator 2020 Survey. <https://efpia.eu/media/602652/efpia-patient-wait-indicator-final-250521.pdf>. Zugegriffen: 16. Juni 2021
- Kaiser (2021) 10 Jahre AMNOG Wo stehen wir? Und wo wollen wir hin? Vortragsfolien zur Veranstaltung „10 Jahre AMNOG – Jubiläumsveranstaltung des Gemeinsamen Bundesausschusses“. https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5090/G-BA_10-Jahre-AMNOG_Vortragsfolien_VA-19-03-2021.pdf. Zugegriffen: 14. Apr. 2021
- Kohzer N, Diessel C (2019) Orphan Drugs – ein Akt der Balance zwischen Patientenversorgung und Finanzierung. G&S 73(3):40–47
- Kulig M (2017) Nutzenbewertung von Orphan Drugs trotz unzureichender Evidenz und fehlenden RCT. In: Lücken in der Evidenz – was leisten Registerdaten? Springer-Medizin, Berlin. S 26. <https://www.aerztezeitung.de/Dateien/Luecken-in-der-Evidenz-Was-leisten-Registerdaten-d138.pdf>. Zugegriffen: 28. März 2021
- Middelburg E, Rowbottom R, Matar M (2021) Joint HTA and Drug Pricing Collaborations in EU: By whom and when to be pursued? Simon, Kucher & Partners. https://www.simon-kucher.com/sites/default/files/2021-01/Joint_HTA_and_Drug_Pricing_Collaborations_in_the_EU.pdf. Zugegriffen: 16. Juni 2021
- Schneider P, Vogler S (2019) Price studies for specific medicines. In: Medicines price surveys, analyses and comparisons. Academic Press. Elsevier, London
- Schröder M, Lohmüller J, Telschow C et al (2020) Der GKV-Arzneimittelmarkt Bericht 2020. https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Forschung_Projekte/Arzneimittel/wido_arz_gkv-arzneimittelmarkt_2020.pdf. Zugegriffen: 16. März 2021
- Staeck F (2016) AMNOG 2.0 Union will sich für Arztinformation stark machen. Ärztezeitung. <https://www.aerztezeitung.de/Politik/Union-will-sich-fuer-Arztinformation-stark-machen-301100.html>. Zugegriffen: 29. Juni 2021
- Tebroke E (2020) Mehr Evidenz durch Versorgungsdaten. Pharmazeutische Zeitung. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/mehr-evidenz-durch-versorgungsdaten-122288/>. Zugegriffen: 24. Mai 2021
- Vogler S (2018) Marktzugang, Erstattung und Preissetzung neuer patentgeschützter Arzneimittel in der Europäischen Union. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg) Arzneiverordnungs-Report 2018. Springer, Berlin, S 239–260
- Wasem J, Engelberth V (2019) Erfahrungen mit der Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V. In: Wille E (Hrsg) Neuerungen im Krankenhaus- und Arzneimittelbereich zwischen Bedarf und Finanzierung 21. Bad Orber Gespräche über kontroverse Themen im Gesundheitswesen. (<https://www.peterlang.com/view/9783631738344/chapter10.xhtml>). Zugegriffen: 24. Mai 2021
- ZEIT Online (2010) Bundestag verabschiedet Röslers Arzneimittel-Sparpaket. <https://www.zeit.de/politik/deutschland/2010-11/gesundheits-arzneimittel-bundestag>. Zugegriffen: 24. Mai 2021
- Zorginstituut Nederland (2017) Elosulfase alfa (Vimizim®) for the treatment of Morquio A syndrome. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2016/03/01/elosulfase-alfa-vimizim-bij-de-behandeling-van-morquio-a-syndroom>. Zugegriffen: 16. Juni 2021

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Kapitel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.





Hochpreisige Arzneimittel – Herausforderungen und Perspektiven aus Sicht der Vertragsärzteschaft

Sibylle Steiner, Britta Bickel und Maike Schulz

Inhaltsverzeichnis

- 13.1 Die Rollen von Zusatznutzen und Preis bei der ärztlichen
Verordnungsentscheidung – 193**
 - 13.1.1 Zusatznutzen als evidenz-basierter
Verordnungsmaßstab – 193
 - 13.1.2 Wechsel des Therapiestandards am Beispiel Hepatitis C – 196
 - 13.1.3 Relevante Therapieoption trotz eines nicht belegten
Zusatznutzens – 198
 - 13.1.4 Einflussfaktor Preis für die ärztliche
Verordnungsentscheidung – 198

- 13.2 Informationsquellen
für Verordnungsentscheidungen – 200**
 - 13.2.1 Die Rolle von Leitlinien – 201
 - 13.2.2 Instrumente der Verordnungssteuerung
am Beispiel des KBV-Medikationskatalogs – 201
 - 13.2.3 Erweiterung des Informationsangebots
durch das Arzneimittelinformationssystem – 203

**13.3 Erwartungen an die Weiterentwicklung
der frühen Nutzenbewertung – 204**

13.3.1 Anerkennung der Patientenrelevanz
von Studienendpunkten – 204

13.3.2 Benennung von Komparatoren – 204

13.3.3 Umgang mit Subgruppen – 205

13.4 Fazit – 206

Literatur – 206

■ Zusammenfassung

Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung können das ärztliche Ordnungsverhalten bei hochpreisigen Arzneimitteln beeinflussen. Diese These soll anhand von Ordnungsdaten näher analysiert und beschrieben werden. Die Zusatznutzenbewertung kann als Maßstab für eine evidenzbasierte Ordnungsentscheidung dienen. Dennoch bleibt einschränkend festzuhalten, dass die Bewertung des Zusatznutzens eines neuen Arzneimittels gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu einem bestimmten Zeitpunkt erfolgt und damit eine Momentaufnahme darstellt. Der Behandlungsstandard kann sich insbesondere bei Indikationen mit raschem Therapiefortschritt schnell ändern. In diesen Fällen ist die Berücksichtigung des Bewertungszeitpunkts zur Einschätzung der Bedeutung des Zusatznutzens erforderlich. Darüber hinaus gibt es Therapiesituationen, in denen neue Arzneimittel in Anwendungsgebieten auch ohne belegten Zusatznutzen eine relevante Therapieoption darstellen können. Anhand von Ordnungsdaten kann gezeigt werden, dass die Vertragsärztinnen und -ärzte diese differenzierte Betrachtung des Zusatznutzens bei ihren Ordnungsentscheidungen nachvollziehen. Inwiefern der Preis die ärztliche Ordnungsentscheidung – sofern damit die Qualität einer indikationsgerechten Therapie unverändert bleibt – beeinflussen kann, zeigt sich am Beispiel der Verordnung von Biosimilars. Arzneimittelinformationen und Instrumente zur evidenzbasierten Ordnungssteuerung werden über die Praxissoftware zur Verfügung gestellt. Hierzu zählt die Information über die Beschlüsse des AMNOG¹-Verfahrens, das für einen qualitätsgesicherten, frühzeitigen Zugang zu neuen Arzneimitteltherapien für Ärztinnen und Ärzte sowie Patientinnen und Patienten gleichermaßen – und dies auch im Vergleich zu anderen europäischen Ländern – sorgt. Wichtig dabei ist, dass auch Limitationen akzeptiert werden und Weiterentwicklungsbedarf erkannt wird.

13.1 Die Rollen von Zusatznutzen und Preis bei der ärztlichen Verordnungsentscheidung

Welche Rolle die Bewertung sowohl des Zusatznutzens eines neu in den Markt eingeführten Arzneimittels als auch der Preis für die ärztliche Ordnungsentscheidung spielen kann, wird anhand von Ordnungsdaten analysiert und näher beschrieben werden. Dies wird nachfolgend an drei unterschiedlichen Fallkonstellationen vorgestellt. Ergänzend hierzu wird am Beispiel der Verordnung von Biosimilars dargestellt, inwiefern der Arzneimittelpreis bei unveränderter Qualität die ärztliche Ordnungsentscheidung beeinflussen kann.

13.1.1 Zusatznutzen als evidenz-basierter Ordnungsmaßstab

Die Bewertung des Zusatznutzens soll und kann wie die nachfolgenden beiden Beispiele zeigen als Maßstab für eine evidenzbasierte Ordnungsentscheidung dienen:

■ Neue Arzneimittel in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

In der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 haben die SGLT-2-Inhibitoren (Sodium-Dependent-Glucose Transporter-2-Inhibitoren) neben den GLP-1-Analoga (Glucagon-Like-Peptid-1-Analoga) in der Kombinationstherapie mit Metformin mittlerweile einen neuen Stellenwert erhalten (äzq 2021). Hintergrund hierfür sind durchgeführte große Studien, die bei kardiovaskulären Endpunkten mehr oder weniger große Vorteile zeigten. Im September 2016 fasste der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für den SGLT-2-Inhibitor Empagliflozin (Jardiance®) auf Basis der EMPAREG OUTCOME-Studie (Zinman et al. 2015) den Beschluss (G-BA 2016), dass für Patientinnen und Patienten mit manifesten kar-

1 Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz.

diovasculären Vorerkrankungen ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen besteht. In der Studie zeigte sich eine geringere Mortalitätsrate unter der Gabe von Empagliflozin plus Standardtherapie (SOC) vs. Placebo plus SOC. Darüber hinaus ergaben sich auch beim zusammengesetzten kardiovasculären Endpunkt MACE (englisch *major adverse cardiac event*), der kardiovasculären Mortalität und bei der Herzinsuffizienz Vorteile zu Gunsten von Empagliflozin plus SOC vs. Placebo plus SOC. Aufgrund dieser Ergebnisse hat der G-BA Empagliflozin als weitere zVT für die Therapie von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovasculären Vorerkrankungen seit 2017 bestimmt. Beispielsweise wurde Empagliflozin bei den Re-Bewertungen der Wirkstoffe Dulaglutid (Trulicity®) und Semaglutid (Ozempic®/Rybelsus®) als eine weitere zweckmäßige Vergleichstherapie für die Verfahren zu Grunde gelegt.

In der frühen Nutzenbewertung eines weiteren SGLT-2-Inhibitors Dapagliflozin (Forxiga®) sah der G-BA aufgrund der Studienlage zunächst keinen Zusatznutzen (G-BA 2013). Grundlage für einen weiteren Beschluss des G-BA im Dezember 2019 bildete die kardiovasculäre Endpunktstudie DECLARE-TIMI-58-Studie (Wiviott et. al 2018), aus der der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ableitete (G-BA 2019a). Es zeigten sich für den Wirkstoff Dapagliflozin plus SOC vs. Placebo plus SOC weder Vorteile noch Nachteile in der Mortalität und beim Endpunkt MACE. Statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Dapagliflozin plus SOC ergaben sich dagegen nur für die Endpunkte Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und schwere Herzinsuffizienz sowie für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE). Der G-BA hat Dapagliflozin daher bislang nicht als zVT für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovasculären Vorerkrankungen aufgenommen.

Diese Unterschiede in den Bewertungen und die Aufnahme von Empagliflozin als zVT

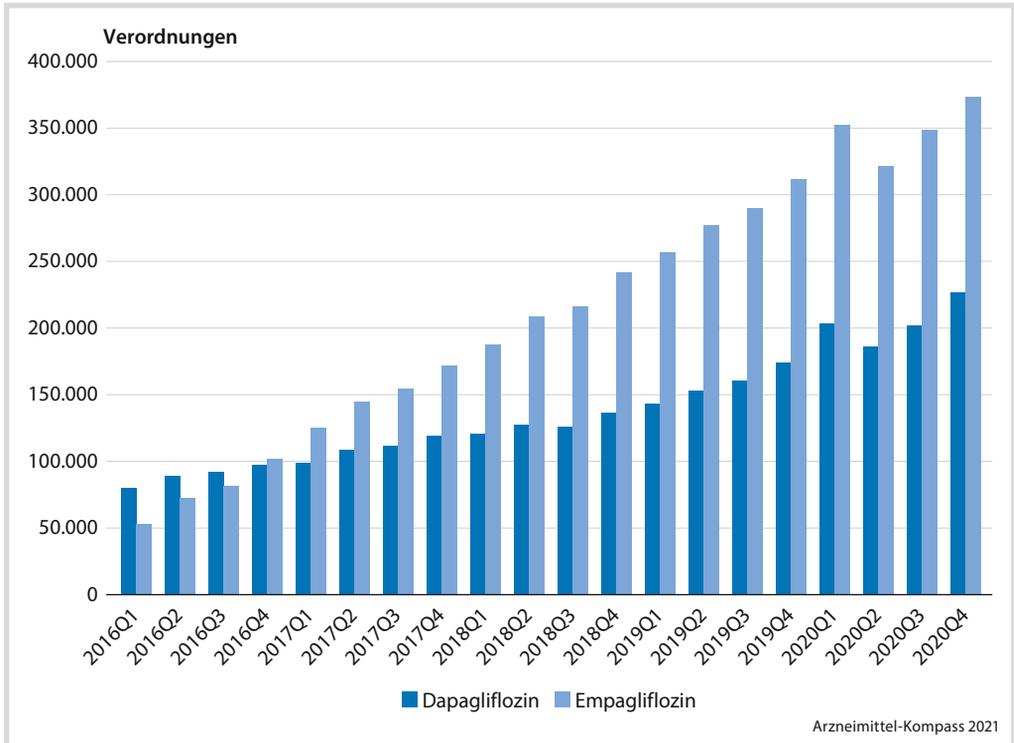
haben Einfluss auf die Verordnungsentscheidung der Vertragsärztinnen und Vertragsärzte genommen. Dies zeigt sich an den Verordnungsdaten: So liegen die Verordnungen von Empagliflozin deutlich höher als die von Dapagliflozin (■ Abb. 13.1).

■ ■ Neue Arzneimittel in der Prophylaxe von Migräneanfällen

Im Jahr 2018 wurde mit Erenumab (Aimovig®) der erste Vertreter der CGRP-Inhibitoren zugelassen, die als monoklonale Antikörper für die Prophylaxe von Migräneanfällen eingesetzt werden. Ihre Effekte beruhen auf der Bindung an das gefäßerweiternde und entzündungsfördernde Neuropeptid Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), das bei der Auslösung von Migräneanfällen eine wichtige Rolle spielt. Die Zulassungen für die Wirkstoffe Fremanezumab (Ajovy®) und Galcanezumab (Emgality®) folgten.

Der G-BA hat für alle drei Wirkstoffe eine frühe Nutzenbewertung durchgeführt und jeweils nur für die Patientengruppe (Subgruppe) einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber *best supportive care* (BSC) ausgesprochen, in der der CGRP-Antikörper als Last-Line-Therapie eingesetzt wird (G-BA 2019^b, 2019^c, 2019^d). Die Subgruppe besteht aus Patientinnen und Patienten, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Valproinsäure²

2 Valproinsäure ist zur Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter nicht arzneimittelrechtlich zugelassen. Seit 2010 war es unter Ziffer V in Teil A der Anlage VI der AM-RL aufgenommen, d. h. eine regelhafte zulassungsüberschreitende Anwendung (Off-Label Use) zu Lasten der GKV war bislang anerkannt. Bei einer erneuten Bewertung wurde auf das teratogene Potenzial von Valproinsäure hingewiesen. Vor diesem Hintergrund aktualisierte der G-BA seinen Off-Label-Beschluss und knüpfte die Verordnungsfähigkeit an besondere Bedingungen. Kein pharmazeutischer Unternehmer hat jedoch bisher einem bestimmungsgemäßen Gebrauch zugestimmt (G-BA 2020b), d. h. ein regelhafter Off-Label Use ist derzeit nicht möglich, die Verordnungsfähigkeit im Einzelfall durch die Rechtsprechung des BSG bleibt jedoch hiervon unberührt.



■ **Abb. 13.1** Entwicklung der Verordnungen von SGLT2-Inhibitoren; Datenbasis: Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 SGB V

und Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, die für diese Therapien nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen. In den beiden vorherigen Therapielinien war der Zusatznutzen nicht belegt, da für diese Therapiesituationen keine oder nur unzureichende Daten vorlagen.

Die geringen Anteile der CGRP-Inhibitoren an den anderen in der Migräneprophylaxe eingesetzten Wirkstoffen spiegeln ein restriktives Verordnungsverhalten – im Sinne eines Last-Line-Einsatzes – wider. Dies ist besonders vor dem Hintergrund der quantitativ untergeordneten Bedeutung der Prophylaxe zu betrachten: Von den durchschnittlich 3,2 Mio. gesetzlich versicherten Patientinnen und Patienten mit mindestens einer gesicherten Migränediagnose innerhalb eines Kalenderjahres (bezogen auf den Zeitraum Januar 2018 bis September 2020) erhielten nur rund 13 % min-

destens eine Verordnung eines Wirkstoffes, der auch im Rahmen der Migräneprophylaxe eingesetzt wird. Da der Großteil der zur Prophylaxe eingesetzten Wirkstoffe auch andere Indikationen hat, ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Prophylaxe-Verordnung in der Realität vermutlich geringer. Mittels Sekundärdatenanalyse kann nicht sicher bestimmt werden, ob Behandelte, die z. B. an Migräne und Hypertonie leiden, Metoprolol ausschließlich zur Therapie der Hypertonie erhalten oder ob genau dieser Wirkstoff gewählt wurde, weil er gleichzeitig für die Therapie der Hypertonie und zur Migräneprophylaxe eingesetzt werden kann. Unabhängig von dieser Unschärfe zeigt jedoch der zurückhaltende Einsatz der CGRP-Inhibitoren sehr deutlich: Im Jahr 2020 entfielen nur 4 % aller Verordnungen zur Migräneprophylaxe auf CGRP-Inhibitoren.

Beide Beispiele legen eine indikationsgerechte sowie evidenzorientierte Verordnungsentscheidung der Vertragsärztinnen und Vertragsärzte bei hochpreisigen Arzneimitteln nahe.

13.1.2 Wechsel des Therapiestands am Beispiel Hepatitis C

Der Behandlungsstandard kann sich insbesondere bei Indikationen mit raschem Therapiefortschritt schnell ändern. In diesem Fall ist zur Einschätzung der Bedeutung des Zusatznutzens auch der Bewertungszeitpunkt zu berücksichtigen:

Seit 2014 hat sich mit Einführung einer interferonfreien Behandlung der chronischen Hepatitis C mit direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln (*directly acting antivirals*, DAA) die Therapie der chronischen Hepatitis C grundlegend verändert. Interferonfreie Therapieregimes haben deutlich weniger Nebenwirkungen als eine Interferontherapie, deren Nebenwirkungen grippale Symptome, Autoimmunreaktionen und sogar die Entwicklung einer Depression sein können. Unter einer Therapie mit DAA erreichen deutlich mehr Patientinnen und Patienten – rund 95 bis 100 % bei Genotyp 1 – ein dauerhaftes Virusansprechen (sustained virological response, SVR). Die Behandlungsdauer wird mit dem DAA deutlich verkürzt (acht bis zwölf Wochen unter DAA vs. 52 Wochen unter Interferon bei Genotyp 1). Zudem können viele Patientinnen und Patienten, bei denen eine Behandlung mit Interferon aufgrund von Kontraindikationen nicht möglich war, nun interferonfrei und erfolgreich mit DAA behandelt werden (Rosien et al. 2017).

Im August 2015 bewertete der G-BA die Fixkombination von Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®) gegenüber dem damals gültigen Therapiestandard – einer Kombination aus einem Proteaseinhibitor + Peginterferon und Ribavirin. Der G-BA stellte für therapienaive

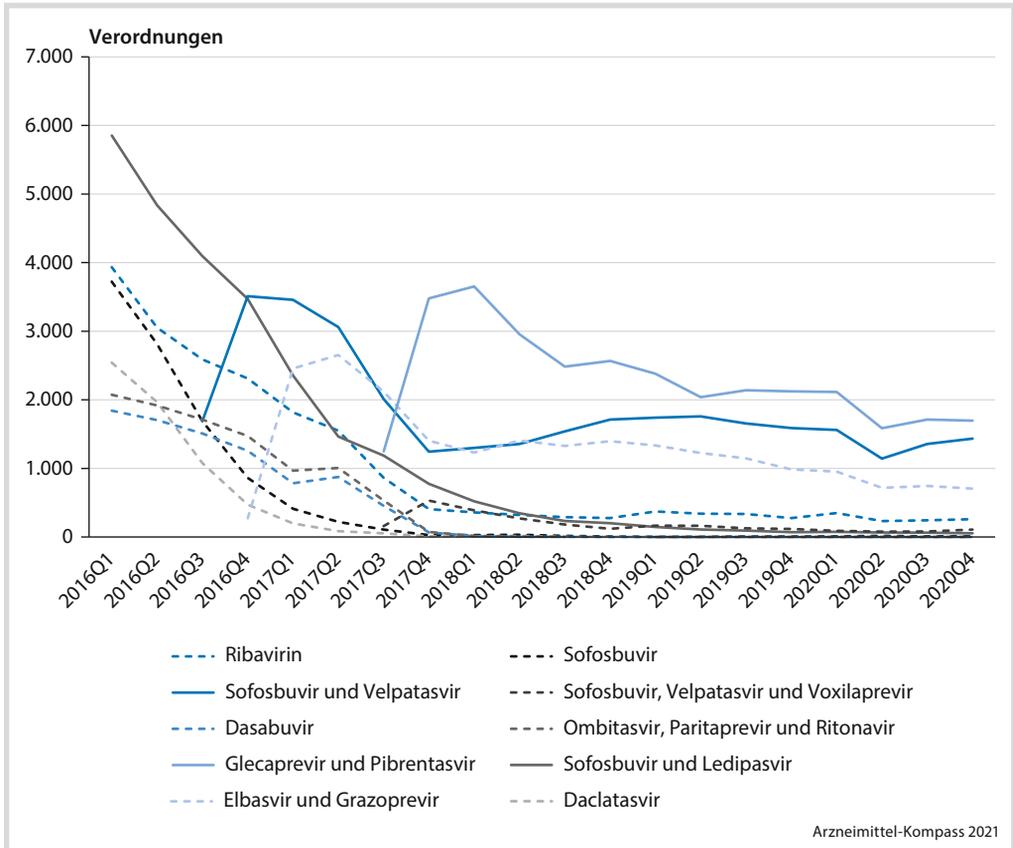
Patienten mit Genotyp 1 ohne Leberzirrhose einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen auf Grundlage einer deutlich höheren SVR nach zwölf Wochen (97,6 % vs. 75 %) und einer geringeren Nebenwirkungsrate fest (G-BA 2015).

Hieraus kann jedoch nicht der Schluss gezogen werden, dass die Kombination von Ledipasvir/Sofosbuvir anderen DAA-Therapien vorzuziehen ist. Denn mittlerweile sind die Proteaseinhibitoren nicht mehr auf dem deutschen Markt verfügbar. Somit ist diese damals festgelegte zVT kein Therapiestandard mehr, sondern Ledipasvir/Sofosbuvir selbst wurde als zVT für die Genotypen 1, 4, 5 und 6 vom G-BA benannt. Der Beschluss des G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen hat jedoch nach wie vor Bestand.

Die S3-Leitlinie zur Behandlung der Hepatitis C empfiehlt eine Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir nur für die Genotypen 1, 4, 5 und 6. Dies entspricht auch der Fachinformation, die Dosierungsempfehlungen nur für diese Genotypen ausspricht.

Die Auswertung in  Abb. 13.2 zeigt, dass Verordnungen von Ledipasvir/Sofosbuvir mittlerweile eine untergeordnete Rolle spielen. Dagegen liegen die Verordnungen von Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®) und Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®) auf einem deutlich höheren Niveau. Hierfür könnten folgende Gründe sprechen:

Für Glecaprevir/Pibrentasvir fasste der G-BA zwar im Februar 2018 den Beschluss, dass der Zusatznutzen für die Patienten mit den Genotypen 1 bis 6 gegenüber der jeweiligen zVT nicht belegt ist. Der pharmazeutische Unternehmer hatte keine Studien gegenüber einer Kontrolltherapie vorgelegt. In den einarmigen Studien zum Genotyp 1 ohne Leberzirrhose erreichten jedoch bereits nach acht Wochen unabhängig von der Ausgangsviruslast rund 98 % der Behandelten eine SVR und damit in einer vergleichbaren Größenordnung wie unter einer Therapie mit Ledipasvir/Sofosbuvir unter einer zwölfwöchigen Gabe (G-BA 2018, 2015).



■ **Abb. 13.2** Entwicklung der Verordnungen von Wirkstoffen zur Therapie von Hepatitis C; Datenbasis: Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 SGB V

Gemäß S3-Leitlinie ist mit der Kombination Glecaprevir/Pibrentasvir eine pangenotypische und damit vom Genotyp unabhängige Therapie verfügbar, die bei vielen Patienten eine Verkürzung der Behandlungsdauer auf acht Wochen erlaubt und auch bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz zum Einsatz kommen kann (Sarazin et al. 2020).

Sofosbuvir/Velpatasvir kann ebenfalls pangenotypisch eingesetzt werden. Der G-BA sah in seinem Beschluss vom Januar 2017 für den Genotyp 2 einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zVT Sofosbuvir und Ribavirin und für den deutlich schwerer zu behandelnden Genotyp 3 sogar einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen

Zusatznutzen gegenüber derselben Therapie. Unter der Therapie mit Sofosbuvir/Velpatasvir wurden höhere SVR-Raten erzielt als unter der Gabe von Sofosbuvir und Ribavirin. Darüber hinaus verminderten sich die Nebenwirkungen (G-BA 2017a). Für die Genotypen 1, 4, 5 und 6 war der Zusatznutzen nicht belegt.

Die S3-Leitlinie empfiehlt die Kombination von Sofosbuvir/Velpatasvir für alle Genotypen mit einer Behandlungsdauer von zwölf Wochen (Sarazin et al. 2020).

Die Kosten einer achtwöchigen Therapie mit Glecaprevir/Pibrentasvir liegen mit rund 30.000 € in derselben Größenordnung wie eine zwölfwöchige Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir; die Kosten für eine zwölfwöchige

Therapie mit Ledipasvir/Sofosbuvir betragen dagegen rund 45.000 € (eigene Berechnungen, Stand Januar 2021).

Die Möglichkeit einer pangenotypischen Behandlung, die Verkürzung der Therapiedauer sowie niedrigere Kosten scheinen das Verordnungsverhalten maßgeblich zu beeinflussen (siehe ■ Abb. 13.2). Dies spiegelt sich auch in sinkenden jährlichen Kosten wider.

13.1.3 Relevante Therapieoption trotz eines nicht belegten Zusatznutzens

Bei (Teil-)Anwendungsgebieten, die nur wenige Patientinnen und Patienten betreffen, kann der G-BA in vielen Fällen aufgrund der unzureichenden Datenlage keine evidenzbasierte Aussage über einen Zusatznutzen treffen. Gleichzeitig werden diese Arzneimittel bisweilen in den Leitlinien als Mittel der ersten Wahl empfohlen. Ein Beispiel hierfür ist Crizotinib beim Lungenkarzinom mit ROS1-Translokation (ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom [NSCLC]). Dabei handelt es sich um eine seltene Mutation mit entsprechend schlechter Datenlage (nur ca. 1–2 % der NSCLC sind ROS1-positiv). Trotzdem hat Crizotinib von der europäischen Zulassungsbehörde EMA aufgrund des übergeordnet zu betrachtenden Anwendungsgebietes NSCLC keinen Orphan Drug-Status zuerkannt bekommen.

Der Zusatznutzen für Crizotinib bei ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC ist nicht belegt, da keine vergleichenden Daten vorlagen (G-BA 2017b). Die Leitlinien geben basierend auf der klinischen Erfahrung und retrospektiven Vergleichen jedoch eine klare Empfehlung für Crizotinib bei ROS1. So führt die S3-Leitlinie aus: „Bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC) soll in der Erstlinientherapie Crizotinib angeboten werden.“ Es bestehe eine [...] „überragende“ Wirksamkeit im Vergleich zur Chemotherapie (Leitlinienprogramm Onkologie 2018). Nach

der DGHO-Leitlinie führt Crizotinib bei über 90 % der Patientinnen und Patienten zu einer Krankheitskontrolle (Griesinger et al. 2019).

Aufgrund der Mischpreisproblematik³ könnten Krankenkassen eine Verordnung in diesem Teilanwendungsgebiet von Crizotinib als unwirtschaftlich ansehen. Vor diesem Hintergrund konnte in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA eine Öffnungsklausel verankert werden: „Für nicht-vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem NSCLC kann eine Behandlung (mit Crizotinib) in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein“ (G-BA 2017b). Auf diese Weise wird – in Analogie zur Sonderregelung für Orphan Drugs im AMNOG-Prozess – zum einen der Diskrepanz zwischen der auf klinischen Erfahrungen und Leitlinienempfehlungen basierenden Verordnungspraxis, zum anderen der aufgrund der Seltenheit einer Erkrankung für die frühe Nutzenbewertung unzureichenden Evidenzlage Rechnung getragen und der medizinische Versorgungsbedarf anerkannt.

13.1.4 Einflussfaktor Preis für die ärztliche Verordnungsentscheidung

Inwiefern der Preis ein möglicher Einflussfaktor für die ärztliche Verordnungsentscheidung ist – sofern damit keine Verschlechterung der Qualität einer indikationsgerechten Therapie verbunden ist –, soll am Beispiel der Verordnung von Biosimilars beschrieben werden.

3 Mischpreise stellen sicher, dass ein zwischen GKV-Spitzenverband und pharmazeutischem Unternehmer ausgehandelter Preis einheitlich für ein Arzneimittel gilt und zwar unabhängig davon, welchen Zusatznutzen es in einzelnen Patientengruppen ausgewiesen bekommen hat. Dies kann dazu führen, dass der ausgehandelte Preis in Patientengruppen ohne Zusatznutzen teurer als die zVT ist.

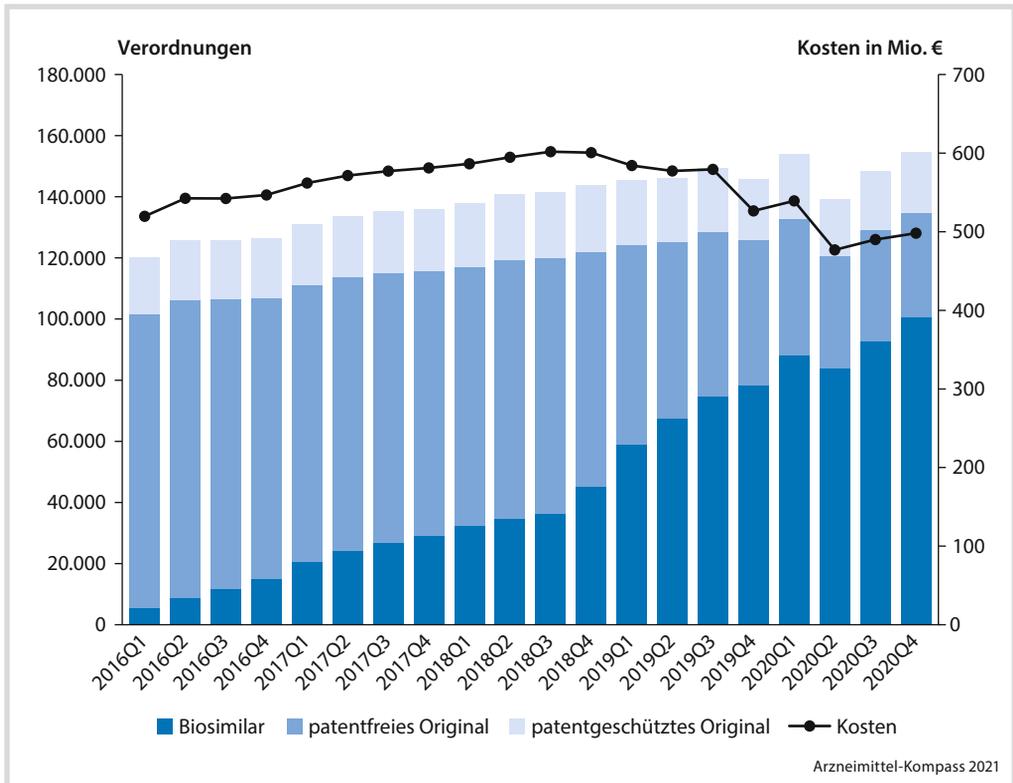
TNF-Alpha-Blocker haben u. a. in der Behandlung schwererer Verläufe der rheumatoiden Arthritis, Plaque Psoriasis, Psoriasis Arthritis, ankylosierenden Spondylitis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa einen hohen Stellenwert. Die Kosten dieser Therapie sind hoch. Beispielsweise liegen die Jahrestherapiekosten für TNF-Alpha-Blocker in Abhängigkeit vom Wirkstoff und der Dosierung für die Therapie der rheumatoiden Arthritis bei rund 11.000 bis 25.000 € (G-BA 2021). Der Arzneiverordnungsreport 2020 führt den Wirkstoff Adalimumab als einen Vertreter der TNF-Alpha-Blocker auf Platz 3 im Ranking der umsatzstärksten Arzneimittel mit Nettokosten von 696,6 Mio. € (auf Basis der Verordnungen für 2019) an, jedoch ist im Jahr 2019 bereits ein deutlicher Rückgang der Verordnungskosten von 33,5 % gegenüber dem Vorjahr zu verzeichnen (Schwabe und Ludwig 2020). Diese Kosteneinsparung ist maßgeblich auf die Einführung von Biosimilars zurückzuführen. Neben Adalimumab sind auch Etanercept und Infliximab als Biosimilars auf dem deutschen Markt verfügbar. Biosimilars unterscheiden sich nicht in ihrer pharmazeutischen Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit von den Referenzarzneimitteln (AkdÄ 2021).

Mit der zunehmenden Verfügbarkeit von preisgünstigeren Nachahmerpräparaten hat der Gesetzgeber mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) den G-BA beauftragt, Hinweise zur Ordnungsweise zu geben, um damit verbundene Einsparmöglichkeiten für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) besser nutzbar zu machen. Der G-BA hat im August 2020 solche Hinweise in die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) aufgenommen (G-BA 2020a). Im Sinne einer wirtschaftlichen Ordnungsweise sollen Vertragsärztinnen und Vertragsärzte zu Beginn einer Therapie mit biotech-

nologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln wirkstoffbezogen ein preisgünstiges Produkt auswählen. Werden Patientinnen und Patienten bereits mit einem bestimmten Biologikum behandelt, soll die Umstellung auf ein preisgünstigeres Biosimilar geprüft werden. Voraussetzung bei einer bereits laufenden Arzneimitteltherapie ist insbesondere, dass keine patientenindividuellen medizinischen Gründe gegen die Umstellung sprechen. Dies können Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten oder eine instabile Therapiesituation sein. Sowohl bei der Erstverordnung als auch bei der Umstellung gilt: Sofern die Krankenkasse für ein Arzneimittel einen Rabattvertrag abgeschlossen hat, ist auf diesem Wege die Wirtschaftlichkeit der Verordnung sichergestellt.

Dennoch haben die Vertragsärztinnen und Vertragsärzte diesen Grundsatz bereits zu einem früheren Zeitpunkt gelebt, wie folgende Abbildung verdeutlicht (■ Abb. 13.3). Hintergrund hierfür könnten auch die zwischen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und dem GKV-Spitzenverband seit 2015 jährlich vereinbarten Empfehlungen sein, nach denen Biosimilars bevorzugt verordnet werden sollen (KBV 2015). Solche Ziele finden sich auch in den Arzneimittelvereinbarungen auf Landesebene wieder. Aus der Entwicklung der Anteile der Biosimilars lässt sich ableiten, dass Vertragsärztinnen und Vertragsärzte zunächst vornehmlich Neueinstellungen mit Biosimilars vorgenommen haben, zunehmend erfolgen nun aber auch Umstellungen auf Biosimilars.

Durch die Einführung von Biosimilars sind auch die Kosten für die patentfreien Originale gesunken. Die Auswertung zeigt zudem, dass der patentgeschützte und deutlich teurere Markt bei den TNF-Alpha-Blockern nur eine untergeordnete Rolle spielt.



▣ **Abb. 13.3** Entwicklung der Verordnungen und Kosten von TNF-alpha-Inhibitoren (nur Fertigarzneimittel); Datenbasis: Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 SGB V

13

13.2 Informationsquellen für Verordnungsentscheidungen

Therapie- bzw. Verordnungsentscheidungen sind Folge eines komplexen Prozesses, an dessen Beginn die Anamnese und Befunderhebung einschließlich der Diagnosestellung stehen und in dem Ärztinnen und Ärzte gemeinsam mit den Patientinnen und Patienten ein Therapieziel festlegen, das die persönlichen Lebensumstände und gegebenenfalls bestehende Vorerkrankungen berücksichtigt. Nach dem Sozialgesetzbuch V hat die Ärztin/der Arzt bei der Therapiewahl das Wirtschaftlichkeitsgebot zu beachten und sicherzustellen, dass eine Leistung ausreichend, zweckmäßig

und wirtschaftlich ist und sie das Maß des Notwendigen nicht überschreitet; dabei hat die Qualität und Wirksamkeit der Leistung dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen.

Für Verordnungsentscheidungen stehen Ärztinnen und Ärzten eine Vielzahl von Informationsquellen wie klinische (Zulassungs-) Studien, evidenzbasierte Leitlinien, Fachinformationen, Vorgaben und Empfehlungen der AM-RL sowie der Arzneimittelvereinbarungen zwischen den Landesverbänden der Krankenkassen und Kassenärztlichen Vereinigungen und Arzneimittelbewertungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Verfügung.

13.2.1 Die Rolle von Leitlinien

Klinische Leitlinien werden allgemein als systematisch entwickelte Hilfen für Ärztinnen und Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Versorgungssituationen, die auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren beruhen, definiert (u. a. Field und Lohr 1992; AWMF 2021). Ziel der Entwicklung und Implementierung von Leitlinien ist daher, die klinische Entscheidungsfindung mit der besten verfügbaren Evidenz zu unterstützen, um die Qualität der Versorgung, Therapieergebnisse und Kosteneffektivität zu verbessern (Van Dulmen et al. 2014).

In therapeutischen Bereichen, die von einer schnellen Entwicklung neuer medikamentöser Therapieansätze geprägt sind, ist die Aktualität von evidenzbasierten Leitlinien von besonderer Bedeutung. Am Beispiel der Therapieempfehlungen zum metastasierten Prostatakarzinom hat Wörmann (2018) beschrieben, mit welcher Dynamik und wie grundlegend sich Therapieempfehlungen innerhalb von vier Jahren geändert haben und stellt fest, dass diese Entwicklung charakteristisch für die meisten Bereiche der Onkologie sei.

Die Dynamik der Entwicklung von neuen medikamentösen Therapieansätzen wie beispielsweise bei Orphan Drugs oder in der Onkologie ist auch an der Anzahl der pro Jahr durchgeführten Verfahren zur frühen Nutzenbewertung zu erkennen: Bei den Orphan Drugs hat sich seit 2016 die Anzahl der Verfahren von 17 auf 46 fast verdreifacht, im Bereich Onkologie ist die Anzahl der Verfahren von 33 im Jahr 2016 auf 42 im Jahr 2020 angestiegen.

13.2.2 Instrumente der Ordnungssteuerung am Beispiel des KBV-Medikationskatalogs

Im Zuge des GKV-Versorgungsstärkungsgesetz wurde die Ablösung der Richtgrößenprüfung als Regelprüfart ab dem Jahr 2017 vorgesehen. Damit war der Weg für eine strukturelle Steuerung der Arzneimittelversorgung im Sinne einer stärkeren Ausrichtung auf eine rationale Pharmakotherapie geebnet. Die KBV und der GKV-Spitzenverband haben dazu in ihren Rahmenvorgaben für die Wirtschaftlichkeitsprüfung ärztlich verordneter Leistungen für die regionalen Vereinbarungspartner die Möglichkeit aufgenommen, einen Katalog für eine indikationsgerechte wirtschaftliche Wirkstoffauswahl in versorgungsrelevanten Indikationen heranzuziehen (KBV und GKV-Spitzenverband 2015).

Die KBV hat als ein Angebot den Medikationskatalog entwickelt, der Vertragsärztinnen und -ärzte bei einer evidenzbasierten, indikationsgerechten und sicheren Verordnungsentscheidung unterstützen soll. Dieser wurde im April 2014 in der Arzneimittelinitiative Sachsen und Thüringen (ARMIN) erprobt und darauf aufbauend seit Januar 2017 in einigen Kassenärztlichen Vereinigungen anstelle der Richtgrößenprüfung bei Wirtschaftlichkeitsprüfungen verwendet.

Für insgesamt 22 Indikationen hat die KBV die Wirkstoffe, die für die Behandlung zugelassen sind, bewertet und nach den Kategorien „Standard“, „Reserve“ oder „nachrangig“ eingestuft. Diese mindestens jährlich aktualisierte Evidenzbewertung erfolgt auf Basis (KBV 2021):

- relevanter Leitlinien (nationale Versorgungsleitlinien bzw. aktuelle S3-Leitlinien, sofern vorhanden),
- der Publikation „Arzneiverordnungen“ sowie der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ),

- der Therapiehinweise, der Beschlüssen zur frühen Nutzenbewertung und, zu Disease-Management-Programmen (DMP),
- der Abschlussberichte des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
- von Cochrane Reviews,
- der Publikation „WirkstoffAktuell“ der Kassenärztlichen Bundesvereinigung

sowie ergänzend

- der Bewertungen der atd-Arzneimitteldatenbank des arznei-telegramm®

und unter Berücksichtigung

- der Regelungen der AM-RL, der PRISCUS-Liste und der Rote-Hand-Briefe.

Insbesondere den Beschlüssen des G-BA sowie der AM-RL und ihren Anlagen kommt dabei ein hoher Stellenwert zu, da diese für die Verordnenden verbindlich sind. Wirkstoffe, die eine gute Evidenzlage haben und für den überwiegenden Anteil der Patientinnen und Patienten zur Behandlung der jeweiligen Indikation in Frage kommen, werden als „Standard“ eingruppiert. Die Kategorie „Reservewirkstoff“ bezieht sich auf den Einsatz bei „relevanten“ Patientengruppen, für die eine Behandlung mit den Standardwirkstoffen, z. B. aufgrund einer Unverträglichkeit des Standardwirkstoffes, nicht in Frage kommt oder bei denen für bestimmte Patientengruppen ein Vorteil im Sinne eines Zusatznutzens nachgewiesen ist.

Der Kategorie „nachrangig einzusetzende Wirkstoffe“ sind die übrigen für die jeweilige Indikation zugelassenen Wirkstoffe zugeordnet, die nicht unter die Definition „Standard“ oder „Reserve“ fallen. Hierunter können auch Wirkstoffe subsumiert sein, die in bestimmten Behandlungskonstellationen Vorteile haben und dann auch eingesetzt werden können, die aber in der Gesamtschau aufgrund der Evidenzlage als „nachrangig zu verordnen“ einzustufen sind. Ziel ist es, dass die Verordnenden den überwiegenden Anteil der Verordnungen entsprechend der Empfehlungen aus dem Medikationskatalog vornehmen. Die freie Thera-

pieentscheidung im Einzelfall soll weiterhin möglich sein.

Diese Vorgehensweise – im Sinne einer Therapiekaskade – wird am Beispiel der Therapie von Fettstoffwechselstörungen nachfolgend kurz skizziert (KBV 2021):

- Für die Sekundär- und Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse sind Statine – und hier insbesondere diejenigen Wirkstoffe, die in klinischen Endpunktstudien eine morbiditäts- und mortalitätssenkende Wirkung nachgewiesen haben – Mittel der Wahl. Simvastatin und Pravastatin sind daher als Standard sowie Atorvastatin als Reserve-Wirkstoff kategorisiert.
- Ezetimib wird aufgrund der Bewertungen in evidenzbasierten Leitlinien, des DMP KHK (Koronare Herzkrankheit) und im Zusammenhang mit den Aussagen zur zVT in der frühen Nutzenbewertung zu den PCSK9-Inhibitoren sowie des Rapid Reports des IQWiG als Reservewirkstoff (insbesondere für den Einsatz bei stark erhöhten Lipidwerten, Kontraindikationen für Statine, einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko und nicht erreichbaren LDL-Zielwerten mit nur einem Statin) eingestuft.
- Die neuen und hochpreisigen PCSK-9-Hemmer sind aufgrund der Leitlinienempfehlungen, der Beschlüsse des G-BA zur frühen Nutzenbewertung und der Verordnungseinschränkung in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie als Wirkstoffe eingestuft, die nachrangig zu verordnen und besonderen Therapiesituationen vorbehalten sind.

Die für die Verordnung verwendete Praxissoftware enthält auch die in regionalen Arzneimittelvereinbarungen nach § 84 Abs. 1 SGB V festgelegten Versorgungs- und Wirtschaftlichkeitsziele wie beispielsweise einen Hinweis auf den KBV-Medikationskatalog und damit die Information, ob es sich bei einem ausgewählten Wirkstoff um einen Standard-, Reserve- oder nachrangig zu verordnenden Wirkstoff handelt.

13.2.3 Erweiterung des Informationsangebots durch das Arzneimittelinformationssystem

Mit dem Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz und der nachfolgenden elektronischen Arzneimittelinformationen-Verordnung (EAMIV) wurde die Verordnungssoftware um die Beschlüsse des G-BA zur frühen Nutzenbewertung erweitert. Die Ärzteschaft hatte sich frühzeitig zu diesem Arzneimittel-Informationssystem (AIS) positioniert und definierte Sinn und Zweck des AIS grundsätzlich als Unterstützung für Vertragsärztinnen und Vertragsärzte bei der Auswahl eines Arzneimittels im Rahmen ihrer Therapieentscheidung. Sie mahnte jedoch an, dass aus „Information“ keine „kassengesteuerte Verordnungskontrolle“ werden darf, die zu Verordnungseinschränkungen und einer Regressbedrohung für Verordnende führt (Steiner 2018). Dies wiederum setzt voraus, dass den Verordnenden die Inhalte der Beschlüsse des G-BA in praxistauglicher Form und ohne bürokratischen Mehraufwand zur Verfügung stehen. Hierfür hatte sich die KBV in den Vorbereitungen zur Umsetzung der Mindestanforderungen der EAMIV eingesetzt. Handlungsleitend war deshalb auch, keine unverhältnismäßige Informationsflut während des Verordnungsprozesses im Alltag zu erzeugen.

Seit Oktober 2020 können diese Informationen nun am Praxisrechner abgerufen werden, beispielsweise ob entweder eine frühe Nutzenbewertung zu einem bestimmten Arzneimittel oder ein Zusatznutzen im Vergleich zum bisherigen Standard vorliegen. Wichtig dabei ist, dass die Informationen auf die Verordnungssituation bezogen passgenau abgebildet sind, d. h., dass – sofern bei einem Patienten ein ICD-10-Code hinterlegt ist – nur derjenige Beschluss angezeigt wird, der zu

diesem Anwendungsgebiet des Arzneimittels passt. Gerade in der Onkologie bei mehreren zugelassenen Tumorentitäten, z. B. Nierenzellkarzinom, Lungenkarzinom, Melanom etc., ist dies sinnvoll. Außerdem sollen die zentralen Informationen (Anwendungsgebiet des Arzneimittels, Patientengruppen, Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, graphische Darstellung der klinischen Endpunkte sowie Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung) auf einen Blick erkennbar sein. Weitere Details stehen auf nachgelagerten Informationsebenen zur Verfügung.

Für die Kommunikation des AMNOG-Verfahrens, das für einen qualitätsgesicherten, frühzeitigen Zugang zu neuen Arzneimitteltherapien für Ärztinnen und Ärzte sowie Patientinnen und Patienten gleichermaßen – und dies auch im Vergleich zu anderen europäischen Ländern – sorgt, ist somit die Basis geschaffen. Wichtig ist und bleibt jedoch, dass die Limitationen (wie die Übertragbarkeit der Ergebnisse in den Versorgungsalltag aufgrund einer in Zulassungsstudien selektierten Patientenpopulation, die Bildung von möglicherweise zu kleinen oder für den Versorgungsalltag wenig relevanten Subgruppen, fehlende Studiendaten bei der Beurteilung des Zusatznutzens oder der wie oben beschrieben nicht adäquat berücksichtigte Wechsel eines Therapiestandards) von Verordnenden berücksichtigt werden können sowie von Kostenträgern akzeptiert werden.

Zusammenfassend erscheinen evidenzbasierte und aktuelle Leitlinien aufgrund der Abbildung des therapeutischen Gesamtkontextes und der Berücksichtigung der Versorgungspraxis als eine sinnvolle Ergänzung zu den Informationen des AIS. Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung wiederum sind für die Kategorisierung der Wirkstoffe im KBV-Medikationskatalog von besonderer Relevanz.

13.3 Erwartungen an die Weiterentwicklung der frühen Nutzenbewertung

Die frühe Nutzenbewertung erfolgt in erster Linie mit dem Ziel, einen angemessenen Preis eines neuen Arzneimittels festzulegen. Darüber hinaus sollen Ärztinnen und Ärzte mit dem AIS besser über die Beschlüsse des G-BA informiert werden, damit diese zielgerichtet in der Versorgung umgesetzt werden. In einer Reihe von Punkten hat sich die frühe Nutzenbewertung nach den Erfahrungen, die mittlerweile seit zehn Jahren mit den AMNOG-Bewertungen gemacht wurden, aus Sicht der Ärzteschaft in positivem Sinne weiterentwickelt. Beispiele hierfür werden nachfolgend genannt, zugleich wird aufgezeigt, dass weiterhin Reformbedarf besteht.

13.3.1 Anerkennung der Patientenrelevanz von Studienendpunkten

Besonders bei Krebserkrankungen, mit langem medianem Überleben oder in frühen Krankheitsstadien ist es schwierig, in einem für das AMNOG-Verfahren realistischen Zeitrahmen ausreichend Daten für den klinischen Endpunkt Gesamtüberleben zu generieren. Charakteristische Beispiele hierfür sind die chronisch-lymphatische Leukämie (CLL) oder das Hormonrezeptor-positive Mamma-Karzinom, bei denen Todesfälle häufig erst nach vielen Jahren oder Jahrzehnten auftreten können. Auch aus diesem Grund wird in onkologischen Studien oft das Fortschreiten (Progress) oder das Wiederauftreten (Rezidiv) der Erkrankung, z. B. progressionsfreies oder rezidivfreies Überleben (PFS bzw. RFS), als primärer Endpunkt gewählt. Auch die Zulassungen durch die europäische Zulassungsbehörde EMA basieren meist auf diesen Endpunkten. Der G-BA hatte RFS zunächst nicht zur Bewertung herangezogen. Auf die unter-

schiedlichen Auffassungen zur Relevanz des Endpunktes wurde jedoch hingewiesen. Mittlerweile ist der G-BA – auch aufgrund der Positionierung der Ärzteschaft in dieser Fragestellung – zu der Auffassung gelangt, dass Rezidive bzw. rezidivfreies Überleben bei einem auf Heilung ausgerichteten, d. h. kurativen Therapieansatz in der Onkologie als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt wird. Denn das Wiederauftreten der Krebserkrankung kann lebensbedrohend sein und zeigt, dass der kurative Therapieansatz bei einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung nicht erfolgreich war.

Die Patientenrelevanz von lediglich per Bildgebung oder als Laborwert erhobenen Endpunkten wird bisher vom G-BA analog zum methodischen Vorgehen des IQWiG nicht bzw. nicht per se anerkannt. Gefordert wird vielmehr ein Nachweis, dass diese Befunde symptomatisch oder *patient-reported outcomes* (PRO) sind. Dies ist jedoch aus ärztlich klinischer Sicht für bestimmte Therapiesituationen teilweise zu kurz gegriffen. Hierzu findet eine fachlich-methodische Diskussion im G-BA statt, bei der sich die Ärzteschaft für eine differenzierte Berücksichtigung vor dem Hintergrund der unterschiedlichen klinischen Relevanz von bildgebend erhobenen Befunden und Laborwerten einsetzt.

13.3.2 Benennung von Komparatoren

In den ersten Jahren des AMNOG-Verfahrens wurden Wirkstoffe, die außerhalb ihres zugelassenen Anwendungsgebiets (Off-Label) eingesetzt wurden, regelhaft nicht als zVT benannt. Diese Vorgehensweise wurde unabhängig davon gewählt, ob für den Off-Label-Einsatz eines Wirkstoffes Evidenz vorlag, der Wirkstoff in Leitlinien empfohlen wurde sowie von seiner Rolle in der Versorgungspraxis. Der Vorrang der Zulassung galt zunächst uneingeschränkt. Allerdings wurden in bereits Jahre zurückliegenden Zulassungsverfah-

ren meist ein breites Anwendungsgebiet zugelassen (z. B. Mammakarzinom), neuere Zulassungen werden dagegen in der Regel analog zur in den pivotalen Studien untersuchten Population oft sehr begrenzt erteilt. Dies führte häufig zur Benennung von breit zugelassenen Wirkstoffen als zVT, obwohl diese ggf. gar nicht in der nunmehr relevanten und sehr spezifischen Patientengruppe untersucht wurden. Der dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entsprechende und in der Versorgung eingesetzte Therapiestandard konnte dagegen oft nicht als zVT benannt werden, da eine Zulassung für genau diese Therapiesituation fehlte. Gab es gar keine zugelassenen Wirkstoffe, wurde teilweise best supportive care (BSC) als alleinige zVT benannt, obwohl zielgerichtete Therapien sowohl empfohlen als auch in der Versorgung eingesetzt wurden. Da jedoch der Off-Label Use in manchen Indikationsgebieten, insbesondere in der Onkologie, der Pädiatrie, der Neurologie und bei sehr seltenen Erkrankungen eher die Regel als die Ausnahme darstellte, haben vor allem die Ärzteschaft sowie die Patientenvertretung mit Unterstützung von medizinischen Fachgesellschaften sich immer wieder dafür eingesetzt, Wirkstoffe auch dann als Komparatoren anzuerkennen, wenn sie in den zur frühen Nutzenbewertung herangezogenen Studien außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes zum Einsatz kamen oder diese Wirkstoffe bereits in den Beratungsverfahren zur frühen Nutzenbewertung als geeignete Komparatoren zu benennen. Seit geraumer Zeit findet diese Vorgehensweise nun zunehmend Anwendung. Es ist jedoch sachgerecht, dass damit nicht die Anerkennung der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV durch den G-BA erfolgt und auf die Diskrepanz zwischen Zulassung und Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis, Leitlinienempfehlungen sowie Versorgungspraxis hingewiesen wird.

13.3.3 Umgang mit Subgruppen

Durch die Bildung zum Teil sehr kleiner Subgruppen bei der Festlegung der zVT durch den G-BA kann es Probleme geben, die für eine Auswertung der Daten ausreichende statistische Power zu erreichen. Da die Studien anders konzipiert waren, ist hierfür die Fallzahl zu klein. Die Subgruppen generieren sich oft aus dem Zulassungsstatus der Komparatoren oder auch aus unterschiedlichen prognostischen und prädiktiven Faktoren.

Die Existenz zahlreicher Subgruppen mit unterschiedlichen Zusatznutzenkategorien kann auch zu fehlender Akzeptanz bei der Verordnungsentscheidung führen. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn sich die Subgruppen nicht nach den für die Praxis relevanten Kategorien, sondern an den Zulassungen der jeweiligen zVT orientieren. Zudem kann eine nach vielen Subgruppen aufgeteilte Bewertung für Vertragsärztinnen und Vertragsärzte mitunter schwer nachvollziehbar sein und damit eine Hürde für die Umsetzung der AMNOG-Beschlüsse in der Versorgung darstellen.

Unter bestimmten methodischen Voraussetzungen können jedoch insbesondere die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (*overall survival*) aus der gesamten Studienpopulation auf der Grundlage ähnlicher Effekte datenbasiert für eine kleine Subgruppe herangezogen werden, wie dies beispielsweise beim Beschluss des G-BA zu Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant beim HR+, HER-Mammakarzinom vom 20. August 2020 der Fall war (G-BA 2020b). Zu solchen Fragestellungen hatte auch das IQWiG eine methodische Ausarbeitung vorgelegt, nach der es unter der Voraussetzung ähnlicher Effekte in den Subgruppen möglich sein kann, Effekte der Gesamtpopulation für Teilpopulationen heranzuziehen (IQWiG 2018).

13.4 Fazit

Die Bewertung des Zusatznutzens beeinflusst das Ordnungsverhalten. Da sie jedoch zu einem bestimmten Zeitpunkt erfolgt und damit eine Momentaufnahme darstellt, ist sie immer auch im Gesamtkontext zu betrachten. Gerade in Indikationen mit raschem Therapiefortschritt kann sich der Behandlungsstandard schnell ändern. Die Bewertungen haben aber grundsätzlich weiterhin Bestand. Die erneute Bewertung zu einem späteren Zeitpunkt ist eine Möglichkeit, aktuellere Daten und ein differenzierteres Ergebnis zum Zusatznutzen zu erhalten, was sich wiederum auf das Ordnungsverhalten auswirken kann. In Anwendungsgebieten mit nur wenigen Patientinnen und Patienten kann der G-BA zum Teil keinen Zusatznutzen für Arzneimittel aussprechen, da die Datenlage eine evidenzbasierte Aussage nicht zulässt. Dennoch kann die medikamentöse Behandlung in einem solchen Fall eine relevante Therapieoption darstellen. Anhand von Ordnungsdaten kann gezeigt werden, dass die Vertragsärztinnen und -ärzte diese differenzierte Betrachtung des Zusatznutzens bei ihren Ordnungsentscheidungen nachvollziehen. Weitere Informationsquellen wie Leitlinien und Instrumente der Ordnungssteuerung stehen ebenso für Ordnungsentscheidungen zur Verfügung. Eine Beurteilung des Einflusses des AIS allerdings ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht möglich. Methodisch-fachliche und versorgungspraktische Diskussionen haben dazu geführt, dass sich das Verfahren der frühen Nutzenbewertung seit seiner Einführung im Jahr 2011 weiterentwickelt hat.

Literatur

- AWMF (2021) Leitlinien. <https://www.awmf.org/leitlinien.html>. Zugegriffen: 27. Mai 2021
- AkdÄ (2021) Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Behandlung mit Biosimilars S 2. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Biosimilars-KF.pdf>. Zugegriffen: 27. Mai 2021
- äzq (2021) Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes. Teilpublikation der Langfassung S 31. <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes>. Zugegriffen: 27. Mai 2021
- Field M, Lohr KN (1992) Guidelines for clinical practice: from development to use. National Academy Press, Washington, DC
- G-BA (2013) 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 – Dapagliflozin. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1730/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_BAnz.pdf. Zugegriffen: 27. Mai 2021
- G-BA (2015) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage e XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/150/#beschluesse>. Zugegriffen: 27. Mai 2021
- G-BA (2016) 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 – Empagliflozin. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf. Zugegriffen: 27. Mai 2021
- G-BA (2017a) 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 – Sofosbuvir/Velpatasvir. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/251/#beschluesse>. Zugegriffen: 27. Mai 2021
- G-BA (2017b) 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 – Crizotinib. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/262/#beschluesse>. Zugegriffen: 27. Mai 2021
- 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 – Glecaprevir/Pibrentasvir. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/303/#beschluesse>. Zugegriffen: 27. Mai 2021

- G-BA (2019a) 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 – Dapagliflozin. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4088/2919-12-19_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-461_BAnz.pdf. Zugegriffen: 27. Mai 2021
- G-BA (2019b) 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 – Erenumab. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/411/#beschluesse>. Zugegriffen: 27. Mai 2021
- G-BA (2019c) 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 – Galcenezumab. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/450/#beschluesse>. Zugegriffen: 27. Mai 2021
- G-BA (2019d) 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 – Fremanezumab. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/462/#beschluss>. Zugegriffen: 27. Mai 2021
- G-BA (2020a) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): § 40a (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4430/2020-08-20_AM-RL-Austausch-bio-Arzneimittel_BAnz.pdf. Zugegriffen: 27. Mai 2021
- G-BA (2020b) Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)). Beschluss vom 20.08.2020. <https://www.g-ba.de/beschluesse/4428/>. Zugegriffen: 27. Mai 2021
- G-BA (2021) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Filgotinib (Rheumatoide Arthritis) S 14–20. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4787/2021-04-15_AM-RL-XII_Filgotinib_D-590.pdf. Zugegriffen: 27. Mai 2021
- Griesinger et al (2019) Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@guideline/html/index.html>. Zugegriffen: 27. Mai 2021
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2018) Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen [GA 18-01]; Letzte Aktualisierung 18.07.2018. <https://www.iqwig.de/projekte/ga18-01.html>. Zugegriffen: 27. Mai 2021
- KBV (2015) Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V – Arzneimittel – für das Jahr 2016. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/172841/Rahmenvorgaben-nach-84-Abs-7-SGB-V-Arzneimittel-fuer-das-Jahr-2016-vereinbart-zwischen-dem-Spitzenverband-Buender-Krankenkassen->. Zugegriffen: 27. Mai 2021
- KBV (2021) Medikationskatalog 2021. <https://www.kbv.de/html/medikationskatalog.php>. Zugegriffen: 27. Mai 2021
- KBV und GKV-Spitzenverband (2015) Rahmenvorgaben nach § 106b Abs. 2 SGB V für die Wirtschaftlichkeitsprüfung ärztlich verordneter Leistungen vom 30. November 2015. <https://www.kbv.de/html/2756.php>. Zugegriffen: 14. Mai 2021
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2018) Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL S 247. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>. Zugegriffen: 27. Mai 2021
- Rosien U, Frederking D, Grandt D (2017) Chronische Hepatitis C: Umwälzungen in der Therapie durch direkt antiviral wirkende Substanzen. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201702/070h/index.php>. Zugegriffen: 27. Mai 2021 (Arzneiverordnung in der Praxis Band 44 Heft 2)
- Sarazin C, Zimmermann T, Berg T et al (2020) S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion“. Addendum. AWMF-Register-No.: 021/012. <https://www.dgvs.de/wissen/leitlinien/leitlinien-dgvs/hepatitis-c/>. Zugegriffen: 27. Mai 2021
- Schwabe U, Ludwig W (2020) Arzneiverordnungen 2019 im Überblick. In: Schwabe U, Ludwig W (Hrsg) Arzneiverordnungsreport 2020. Springer, Berlin, S 14
- Steiner S (2018) Stand der AIS-Vorbereitungen aus Sicht der Vertragsärzteschaft. Schriftenreihe Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung – Arztinformation via Software: Orientierung oder Steuerung? Heft 7, Juni 2018. Springer, Berlin
- Van Dulmen SA, Maas M, Staal JB et al (2014) Effectiveness of peer assessment for implementing a Dutch physical therapy low back pain guideline: a cluster randomized controlled trial. *Phys Ther* 94:1396–1409
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al (2018) Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 380(4):347–357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>

Wörmann B (2018) Welche Informationen braucht der Arzt für seine Therapieentscheidungen? Schriftenreihe Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung – Arztinformation via Software: Orientierung oder Steuerung? Heft 7, Juni 2018. Springer, Berlin

Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al (2015) Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 373(22):2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Kapitel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.





Hochpreisige Arzneimittel: Mehr Perspektive als Herausforderung – Anmerkungen zu Preisen, Gewinnen und Fortschritten in der Arzneimitteltherapie

Han Steutel

Inhaltsverzeichnis

- 14.1 Das Innovationsmodell der pharmazeutischen Industrie – 210
- 14.2 Preise – wie „sollen“ sie gebildet werden? – 212
- 14.3 Gewinne – zu hoch, zu niedrig, wozu überhaupt? – 213
- 14.4 Können wir uns den therapeutischen Fortschritt leisten? – 215
- 14.5 Fazit: Das Innovationsmodell funktioniert – 219
- Literatur – 220

■ ■ Zusammenfassung

Das Innovationsmodell der pharmazeutischen Industrie ist ein Kreislaufmodell. Die Umsätze von heute finanzieren den Fortschritt von morgen.

Arzneimittelpreise können nicht nach Kriterien der Fairness und Gerechtigkeit beurteilt werden. Sie sollten nicht auf Basis von Entwicklungs-, Produktions- und Vertriebskosten bemessen werden. Vielmehr sollten Preise den Wert von Arzneimitteln widerspiegeln, um gesellschaftlich optimale Innovationsanreize setzen zu können.

Bei der Wahl geeigneter adjustierter Maßgrößen für den Gewinn ergibt sich im Branchendurchschnitt eine dem Risiko angemessene Verzinsung des eingesetzten Kapitals auch im Vergleich zu anderen Branchen.

Arzneimittel haben einen großen Beitrag geleistet, unsere Lebenserwartung zu erhöhen und unsere Lebensqualität zu verbessern. Bei Arzneimitteln handelt es sich daher um Investitionsgüter, die eine höhere wirtschaftliche Produktivität, Einsparungen von Kosten in anderen Bereichen (z. B. Krankenhaus- und Pflegekosten) und vor allem ein längeres und besseres Leben für uns alle ermöglichen. Bei Reformen sollten Arzneimittel deshalb auch als Investitionsgüter behandelt werden.

ternehmen handelt. Nicht richtig ist es jedoch, dass sie ihr Geld mit dem Leid der Menschen verdient. Vielmehr verdienen Pharma-Unternehmen ihr Geld damit, dass sie das Leid der Patientinnen und Patienten und ihrer Angehörigen lindern – und dies ist etwas moralisch außerordentlich Erwünschtes (Pies 2020).

Erklärungsbedürftig ist also nicht, womit die Pharma-Industrie ihr Geschäft betreibt, sondern wie ihr Innovationsmodell funktioniert. Dieses ist ein Kreislaufmodell und lässt sich wie folgt vereinfacht darstellen:

Wissenschaft und Patentschutz: Auf der Basis des aktuellen Stands der wissenschaftlichen Erkenntnis investieren pharmazeutische Unternehmen in die Entwicklung neuer Arzneimittel. Um dies tun zu können, brauchen privatwirtschaftliche Unternehmen einen **Schutz ihres geistigen Eigentums** durch Patente, Unterlagenschutz oder Marktexklusivitätsrechte. Denn ohne diese Schutzrechte könnten gewinnorientierte Unternehmen nicht in die Arzneimittelforschung investieren, da Arzneimittelinnovationen i. d. R. leicht imitiert werden können. Im generischen Wettbewerb würden sich innerhalb kurzer Zeit so niedrige Preise ergeben, dass die Amortisation der Fixkosten der privatwirtschaftlichen Forschung und Entwicklung (F & E) und die Honorierung der unternehmerischen Risiken nicht möglich wären (Jäcker 2019). Der notwendige Schutz des geistigen Eigentums führt unvermeidlich zu monopolistischen oder zumindest oligopolistischen Märkten mit Preisen, die höher liegen als in klassischen Wettbewerbsmärkten (Schlander et al. 2013). Allerdings sind diese jederzeit durch neue Präparate im therapeutischen Wettbewerb bestreitbar. Der Zeitraum, in dem ein patentgeschütztes Präparat ohne jegliche therapeutische Konkurrenz in einer Indikation vermarktet werden kann, hat im Zeitverlauf stark abgenommen (DiMasi und Faden 2011).

Verwendung der Einnahmen: Beim Verkauf ihrer Produkte erzielen die Unternehmen Umsätze. Mit diesen werden sowohl die laufenden Kosten als auch die laufende F & E neuer Medikamente finanziert. Die permanen-

14.1 Das Innovationsmodell der pharmazeutischen Industrie

Der Blick der Öffentlichkeit auf die pharmazeutische Industrie ist häufig von Skepsis geprägt. Einerseits wünscht sich die Gesellschaft therapeutischen Fortschritt. Dieser Wunsch war vielleicht noch nie so ausgeprägt wie in der Corona-Pandemie. Andererseits wird es oft als unmoralisch angesehen oder zumindest mit Misstrauen betrachtet, dass Unternehmen mit dem Leid der Menschen Geld verdienen. Aber diese Sichtweise basiert auf einem Missverständnis. Richtig ist, dass es sich bei der Pharma-Industrie um privatwirtschaftlich organisierte, gewinnorientierte Un-

te F & E neuer Medikamente ist notwendig, weil die Schutzrechte befristet sind und nach Ablauf der Befristung die Anbieter von Generika oder Biosimilars durch Preiswettbewerb Marktanteile gewinnen und dadurch Umsätze und Deckungsspannen erodieren, die die Anbieter der Originalpräparate bisher erzielen konnten. Der Generikawettbewerb sorgt dafür, dass Fortschritte in der Arzneimitteltherapie der Gesellschaft in Zukunft dauerhaft zu einem Bruchteil der Kosten zur Verfügung stehen (Cassel und Ulrich 2015, 2020).

Die Besonderheiten des Geschäftsmodells: F & E-Entscheidungen in der pharmazeutischen Industrie sind dadurch geprägt, dass die Entwicklung von Arzneimitteln **lang**, **risikoreich** und **teuer** ist. Das Besondere ist hier, dass diese drei Eigenschaften gleichzeitig auftreten. Die nachfolgend präsentierten Zahlen weichen von Quelle zu Quelle etwas ab und ändern sich auch im Zeitverlauf. Die Abweichungen sind aber so geringfügig, dass sie die Grundaussagen nicht tangieren:

- **Lang:** Die durchschnittliche Zeit von der Synthese bis zur ersten Erprobung am Menschen (Prälinik) beträgt etwa 2,5 Jahre (DiMasi et al. 2016). Die klinische Entwicklung eines Arzneimittels dauert im Durchschnitt rund acht Jahre. Hinzuzurechnen ist noch die Zeit für F & E vor der ersten Synthese eines Wirkstoffs. Damit liegt die gesamte Entwicklung eines Arzneimittels durchschnittlich bei etwa zwölf bis dreizehn Jahren (efpia 2021).
- **Risikoreich:** Von 100 Präparaten, die in die klinische Forschung gelangen, erreichen nach jüngsten Daten nur rund sieben eine arzneimittelrechtliche Zulassung (Dowden und Munro 2019) und nur circa drei von zehn zugelassenen Produkten spielen ihre F & E-Kosten ein (DiMasi und Grabowski 2012). Das bedeutet, dass von 100 Produkten, die klinisch erforscht wurden, nur rund zwei bis drei die von ihnen verursachten F & E-Kosten decken können. Da sich die öffentliche Aufmerksamkeit aber meist auf erfolgreiche Produkte fokussiert, führt das leicht zu einer ver-

zerrten Wahrnehmung der Branche. Hammerschmidt schätzt zudem, dass bei einer Gesamtkostenbetrachtung, die zusätzlich Vertriebs-, Marketing- und Produktionskosten berücksichtigt, nur rund 14 bis 26 % aller zugelassenen Präparate ihre vollen Kosten amortisieren können (Hammerschmidt 2017). Die hohen Marktrisiken zeigen sich auch in der Vielzahl von Marktaustritten, insbesondere in Form von Übernahmen (Mahlich und Yurtoglu 2011).

- **Teuer:** Die Kosten für die Entwicklung eines patentgeschützten Arzneimittels inklusive der Kosten aller Fehlschläge sowie der Zeit- bzw. Opportunitätskosten betragen im Durchschnitt circa 2,6 Mrd. US-\$ (rund 2,2 Mrd. €). Die F & E-Kosten sind seit den 1990er Jahren im Durchschnitt pro Jahr um circa 8,5 % gestiegen (DiMasi et al. 2016). Ein Produkt ist jedoch nur dann rentabel, wenn es alle von ihm verursachten Kosten im Lebenszyklus einspielt. Hammerschmidt schätzt, dass sich die Gesamtkosten eines Arzneimittels auf durchschnittlich 15,1 Mrd. US-\$ (rund 12,6 Mrd. €) im Produktlebenszyklus belaufen. Zudem weist er auf die steigenden Produktionskosten hin (Hammerschmidt 2017).

Die F & E-Entscheidung: Die Investitionsentscheidung für F & E in der Pharmabranche hängt wie bei allen Investitionen von der Gewinnerwartung ab, die sich wie folgt berechnen lässt: Der erwartete Umsatz (erwarteter erzielbarer Preis mal erwarteter Absatzmenge) abzüglich der erwarteten F & E-Kosten und weiterer erwarteter Kosten für Finanzierung, Produktion, Marketing und Vertrieb unter Berücksichtigung von Steuern ergeben den erwarteten Gewinn (DiMasi 2006).

Die Höhe des erwarteten Gewinns bestimmt den Anreiz, in F & E zu investieren. Die Investitionsrechnung erfolgt i. d. R. dadurch, dass der Wert der erwarteten zukünftigen Einzahlungen und Auszahlungen des Investitionsprojekts auf den Entscheidungszeitpunkt abgezinst werden. Daraus ergibt sich der Netto-

Wert des Projekts als Verzinsung auf das eingesetzte Kapital (NPV, englisch *Net Present Value*) (Myers und Shyam-Sunder 1996).

Ein rationaler Investor vergleicht nun die erwartete Verzinsung bzw. den NPV verschiedener Projekte und wählt, bei gegebenem Kapital und vergleichbarem Risiko, die Projekte mit den höchsten Werten aus. Zu erwarten ist, dass längerfristig der gewöhnlich mit Investitionen in Pharma-Forschung erzielbare NPV ungefähr den Kapitalkosten (COC, englisch *Cost of Capital*) der pharmazeutischen Industrie entspricht. Ferner ist zu erwarten, dass Spezialpräparate, beispielsweise in der Onkologie oder gegen seltene Erkrankungen, nur dann die Hürde der Investitionsrechnung nehmen, wenn die gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft ausreichend hoch ist. Auf die Höhe der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft schließt das pharmazeutische Unternehmen auf Basis beobachtbarer Erstattungsentscheidungen („Preis als Signal“).

Schafft es eines der Präparate, in die investiert wurde, bis zur Zulassung, generiert dieses Umsätze, die dann wiederum nach Abzug der Kosten und Gewinne zu Investitionen in neue Projekte genutzt werden können. Und so beginnt der **Investitionskreislauf** von neuem. Das ist das Innovationsmodell der pharmazeutischen Industrie.

geschützten Arzneimitteln muss der Anbieter jedoch die Nachfrage nach seinem Produkt, die latente Konkurrenz von Produktinnovationen sowie die Generikakonzurrenz nach Ende des Patentschutzes berücksichtigen. Darüber hinaus sind die Arzneimittelmärkte in den meisten Ländern – auch in Deutschland – hoch reguliert. Auch dies ist bei der Beurteilung der Preisbildung zu berücksichtigen.

— **Missverständnis 1: Preise sollen „fair“ oder „gerecht“ sein!** Dies ist ein Denkansatz, der an die mittelalterlichen theologischen Diskussionen über den gerechten Preis (*justum pretium*) erinnert. Dieses Konzept hat sich jedoch in der Wirtschaftshistorie weder als überzeugend noch als praktikabel herausgestellt. Es gelang nicht, ein allgemein anerkanntes Maß für den gerechten Preis zu finden. Deshalb wurde in der Spätscholastik der „gerechte Preis“ als der normale Wettbewerbspreis aufgefasst (Schlander et al. 2012).

Aus heutiger Sicht geht es in der wissenschaftlichen Debatte vielmehr um die Frage, ob und inwieweit Preise, die ihnen zugeordneten **gesellschaftlichen Funktionen** erfüllen können und welcher Ordnungsrahmen dazu erforderlich ist. Genau dies ist einer der Grundgedanken des Konzepts der Sozialen Marktwirtschaft (Feld 2021). Gerade im Innovationswettbewerb patentgeschützter Arzneimittel ist der Preis das wichtigste Investitionssignal für die pharmazeutischen Unternehmen zur Ausrichtung ihrer Forschungsaktivitäten.

— **Missverständnis 2: Preise sollen sich an Kosten ausrichten!** Hier werden zumeist die F & E-Kosten, aber auch die Produktionskosten sowie zum Teil die Marketing- und Vertriebskosten genannt (Uyl-de Groot und Löwenberg 2018). Ursprung dieses Missverständnisses ist das in der Volkswirtschaftslehre verwendete Modell der vollständigen Konkurrenz, das besagt, dass Preise, die den Grenzkosten entsprechen, wohlfahrtsoptimal sind. Plädiert damit nicht dieses Standardmodell der ökonomischen Theorie für „Kostenpreise“? Nein, denn es

14.2 Preise – wie „sollen“ sie gebildet werden?

Die öffentliche Diskussion um Arzneimittelpreise ist oft von starken Emotionen und einem moralischen Rigorismus geprägt. So war erst kürzlich in der öffentlichen Diskussion von „schamlosen“ (Enwaldt et al. 2021) bzw. „unseriösen“ Preisen die Rede (Grill und Mascolo 2021). Stattdessen, so eine oft geäußerte Vorstellung, sollten Preise fair oder gerecht sein. Als gerecht werden dabei Preise angesehen, die sich an der Höhe der Kosten – insbesondere der Kosten für F & E ausrichten (Uyl-de Groot und Löwenberg 2018). Selbst bei patent-

14.3 · Gewinne – zu hoch, zu niedrig, wozu überhaupt?

beruht auf extremen Annahmen, die in der Wirklichkeit auf keinem Markt gegeben und z. T. unerwünscht sind. Eine dieser in der Realität nicht gewünschten Annahmen ist das Fehlen von Innovation (Fritsch et al. 2007).

Im Gegensatz zur Modellwelt bilden jedoch Innovationen den Dreh- und Angelpunkt jeder wirtschaftlichen Entwicklung und genießen höchste Priorität. Das macht es notwendig, den Preisen eine gänzlich andere Funktion als die der reinen Kostendeckung beizumessen, nämlich **Anreize für innovatives Handeln** zu setzen: Sie werden gefordert und bezahlt, „um die Menschen zu veranlassen, etwas zu tun“ bzw. um „den Menschen zu sagen, was sie tun sollen“ (Hayek 1979).

F & E-Kosten haben daher bei der Preissetzung im Pharma-Geschäftsmodell insgesamt eine untergeordnete Bedeutung. Bei der vorgelagerten Investitionsentscheidung für F & E-Projekte spielen die erwarteten F & E-Kosten natürlich eine wichtige Rolle. Zudem bedarf es langfristig einer Amortisation aller Kosten und damit auch der zum Zeitpunkt der Preissetzungsentscheidung versunkenen F & E-Kosten¹ eines Unternehmens (Jäcker 2019).

In der wissenschaftlichen Literatur überwiegt deshalb heute die Auffassung, dass sich die Preise von innovativen patentgeschützten Arzneimitteln am **Prinzip des Value-based Pricing** (Danzon et al. 2013) ausrichten sollten. Die Höhe des Preises soll sich demnach am Zusatznutzen orientieren, da sie so am besten ihre Funktion, „den Menschen zu sagen, was sie tun sollen“ (Preise als Signal) nachkommen können. Der Ansatz der

wert- bzw. nutzenbasierten Preissetzung liegt auch dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) zugrunde (Cassel und Ulrich 2020).

Die **Erstattungshöhe**, vor allem in den großen Pharmamärkten wie USA, China, Japan und Deutschland², signalisiert den Firmen, ob sich die Investitionen in F & E betriebswirtschaftlich lohnen. Darum ist es wichtig, dass Erstattungsentscheidungen den ökonomischen Wert der Innovation widerspiegeln. Unterhalb des gesellschaftlichen Wertes festgesetzte Preise führen zu F & E-Investitionen, die aus der gesellschaftlichen Perspektive zu niedrig sind. Analog dazu würden zu hoch angesetzte Preise zu einem ineffizient hohen Niveau der F & E-Ausgaben führen (Vernon et al. 2009). Deshalb sollte bei ihrer Ermittlung – sei es explizit durch gesundheitsökonomische Evaluationen oder implizit durch die AMNOG-Preisverhandlungen – größte Sorgfalt walten. Insbesondere erscheint es wichtig, alle Wertkomponenten umfassend und korrekt zu erfassen (Schlander und Beck 2009; Hyry et al. 2014; Gutierrez et al. 2015; Lakdawalla et al. 2017; Philipson et al. 2017).

14.3 Gewinne – zu hoch, zu niedrig, wozu überhaupt?

Neben der Preissetzung wird immer wieder die Höhe der Gewinne pharmazeutischer Unternehmer kritisiert. Im 2020er Bericht des WiDO zum Arzneimittelmarkt der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) heißt es beispielsweise: „Schließlich bleibt der Arzneimittelmarkt einer der lukrativsten Märkte überhaupt: Mit einer durchschnittlichen EBIT-Marge [Earnings Before Interest and Taxes] [...] von 24,7 % sticht der Arzneimittelmarkt sogar die [...] IT-Branche aus [...]“ (Schröder et al. 2020). Im Arzneiverordnungs-Report 2019 werden diese EBIT-Margen wie folgt interpretiert „Die hohen Umsatzanteile

1 Versunkene Kosten (*Sunk Costs*) sind Kosten, die in der Vergangenheit angefallen sind und heute z. B. für Preissetzungsentscheidungen nicht mehr entscheidungsrelevant sind. Die Nicht-Berücksichtigung von versunkenen Kosten folgt unmittelbar aus der ökonomischen Theorie: „Eine der wichtigsten Lehren der Volkswirtschaftslehre besagt, dass man immer die Grenzkosten und den Grenznutzen aller Entscheidungen betrachten und frühere oder versunkene Kosten einfach ignorieren sollte.“ (Samuelson und Nordhaus 1998)

2 Z. B. durch die historischen Entscheidungen über die Erstattungsbeträge im AMNOG.

und EBIT-Margen der Hersteller zeigen, dass in spezifischen Bereichen der Arzneimittelversorgung Preise zu Lasten der öffentlichen Kostenträger gezahlt werden, die über die in anderen Branchen oder bei anderen Pharmaunternehmen üblichen Gewinnerwartungen hinausgehen und damit die Frage nach der gesellschaftlich angemessenen Kostendeckung aufwerfen.“ (Lohmüller et al. 2019).

■ ■ Die Rolle von Gewinnen in der Sozialen Marktwirtschaft

Das **Gewinnprinzip** ist konstitutiv für wettbewerblich organisierte marktwirtschaftliche Systeme, wie etwa dem der Sozialen Marktwirtschaft. Obwohl diese Systeme bei der Verringerung von Armut und der Schaffung von materiellem Wohlstand und Gesundheit äußerst erfolgreich waren (Deaton 2008; Acemoglu und Robinson 2012; Deaton 2013) und ausweislich ihrer Bewährung in der Coronapandemie immer noch sind, hat der Gewinn keinen guten Ruf. Marktwirtschaftliche Systeme und in ihnen agierende Unternehmen sind vielmehr häufig Ziel moralischer Apelle, die eine Verbannung, zumindest aber Begrenzung des Gewinnstrebens im Gesundheitswesen fordern.

Dabei stellt das Gewinnprinzip ein **gesellschaftliches Steuerungsmedium** dar, mit dem sich die Aktivitäten wirtschaftlicher Akteure politisch verlässlich lenken lassen. Da Unternehmen auf Gewinnanreize reagieren, können durch deren Gestaltung politische, gesellschaftliche und eben auch moralische Anliegen verlässlich erreicht werden. Wirtschaftsethiker messen daher dem Gewinnprinzip mitunter sogar einen eigenen moralischen Wert zu, wenn dieses durch geeignete Rahmenbedingungen so ausgerichtet wird, dass mit ihm gesamtgesellschaftliche Ziele erreicht werden können (Pies 2015). Gewinnstreben ist in der sozialen Marktwirtschaft zudem kein Selbstzweck, sondern ein Instrument (Homann und Gruber 2014).

Gerade für den **technischen Fortschritt** hat das Gewinnprinzip eine herausragende Bedeutung. Die Aussicht auf besonders hohe

Gewinne im vorstoßenden (Innovations-)Wettbewerb gibt Unternehmen Anreize, in risikoreiche F & E neuer Produkte zu investieren (Fritsch et al. 2007).³ Diese Pioniergewinne rufen Wettbewerber auf den Plan, die mit ähnlichen Produkten in den Markt eintreten. Dies führt dazu, dass die Vorsprungsgewinne abschmelzen. Dieser Prozess wird auch als Renditenormalisierungsprozess bezeichnet (Grossekettler 1999). Ein Problem entstünde erst dann, wenn permanent Gewinne erzielt würden, die über einer risikoadjustierten Verzinsung des eingesetzten Kapitals liegen.

■ ■ Die Ermittlung von Gewinnen

Ob es in der pharmazeutischen Industrie dauerhafte Überrenditen gibt, hängt auch davon ab, wie der Gewinn gemessen wird. Zum Verständnis dessen, wie er gemessen werden sollte, reicht es aus, sich in die Lage eines rationalen Investors zu versetzen. Sowohl institutionelle als auch private Anlegerinnen und Anleger stellen sich die Frage, welchen Gewinn sie pro Jahr auf das eingesetzte Kapital erzielen können. Im englischen Sprachraum ist hierfür der Ausdruck **Return on Invested Capital (ROIC)** geläufig. Ist dieser Kapitalgewinn größer als die **Cost of Capital (COC)**, dann entsteht Überrendite. Die COC geben an, wie hoch die Finanzierungskosten wären, wenn sich Anleger das Kapital von der Bank besorgen würden. Sie entsprechen normalerweise den Renditen, die in ähnlich risikoreichen Investitionen erzielbar sind (Opportunitätskosten). Die COC steigen mit der Höhe des Investitionsrisikos.

Dementsprechend sind die oben erwähnten **EBIT-Margen** kein geeignetes Maß für den Gewinn, denn bei diesen Maßgrößen handelt es sich um Umsatz- und nicht, wie aus Anlegerperspektive notwendig, um Kapitalrenditen.

3 Der hier theoretisch hergeleitete positive Zusammenhang zwischen der Profitabilität von Pharmaunternehmen und der Höhe ihrer F & E-Investitionen ist empirisch vielfach belegt. Eine Übersicht über die wichtigsten Studien geben Eger und Mahlich (2014).

■ Die Adjustierung von Gewinnen

Aber mit der Auswahl der **Kapitalrendite** als Kriterium für die Gewinnermittlung ist noch nicht gewährleistet, dass diese auch richtig bemessen wird. Dies liegt daran, dass in forschungsintensiven Branchen die F & E-Investitionen in der Gewinn- und Verlustrechnung überwiegend als Aufwendungen ausgewiesen werden und nicht als Investitionen. Sie müssten deshalb in der Bilanz als (intangibles) **Vermögen** aufgenommen (aktiviert) werden. Wird dieses Vermögen zum Zweck der korrekten Ermittlung des Kapitalgewinns aktiviert, wirkt sich dies renditesenkend aus (Mahlich und Yurtoglu 2011).⁴

Nach der **Kapitalmarkttheorie** wäre nun zu erwarten, dass die Verzinsung auf das investierte Kapital (ROIC) in der pharmazeutischen Industrie leicht über den risikoangepassten Finanzierungskosten (COC) liegt. Im Innovationsprozess erzielen zwar die Innovatoren üblicherweise Vorsprungsgewinne⁵, die jedoch durch den nachstoßenden Innovationswettbewerb wieder in Richtung der Finanzierungskosten (COC) gedrückt werden.

Überrenditen werden erzielt, wenn in einer Branche nachhaltig Kapital-Renditen erwirtschaftet werden können, die höher sind, als es das Investitions-Risiko erwarten lässt. Eine Vielzahl von Studien zeigt, dass die Gewinne auf das eingesetzte und – wie oben beschrieben – um das intangible Vermögen ergänzte Kapital im Pharmasektor seit Jahrzehnten weitgehend dem Investitionsrisiko entsprechen. Auch der Vorsprung der Rentabilität im Vergleich zu anderen Branchen wird durch die Adjustierung fast vollständig ausgeglichen (Clarkson 1996; Scherer 1996, 2010; Mahlich und Yurtoglu 2011; DiMasi und Grabowski 2012; Berndt et al. 2015; Philipson 2015; Taylor et al. 2017).

Da es keine Überrenditen im Pharmasektor gibt, sind die Preise der pharmazeutischen Industrie jedenfalls nicht zu hoch, als dass Kostendämpfungsmaßnahmen keine negativen Wirkungen auf die F & E-Aktivitäten der Branche hätten. Ohne Überrenditen bedeutet Kostendämpfung immer, dass Projekte unter die Rentabilitätsschwelle rutschen (DiMasi 2006) und damit letztlich weniger Arzneimittel entwickelt und zugelassen werden.

14.4 Können wir uns den therapeutischen Fortschritt leisten?

Immer wieder ist zu hören, dass die Finanzierbarkeit des Gesundheitswesens durch steigende Ausgaben für hochpreisige patentgeschützte Arzneimittel – wie etwa 2014 durch die Einführung neuer Therapien gegen Hepatitis C – gefährdet sei. Seit neuestem werden insbesondere hochpreisige Spezialpräparate als Risiko für die Bezahlbarkeit thematisiert (Schwabe und Ludwig 2019, Schröder et al. 2020). Bislang hat sich dieses Menetekel nicht bewahrt (Cassel und Ulrich 2019).

4 Es kommt zu zwei gegenläufigen Effekten auf die Höhe der Kapitalrendite, die durch das Gewinn/Kapital-Verhältnis ermittelt wird: (1) Im Zähler erhöht sich der Gewinn, da die F & E-Investitionen nicht mehr als Kosten vom Gewinn abgezogen werden. Der Abzug der Abschreibungen der F & E-Investitionen der Vorjahre wird diesen Effekt vermindern, aber i. d. R. nicht völlig kompensieren. Dieser Effekt erhöht zunächst die Rendite. (2) Im Nenner erhöht sich durch die Aktivierung die Höhe des Kapitalstocks. Hierdurch sinkt die Rendite wieder.

Welcher dieser beiden gegenläufigen Effekte letztlich dominiert, hängt insbesondere vom Wachstum der F & E-Investitionen ab. Wenn die F & E-Ausgaben – wie im Pharmasektor – prozentual schneller steigen als die Gewinne, dann überwiegt der renditesenkende Effekt (Mahlich und Yurtoglu 2011).

5 Als Formel ausgedrückt gilt $ROIC > COC$.

■ Die Ausgabenentwicklung der letzten zehn Jahre

■ Abb. 14.1 zeigt, dass seit Einführung des AMNOG im Jahr 2011 der **Anteil der Arzneimittelausgaben** an den GKV-Gesamtausgaben nahezu konstant geblieben ist und seit Jahren bei rund 16 % liegt.⁶ Dabei ist zu bedenken, dass der Arzneimittelanteil an den GKV-Ausgaben zwar zum einen durch den pharmazeutischen Hersteller, zum anderen aber auch durch den Vertrieb des Arzneimittels verursacht wird: So erhält der pharmazeutische Unternehmer im Durchschnitt nur rund 62 % des Listenpreises eines verschriebenen Arzneimittels.⁷ Der Rest verteilt sich auf die Umsatzsteuer, die gesetzlichen Rabatte, die von den pharmazeutischen Unternehmen und den

Apotheken der GKV gewährt werden müssen, und die Vergütung für Apotheken und den Großhandel (Schröder et al. 2020). Daraus wiederum errechnet sich ein Kostenanteil der pharmazeutischen Unternehmen von nur rund 10 % an den GKV-Gesamtausgaben.

Betrachtet man die **Arzneimittelausgaben in den letzten zehn Jahren** im Vergleich zu den GKV-Leistungsbereichen Ärztliche Behandlung, Krankenhaus und anderen (Heilmittel, Krankengeld etc.), zeigt sich, dass Arzneimittel ein unterdurchschnittliches Wachstum aufwiesen. Die Einflussfaktoren sind vielfältig, waren in den letzten Jahren jedoch primär durch den Verbrauch bedingt (Häussler und Höer 2021).

Die im Arzneiverordnungs-Report immer wieder aufgestellte These, wonach **patentgeschützte Arzneimittel** „seit vielen Jahren Hauptursache der jährlich steigenden GKV-Arzneimittelausgaben“ seien (Schwabe und Ludwig 2016, 2017, 2018, 2019, 2020), hält einer empirischen Überprüfung nicht stand (■ Abb. 14.2⁸). Richtig ist, dass die Ausgaben für Onkologika, Orphan Drugs und weitere Spezialpräparate in den letzten Jahren überproportional im Vergleich zu den GKV-Gesamtausgaben und den GKV-Arzneimittelausgaben gestiegen sind. Solange jedoch in anderen Bereichen Einsparungen z. B. durch Ablauf von Patenten erzielt werden können, wie es seit 2005 der Fall ist, ist dies noch nicht einmal aus einer engen Kostenperspektive ein Problem, denn der Anteil der Arzneimittelausgaben an den GKV-Gesamtausgaben ist seit Jahren nahezu konstant. Insofern sind Steigerungsraten in diesen Bereichen Ausdruck eines normalen Strukturwandels. Während beispielsweise im Bereich von Herz-Kreislauf-Erkrankungen durch Arzneimittel große Erfolge erreicht werden konnten (Höer et al. 2016), verlagert sich die Forschung in andere Berei-

6 Im Jahr 2019 änderte sich die amtliche Statistik KJ1 des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG). Erstmals werden auch die Arznei- und Verbandmittel aus Krankenhausapotheken, die nach § 129a SGB V abgegeben wurden, in einem gesonderten Konto dargestellt (neues Konto 4310).

Krankenhaus-Arzneimittel wurden bis einschließlich 2018 zu einem großen Teil, aber nicht vollständig, über das Konto „Arznei- und Verbandmittel von Sonstigen“ (Konto 4360) ausgewiesen.

Die veränderte Datenbasis erschwert es, die Ausgabenveränderung von 2019 zu 2018 direkt zu vergleichen.

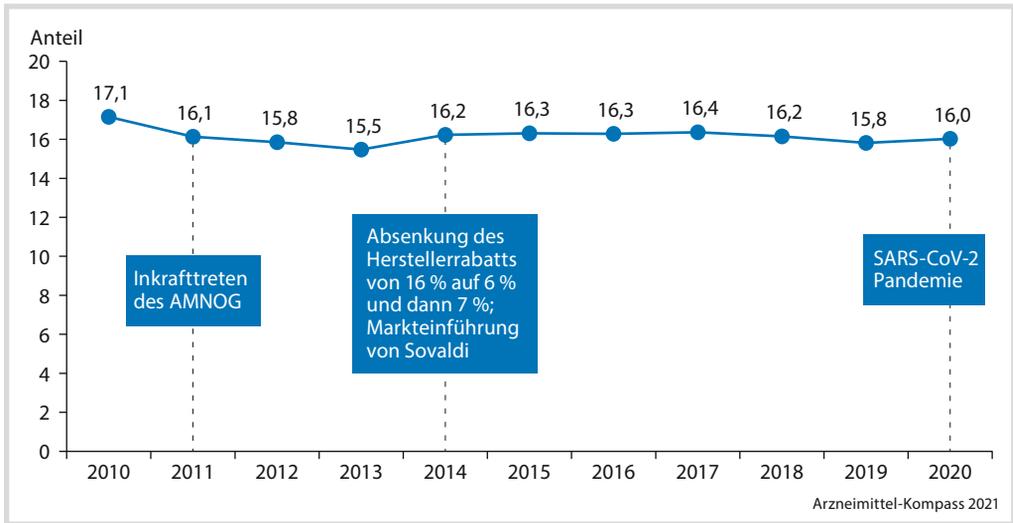
In der amtlichen Statistik werden mit dem neuen Konto für Arzneimittel aus Krankenhausapotheken erstmals auch Arzneimittelausgaben berücksichtigt, die vor 2019 unter anderen Konten summiert wurden. Daher führt ein Vergleich mit 2019 zu überhöhten Werten für das Kostenwachstum.

Rein rechnerisch ergab sich aus den Zahlenangaben des BMG in der Pressemitteilung zum Jahresergebnis 2019, dass die Arzneimittelausgaben um 5,4 % gestiegen sind. Im Text der BMG-Pressemitteilung ist jedoch von 5,6 % die Rede. Durch die Umstellung scheint das Ausgabenwachstum der Arzneimittelausgaben einmalig um 0,2 Prozentpunkte bzw. 3,7 % überschätzt worden zu sein.

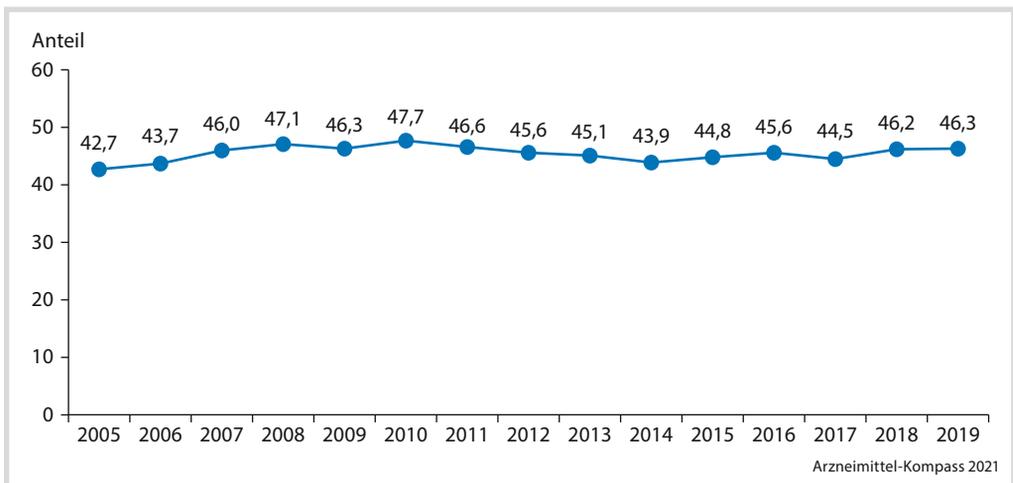
7 Dies ist ein konservativer Wert, da die Rabatte aus Selektivverträgen hier noch nicht berücksichtigt wurden. Im Jahr 2019 betrug die GKV-Rabattsumme aus Selektivverträgen 4,96 Mrd. € bzw. 10,9 % der GKV-Arzneimittelausgaben (Schröder et al. 2020). Das bedeutet, dass der pharmazeutische Unternehmer in der Praxis vom Listenpreis eines verschriebenen Arzneimittels im Durchschnitt sogar nur gut 50 % erhalten dürfte.

8 Aus nicht nachvollziehbaren Gründen variieren die Angaben von Ausgabe zu Ausgabe für zurückliegende Jahre. Seit 2016 wurden die Werte für patentgeschützte Arzneimittel zusätzlich unter Einbeziehung der Umsätze für Zubereitungen berechnet, für den GKV-Arzneimittelumsatz jedoch bereits seit 2012.

14.4 · Können wir uns den therapeutischen Fortschritt leisten?



■ **Abb. 14.1** Anteil der Arzneimittelausgaben an den GKV-Gesamtausgaben (Quelle: vfa nach BMG (KJ1, KV45), 2019 und 2020: IGES-Schätzung (Änderung in der amtlichen Statistik – siehe Fußnote 6))



■ **Abb. 14.2** Umsatzanteil patentgeschützter Arzneimittel (Quelle: Arzneiverordnungs-Report (verschiedene Jahrgänge))

che mit hohem therapeutischem Bedarf. Ferner spielen auch wissenschaftliche Fortschritte im Verständnis von Krankheiten (z. B. in der Onkologie) und besondere Incentivierungen (z. B. bei Orphan Drugs) eine Rolle. Diese Entwicklung ist als positiv anzusehen, da so bestehende therapeutische Lücken für schwere Erkrankungen geschlossen werden. Sie ist daher gesellschaftlich erwünscht und gewollt.

Die Zahlen zur Kostenentwicklung zeigen auch, dass Befürchtungen, hochpreisige Spezialarzneimittel könnten die **Bezahlbarkeit des Systems** gefährden, übertrieben erscheinen. Zwar ist es richtig, dass die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten (JTK) neuer Therapien im Zeitverlauf stark gestiegen sind. Genau so ist es aber zutreffend, dass die Verordnungsmengen patentgeschützter Arzneimittel

sinken. Hammerschmidt und auch Witte zeigen empirisch, dass es eine starke negative Korrelation zwischen den JTK nach Beendigung der AMNOG-Preisverhandlung in Deutschland und den Patientenzahlen, für die die Medikamente zugelassen sind, gibt (Hammerschmidt 2017; Witte 2021). Auch die im AMNOG möglichen Preis-Mengen-Vereinbarungen verhindern eine Überforderung der GKV.

■ ■ Nur Kosten? Vom Nutzen der pharmazeutischen Industrie

Wir leben heute länger und gesünder als je zuvor in der Menschheitsgeschichte. Der Wirtschaftsnobelpreisträger Angus Deaton hat diese Entwicklung der letzten 200 Jahre – ein historisch kurzer Zeitraum in der etwa 70.000 Jahre währenden Menschheitsgeschichte (Harari 2013) – als die große **Flucht der Menschheit aus Entbehrung und Tod** beschrieben (Deaton 2013). Zu Beginn des 19. Jahrhunderts gab es in keinem Land der Welt eine Lebenserwartung von mehr als 40 Jahren. Fast alle Menschen auf der Welt lebten in extremer Armut, medizinisches Wissen war sehr begrenzt. Die Vereinten Nationen schätzen die durchschnittliche Lebenserwartung für 2019 auf 72,6 Jahre – der globale Durchschnitt ist heute höher als in jedem einzelnen Land im Jahr 1950 (Roser et al. 2019).

Dies ist ein großartiger Erfolg. Dass **Arzneimittel und Impfstoffe** neben weiteren Faktoren wie etwa Ernährung und Hygiene einen wichtigen Anteil an dieser Entwicklung haben, ist bekannt und sicherlich unbestritten. Gerade führt die Corona-Pandemie uns allen wieder vor Augen, welche Bedeutung Arzneimittel und Impfstoffe für unsere persönliche Gesundheit, aber auch unser gesellschaftliches und wirtschaftliches Leben haben. Allerdings ist oft unklar, wie hoch der Anteil ist, den sie daran haben und ob Kosten und Wert in einem angemessenen Verhältnis stehen.

Verschiedene Analysen geben zunehmend einen Eindruck, wie wichtig Arzneimitteltherapien für die **Verlängerung des Lebens und die Erhöhung der Lebensqualität** sind. Aus

der inzwischen reichhaltigen Literatur sollen hier nur einige Analysen zu Wert und Kosteneffektivität von Arzneimitteln beispielhaft genannt werden:⁹

- Im Herbst letzten Jahres hat die **Europäische Kommission** ihre Arzneimittelstrategie für Europa vorgestellt. Darin hebt sie hervor, dass die Lebenserwartung in der EU seit 2002 um 3,3 Jahre gestiegen ist und dass neue Arzneimittel und Impfstoffe dazu erheblich beigetragen haben. Die Kommission würdigt danach Meilensteine der Arzneimittelforschung in den vergangenen 20 Jahren: „Biotechnologieprodukte ermöglichen die Behandlung zahlreicher chronischer Erkrankungen wie Diabetes und Anämie bei Patienten mit Nierenversagen. Seit 2014 steht eine neue Generation antiviraler Arzneimittel zur Behandlung chronischer Hepatitis C zur Verfügung. Mehrere weit verbreitete Impfstoffe schützen vor Hepatitis B [oder] dem Papillomavirus [...]. Personalisierte Therapien haben die Prognose von Patienten mit einigen Krebserkrankungen erheblich verbessert; [...]. Arzneimittel für neuartige Therapien wie Zell- und Gentherapeutika bereiten den Weg für neue vielversprechende Therapien. CAR-T-Zelltherapien zur Behandlung bestimmter Leukämiearten und ein Arzneimittel zur Behandlung transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, einer Blutkrankheit, wurden erst vor kurzem zugelassen.“ (Europäische Kommission 2020)
- **Lichtenberg** hat in einer Vielzahl von ökonomischen Analysen gezeigt, dass Arzneimittel einen großen Anteil an der Verlängerung des Lebens in den letzten Jahrzehnten hatten (Lichtenberg 2011, 2012, 2018, 2019). In seiner jüngsten Studie zeigt er auch, dass diese oft hochprei-

⁹ Auf weitere Studien zum Nutzen bzw. zur Kosteneffektivität von Arzneimitteln und Impfstoffen sei hier – ohne Anspruch auf Vollständigkeit – verwiesen (Cutler und McClellan 2001; Murphy und Topel 2006; Lakdawalla et al. 2010; Goldman und Philipson 2014; Chandra et al. 2015; Howard et al. 2016; Höer et al. 2016; Philipson 2016).

14.5 · Fazit: Das Innovationsmodell funktioniert

sigen Arzneimittel trotzdem kosteneffektiv sind. Seine Basisschätzung der Kosten pro gewonnenem Lebensjahr im Jahr 2014 durch Krebsmedikamente, die im Zeitraum 2000–2014 zugelassen wurden, beträgt 7.853 US-\$ (rund 6.500 €) (Lichtenberg 2020).

- Die Lebenserwartung in den USA stieg zwischen 1990 und 2015 um 3,3 Jahre. Eine aktuelle Studie um den renommierten Harvard-Ökonomen **Cutler** kommt zu dem Ergebnis, dass 44 % dieser erhöhten Lebenserwartung Verbesserungen im Bereich Public Health zuzuschreiben sind, 35 % sind Arzneimitteln und 13 % der sonstigen medizinischen Versorgung zuzurechnen (Buxbaum et al. 2020). Wenn allein die Verbesserung der Lebenserwartung durch die medizinische Versorgung i. e. S. betrachtet wird, so erklärt diese rund 48 % (13 % + 35 %) der erhöhten Lebenserwartung. D. h. 75 % der durch die verbesserte medizinische Versorgung i. e. S. erreichten Lebensverlängerung zwischen 1990 und 2015 sind Arzneimitteln zu verdanken.

Auch die Covid-Pandemie hat einmal mehr die **Leistungsfähigkeit des privatwirtschaftlichen Innovationsmodells** der pharmazeutischen Industrie eindrucksvoll belegt (Issing 2021). Wir sollten trotz aller Schwierigkeiten beim Start der Impfkampagne in Deutschland wie in anderen Ländern nicht vergessen, dass es in weniger als einem Jahr gelungen ist, mehrere gut verträgliche und wirksame Impfstoffe zu entwickeln, in schnell steigenden Mengen zu produzieren und zu verimpfen. Wenn die Prognosen der Hersteller zutreffen, werden wir genügend Impfstoff haben, um zumindest rein rechnerisch alle erwachsenen Menschen weltweit noch 2021 zu impfen (Sampat und Shadlen 2021; Unicef 2021).

Die Entwicklung der Corona-Impfstoffe hat insbesondere zwei Dinge aufgezeigt. Erstens sind die **Wege der Innovation selten linear**. So sind mRNA-Impfstoffe letztlich ein Spin-off aus der Krebsforschung (Kalle 2021). Und zweitens ist der **Wert von Gesundheit**

immens. So schätzt der Internationale Währungsfonds (IMF) die wirtschaftlichen Schäden der Pandemie auf 375 Mrd. US-\$ im Monat (IMF 2020). Der gesellschaftliche Nutzen durch die Vermeidung von Tod, Krankheit, Leid und Beschränkungen des sozialen Lebens ist hier noch gar nicht berücksichtigt (Cassel et al. 2020).

All dies zeigt, dass neben den Kosten für Arzneimittel und Impfstoffe auch deren Nutzen nicht aus den Augen verloren werden darf. Diese Erweiterung der Perspektive macht den Weg frei, in Arzneimitteln **Investitionsgüter** zu sehen. Eine solche Sichtweise führt weg von einer reduktionistischen Sichtweise von Nachhaltigkeit. Arzneimittel und die pharmazeutische Industrie sind eher Treiber von wirtschaftlichem Wachstum und gesellschaftlichem Fortschritt und weniger ein Kostenklotz am Bein der GKV.

14.5 Fazit: Das Innovationsmodell funktioniert

Dieser Beitrag hat gezeigt, dass **das Innovationsmodell** der pharmazeutischen Industrie ein Kreislaufmodell ist. Die Umsätze von heute finanzieren den Fortschritt von morgen, der dann nach Zulassung den Fortschritt von übermorgen finanziert.

Es ist wissenschaftlich unmöglich, **Arzneimittelpreise** nach Kriterien der Fairness und Gerechtigkeit zu beurteilen. Auch lassen sich Arzneimittelpreise nicht nach den Entwicklungs-, Produktions- und Vertriebskosten bemessen. Vielmehr sollten Preise den Wert von Arzneimitteln widerspiegeln, um gesellschaftlich optimale Innovationsanreize setzen zu können.

Der **Gewinn** pharmazeutischer Unternehmen wird aufgrund der Nutzung ungeeigneter Gewinnkonzepte und aufgrund von Messschwierigkeiten bei weitem überschätzt. Bei der Wahl geeigneter adjustierter Maßgrößen für den Gewinn ergibt sich im Branchendurchschnitt eine dem Risiko angemessene Verzin-

sung des eingesetzten Kapitals auch im Vergleich zu anderen Branchen.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass Arzneimittel in der Vergangenheit einen großen Beitrag geleistet haben, unsere Lebenserwartung zu erhöhen und unsere Lebensqualität zu verbessern. Diesen Fortschritt können und sollten wir uns leisten! Der Anteil der Arzneimittelausgaben an den gesamten GKV-Ausgaben ist seit eineinhalb Jahrzehnten nahezu konstant – trotz der Zunahme der Zahl hochpreisiger Arzneimittel. Aber selbst wenn dieser Anteil in Zukunft stiege, wäre dies kein Problem, handelt es sich bei Arzneimitteln doch um **Investitionsgüter**, die eine höhere wirtschaftliche Produktivität, Einsparungen von Kosten in anderen Bereichen (z. B. Krankenhaus- und Pflegekosten) und vor allem ein längeres und besseres Leben für uns alle ermöglichen.

Nach dem Ende der Corona-Pandemie müssen die Staatsfinanzen und auch die Ausgaben für die **Sozialsysteme** konsolidiert werden. Gleichzeitig ist es aber mindestens genauso wichtig, Wachstum zu fördern. Ausgabendisziplin ist wichtig, aber produktive Investitionen dürfen nicht vernachlässigt werden (Fuest 2020). Es ist daher zu hoffen, dass bei den anstehenden Reformen bedacht wird, dass Arzneimittel Investitionsgüter sind und deshalb eine reine Kostendämpfungspolitik denkbar ungeeignet wäre.

Literatur

- Acemoglu D, Robinson JA (2012) Why nations fail – the origins of power, prosperity and poverty. Random House, London
- Berndt ER et al (2015) Decline in economic returns from new drugs raises questions about sustaining innovations. *Health Aff* 34(2):245–252
- Buxbaum J-D, Chernew ME, Fendrik AM et al (2020) Contributions of public health, pharmaceuticals, and other medical care to US life expectancy changes, 1990–2015. *Health Aff* 39(9):1546–1556
- Cassel D, Ulrich V (2015) AMNOG auf dem ökonomischen Prüfstand – Funktionsweise, Ergebnisse und Reformbedarf der Preisregulierung für neue Arzneimittel in Deutschland. *Gesundheitsökonomische Beiträge*, Bd. 56. Nomos, Baden-Baden
- Cassel D, Ulrich V (2019) „Tickende Zeitbombe“ bei Arzneimitteln: Tatsache oder Menetekel? *PharmInd* 81(12):1598–1605
- Cassel D, Ulrich V (2020) Neue Arzneimittel im Visier der Kostendämpfung – Mythen und Fakten zur Ausgabenentwicklung in der GKV-Arzneimittelversorgung. *RPG – Recht Polit Im Gesundheitswes* 26(1):13–27
- Cassel D, Heigl A, Jäcker A et al (2020) Impfstoff für alle – doch wie soll das gehen? Probleme der Verfügbarkeit und Verteilung von Covid-19-Impfstoffen. *RPG – Recht Polit Im Gesundheitswes* 26(3):55–71
- Chandra A, MacEwan JP, Campinha-Bacote A et al (2015) Returns to society from investment in cancer research and development. *Forum Health Econ Policy*. <https://doi.org/10.1515/fhep-2014-0022>
- Clarkson KW (1996) The effects of research and promotion on rates of return. In: Helms RB (Hrsg) *Competitive strategies in: the pharmaceutical industry*. AEI Press, Washington, S 238–268
- Cutler DM, McClellan M (2001) Is technological change. *Med Worth It? Health Aff* 20(5):11–29
- Danzon P, Towse A, Mestre-Ferrandiz J (2013) Value-based differential pricing: efficient prices for drugs in A global context. *Health Econ*. <https://doi.org/10.1002/hec.3021>
- Deaton A (2008) Maximum prophet. *Lancet* 372:1535–1536
- Deaton A (2013) *The Great Escape – health, wealth and the origins of inequality*. Princeton University Press, Princeton, Oxford
- DiMasi JA (2006) The real significance of drug development times. http://content.healthaffairs.org/content/25/2/461.abstract/reply#healthaff_el_915. Zugegriffen: 18. Mai 2021
- DiMasi JA, Faden LB (2011) Competitiveness in followon drug R&D: a race or imitation? *Nat Rev Drug Discov* 10:23–27
- DiMasi JA, Grabowski HG (2012) R&D costs and returns to new drug development: a review of the evidence. In: Danzon PM, Nicholson S (Hrsg) *The economics of the Biopharmaceutical industry*. Oxford University Press, Oxford, S 21–46
- DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW (2016) Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ* 47:20–33
- Dowden H, Munro J (2019) Trends in clinical success rates and therapeutic focus. *Nat Rev – Drug Discov* 18:495–496
- efpia – European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (2021) *The Pharmaceutical Industry in Figures. Key Data 2021*. <https://efpia.eu/media/602709/the-pharmaceutical-industry-in-figures-2021.pdf>. Zugegriffen: 30. Juni 2021
- Eger S, Mahlich JC (2014) Pharmaceutical regulation in Europe and its impact on corporate R&D. *Health Econ Rev* 4(23):1–9

- Enwaldt G, Kreysler P, Stucke M (2021) Die Story im Ersten: Markt der Hoffnung – Krebsmedikamente. Sendetermin Montag 12.04.21 20:15 Uhr Das Erste. <https://www.daserste.de/information/reportage-dokumentation/dokus/sendung/markt-der-hoffnung-krebsmedikamente-100.html>. Zugegriffen: 29. Apr. 2021
- Europäische Kommission (2020) Eine Arzneimittelstrategie für Europa. Mitteilung der Kommission an das Europäische Parlament, den Rat, den Europäischen Wirtschafts- und Sozialausschuss und den Ausschuss der Regionen. 25. Nov. 2020. COM (2020) 761 final. Europäische Kommission, Brüssel
- Feld LP (2021) Die Modernität der Sozialen Marktwirtschaft. Frankfurter Allgemeine Zeitung. 26. April 2021. <https://www.faz.net/aktuell/wirtschaft/lars-feld-ueber-die-modernitaet-der-sozialen-marktwirtschaft-17295199.html>
- Fritsch M, Wein T, Ewers H-J (2007) Marktversagen und Wirtschaftspolitik, 7. Aufl. Vahlen, München
- Fuest C (2020) Wie wir unsere Wirtschaft retten – Der Weg aus der Corona Krise. Aufbau, Berlin
- Goldman DP, Philipson T (2014) Five myths about cancer care in America. Health Aff. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2014.0826>
- Grill M, Mascolo G (2021) Biontech wollte 54,08 Euro für eine Dosis. Süddeutsche Zeitung vom 18. Februar 2021. <https://www.sueddeutsche.de/politik/biontech-pfizer-impfstoff-preis-eu-1.5210652>. Zugegriffen: 29. Apr. 2021
- Grossekettler H (1999) Das Koordinationsmängel-Diagnosekonzept als didaktisches Instrument. Volkswirtschaftliche Diskussionsbeiträge. Beitrag Nr. 294. Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster
- Gutierrez L, Patris J, Hutchings A et al (2015) Abstract Principles for consistent value assessment and sustainable funding of orphan drugs in Europe. *Orphanet J Rare Dis* 10(53):1–9. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0269-y>
- Häussler B, Hörer A (2021) Arzneimittelatlas 2020. IGES Institut (Hrsg.). <https://www.arzneimittel-atlas.de/ausgaben/gesamtmarkt-2019/ausgaben/>. Zugegriffen: 18. Mai 2021
- Hammerschmidt T (2017) Einflussfaktoren auf die Arzneimittelpreisbildung auf Unternehmensebene. *RPG – Recht Polit Im Gesundheitswes* 23(3):97–111
- Harari YN (2013) Eine kurze Geschichte der Menschheit. Random House, München
- von Hayek AF (1979) Wissenschaft und Sozialismus. Festvortrag anlässlich des 25jährigen Bestehens des Walter Eucken Instituts. Mohr, Tübingen
- Hörer A, Schiffhorst G, Häussler B (2016) Der Wert von Arzneimitteln – Ihr Beitrag zur Senkung der Mortalität bei Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen. Studienbericht für den vfa. IGES Institut, Berlin
- Homann K, Gruber C (2014) Die Marktwirtschaft und ihre intellektuellen Kritiker – Kritik einer Kritik. Position Nr. 14. Roman Herzog Institut e. V. (Hrsg.). <https://www.romanherzoginstitut.de/publikationen/detail/die-marktwirtschaft-und-ihre-intellektuellen-kritiker.html>. Zugegriffen: 18. Mai 2021
- Howard DH, Cherner ME, Abdelgawad T et al (2016) New anticancer drugs associated with large increases. Cost and life expectancy. *Health Aff.* <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2016.0286>
- Hryh HI, Roos JCP, Cox TM (2014) Limits on use of health economic assessments for rare diseases. *Q J Med* 107:241–245
- IMF – International Monetary Fund (2020) IMF Covid-19 Response – New Short-Term Liquidity Line To Enhance The Adequacy Of The Global Financial Safety Net. IMF Policy Paper, Washington DC. <https://www.imf.org/en/Publications/Policy-Papers/Issues/2020/04/21/IMF-COVID-19-Response-A-New-Short-Term-Liquidity-Line-to-Enhance-The-Adequacy-Of-The-Global-49356>. Zugegriffen: 18. Mai 2021
- Issing O (2021) Markt und Staat in Zeiten der Pandemie. Frankfurter Allgemeine Zeitung 25.01.2021:17
- Jäcker A (2019) Arzneimittelpreise: kostengestützt statt wertbasiert? Eine ökonomische Kritik des jüngsten Preisbestimmungsalgorithmus von Uyl-de Groot und Löwenberg. *RPG – Recht Polit Im Gesundheitswes* 25(2):32–39
- von Kalle C (2021) Weltkrebstag: „Forschung heilt Krebs“. *Pharma Fakten* vom 30.01.2021. <https://www.pharma-fakten.de/news/details/1038-weltkrebstag-forschung-heilt-krebs/>. Zugegriffen: 18. Mai 2018
- Lakdawalla D, MacEwan JP, Dubios R et al (2017) What do pharmaceuticals really cost in the long run? *Am J Manag Care* 23(8):488–493
- Lakdawalla D, Sun EC, Jena AB et al (2010) An economic evaluation of the war on cancer. *J Health Econ* 29:333–346. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2010.02.006>
- Lichtenberg FR (2011) Despite steep costs, payments for new cancer drugs make economic sense. *Nature medicine*, Bd. 17 (244). <http://ssrn.com/abstract=1949303>
- Lichtenberg FR (2012) Pharmaceutical Innovation and Longevity Growth in 30 Developing and high-income Countries, 2000–2009. NBER Working Paper Nr. 18235
- Lichtenberg FR (2018) The impact of new drug launches on life-years lost in 2015 from 19 types of cancer in 36 countries. *J Dem Econ* 84(3):309–354. <https://doi.org/10.1017/dem.2018.11>
- Lichtenberg FR (2019) How many life-years have new drugs saved? A three-way fixed-effects analysis of 66 diseases in 27 countries, 2000–2013. *Int Health* 11:403–416. <https://doi.org/10.1093/inthealth/ihz003>
- Lichtenberg FR (2020) How cost-effective are new cancer drugs in the U.S.? *Expert Rev Pharmacoeconomics*

- Outcomes Res 20(1):39–55. <https://doi.org/10.1080/14737167.2020.1709965>
- Lohmüller J, Schröder M, Telschow C (2019) Der GKV-Arzneimittelmarkt 2018: Trends und Marktsegmente. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D et al (Hrsg) Arzneiverordnungs-Report 2019. Springer, Berlin
- Mahlich JC, Yurtoglu B (2011) Intangibles Kapital und Rentabilität in der Pharmaindustrie. *Unternehmung* 65(1):32–49
- Murphy KM, Topel RH (2006) The value of health and longevity. *J Polit Econ* 114(5):871–904
- Myers SC, Shyam-Sunder L (1996) Measuring pharmaceutical industry risk and the cost of capital. In: Helms RB (Hrsg) *Competitive strategies in the pharmaceutical industry*. The AEI Press, Washington, S 209
- Philipson T (2015) World returns in health care will drive how long you live, but your country will stand in your way. *Forbes*, 04. September 2015. <https://www.forbes.com/sites/tomasphilipson/2015/09/04/world-returns-in-health-care-will-drive-how-long-you-live-but-your-country-will-stand-in-your-way/?sh=2dc893607afc>. Zugegriffen: 18. Mai 2021
- Philipson T (2016) Who gains more from medical innovation: patients or drug manufacturers? *Forbes*, 05. Februar 2016. <https://www.forbes.com/sites/tomasphilipson/2016/02/05/who-gains-more-from-medical-innovation-patients-or-drug-manufacturers/?sh=b9b695780b8c>. Zugegriffen: 18. Mai 2021
- Philipson T, Kamal-Bahl S, Jena AB (2017) Defining value: the need for a longer, broader view. *Pharm Econ* 35:669–672
- Pies I (2015) Individualethik versus Institutionenethik? – Zur Moral (in) der Marktwirtschaft. In: Pies I (Hrsg) *Diskussionspapier Nr. 2015-7 des Lehrstuhls für Wirtschaftsethik an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg*
- Pies I (2020) Das Moralparadoxon der Moderne – Ökonomische Überlegungen zur modernen Ethik als Ethik der Moderne. In: Pies I (Hrsg) *Diskussionspapier Nr. 2020-01, des Lehrstuhls für Wirtschaftsethik an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg*
- Roser M, Ortiz-Ospina E, Ritchie H (2019) Life expectancy. <https://ourworldindata.org/life-expectancy>. Zugegriffen: 30. Apr. 2021 (Zuerst publiziert in 2013. Letzte Revision Oktober 2019)
- Sampat BN, Shadlen KC (2021) The COVID-19 innovation system. *Health Aff* 40(3):400–409. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2020.02097>
- Samuelson PA, Nordhaus WD (1998) *Volkswirtschaftslehre*, 15. Aufl. Ueberreuter, Wien
- Scherer FM (1996) Commentary on part three. In: Helms RB (Hrsg) *Competitive strategies. The pharmaceutical industry*. The AEI Press, Washington, S 269–273
- Scherer FM (2010) Pharmaceutical innovation. In: *Handbook of the Economics of Innovation*, Bd. 1. Elsevier, Amsterdam, S 539–574 [https://doi.org/10.1016/S0169-7218\(10\)01012-9](https://doi.org/10.1016/S0169-7218(10)01012-9)
- Schlender M, Beck M (2009) Expensive drugs for rare disorders: to treat or not to treat? The case of enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI. *Curr Med Res Opin* 25(5):1285–1293
- Schlender M, Jäcker A, Völkl M (2012) Preisbildung in einem besonderen Markt. *Dtsch Arztebl* 109(11):524–528
- Schlender M, Jäcker A, Völkl M (2013) Arzneimittelpreisregulierung nach den Prinzipien der Sozialen Marktwirtschaft, Teil 1. *PharmInd* 75(3):384–389
- Schröder M, Lohmüller J, Telschow C et al (2020) *Der GKV-Arzneimittelmarkt – Bericht 2020*. Wissenschaftliches Institut der AOK, Berlin
- Schwabe U, Ludwig W-D (2020) *Arzneiverordnungen 2019 im Überblick*. In: Schwabe U, Ludwig W-D (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report 2020*. Springer, Berlin, S 3–42
- Schwabe U, Ludwig W-D (2019) *Arzneiverordnungen 2018 im Überblick*. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D et al (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report 2019*. Springer, Berlin, S 3–30
- Schwabe U, Ludwig W-D (2018) *Arzneiverordnungen 2017 im Überblick*. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D et al (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Springer, Berlin, S 3–26
- Schwabe U, Ludwig W-D (2017) *Arzneiverordnungen 2016 im Überblick*. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D et al (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report 2017*. Springer, Berlin, S 3–32
- Schwabe U, Ludwig W-D (2016) *Arzneiverordnungen 2015 im Überblick*. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D et al (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Springer, Berlin, S 3–28
- Taylor K, Stockbridge M, Shah S (2017) *Balancing the R&D equation, Measuring the return from pharmaceutical innovation 2016*. Deloitte, Deloitte Centre for Health Solutions, New York
- Unicef – United Nations Children’s Fund (2021) *COVID-19 vaccine market dashboard*. <https://www.unicef.org/supply/covid-19-vaccine-market-dashboard>. Zugegriffen: 18. Mai 2021
- Uyl-de Groot CA, Löwenberg B (2018) Sustainability and affordability of cancer drugs: a novel pricing model. *Nature Reviews Clinical Oncology*. <http://www.nature.com/articles/s41571-018-0027-x#Bib1>. Zugegriffen: 16. Mai 2018
- Vernon JA, Goldberg R, Golec J (2009) Economic evaluation and cost-effectiveness thresholds – signals to firms and implications for R&D investment and innovation. *PharmacoEconomics* 27(10):797–806
- Witte J (2021) *Patientenzahlen für Teilpopulationen – Theorie und Empirie*. Präsentation auf der dggö Jahrestagung (virtuell), 09.03.2021

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Kapitel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.





Internationale Sicht. Gut sind nur Medikamente, die auch verfügbar sind

Jörg Schaaber

Inhaltsverzeichnis

- 15.1 Arzneimittel: Zugang für alle oder für wenige? – 226**
 - 15.1.1 Knappheit trotz Sparsamkeit – 227
 - 15.1.2 Globalisierung von Patenten – 228
 - 15.1.3 Gegenreaktionen – 229

- 15.2 Intransparenter Markt – 229**
 - 15.2.1 Preise und Kosten – 230
 - 15.2.2 Wissen und Wirtschaftlichkeit – 231

- 15.3 Patente als Fehler im System – 232**
 - 15.3.1 Wer forscht überhaupt? – 232
 - 15.3.2 Fehlsteuerung – 233
 - 15.3.3 Die Forschungslücke – 233

- 15.4 Lösungen – 234**
 - 15.4.1 Rolle der WHO – 234
 - 15.4.2 Modelle zuhauf – 235
 - 15.4.3 Weitere Schritte – 236

- 15.5 Resümee – 236**

- Literatur – 237**

■ Zusammenfassung

Die Auseinandersetzung um den Zugang zu Covid-19-Impfstoffen im Frühjahr 2021 hat ein Schlaglicht auf die Schieflage in der globalen Arzneiversorgung geworfen. Zu einem Zeitpunkt, als in Industrieländern schon jede:r Vierte geimpft war, hatte in Afrika gerade mal eine von 500 Personen eine Impfung erhalten. Dabei ist der fehlende Zugang zu lebensrettenden Medikamenten in ärmeren Ländern beileibe kein neues Phänomen. Trotz jahrzehntelangen Versuchen vieler Länder des globalen Südens, eine rationale Arzneimittelversorgung zu erreichen, scheitert dies immer wieder an neuen hochpreisigen Medikamenten. Aids, Krebs oder Hepatitis C stehen stellvertretend für Krankheiten, bei denen es in ärmeren Ländern große Behandlungslücken gab oder gibt. Eine zentrale Barriere sind Patente, die es Herstellern erlauben, durch ein befristetes Monopol beliebig hohe Preise durchzusetzen. Die Behauptung, Patente förderten den medizinischen Fortschritt, wird in diesem Kontext zu einer hohlen Phrase. Schlimmer noch, sie bieten keinerlei Anreiz, Medikamente gegen vernachlässigte Krankheiten zu entwickeln. Deshalb sind neue Forschungsmodelle und eine Abkoppelung der Entwicklungskosten vom Verkaufspreis wichtige Perspektiven für eine global gerechte Arzneimittelversorgung.

15.1 Arzneimittel: Zugang für alle oder für wenige?

Gesundheit ist ein Menschenrecht. Dazu gehört auch eine ausreichende Versorgung im Krankheitsfall. Die nachhaltigen Entwicklungsziele der Vereinten Nationen (UN) fordern eine universelle Gesundheitsversorgung für alle Länder der Welt. Dabei ist der Zugang zu sicheren und bezahlbaren unentbehrlichen Arzneimitteln ein wichtiger Baustein (Wirtz et al. 2017). Zu den UN-Zielen gehört auch, durch Forschung lange bekannte Behandlungslücken zu schließen – eine Referenz an vernachlässigte Krankheiten in ärmeren

Ländern, für die kaum kommerzielle Anreize zur Entwicklung von Medikamenten bestehen. Das betrifft nicht nur sogenannte Tropenkrankheiten, sondern auch zum Beispiel Tuberkulose, die mit 1,5 Millionen Opfern global zu den häufigsten Todesursachen zählt.

Während in Deutschland der Zugang zu wichtigen Arzneimitteln als selbstverständlich gilt, sieht das in großen Teilen der Welt anders aus. Dabei spielen hohe Preise für Medikamente eine zentrale Rolle. Für viele Gesundheitssysteme in ärmeren Ländern sind sie nicht finanzierbar. Und nur eine kleine Minderheit der Bevölkerung kann teure Medikamente selbst zahlen.

Die geringe Zahlungsfähigkeit – verbunden mit dem Unwillen der Hersteller, die Preise an die lokale Kaufkraft anzupassen – führt dazu, dass viele neue Produkte in etlichen Ländern gar nicht erst auf den Markt gebracht werden. Dabei braucht der Blick gar nicht in die Ferne zu schweifen: In osteuropäischen Ländern werden oft weniger als die Hälfte der EU-Neuzulassungen von den Anbietern überhaupt auf den Markt gebracht (Efpia 2021).

Aktuelle Zahlen zur globalen Versorgungslage mit Arzneimitteln sind schwer zu finden. Am Weltpharmamarkt, der 2020 einen Umsatz von 1,256 Billionen US \$ brachte, hatten alle Länder mit niedrigem mittlerem und niedrigem Einkommen zusammengenommen gerade einmal einen Anteil von 15 Milliarden, das entspricht 1,2 % (IQVIA 2021). Diese Zahlen sind aber nur begrenzt aussagekräftig, denn sie umfassen teure Markenpräparate ebenso wie preiswerte Generika und unterscheiden nicht zwischen mehr und weniger sinnvoll.

Betrachtet man den Zugang zu unentbehrlichen Arzneimitteln nach Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (mehr dazu im nächsten Abschnitt), sieht es allerdings auch alles andere als zufriedenstellend aus. Eine unter Beteiligung der WHO in 36 Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen durchgeführte Studie ergab 2009, dass unentbehrliche Arzneimittel im öffentlichen Sektor nur zu 29 % bis 54 % verfügbar waren (Cameron et al. 2009).

15.1 · Arzneimittel: Zugang für alle oder für wenige?

Die Lage hat sich seither nicht entscheidend gebessert. Das macht eine neuere Untersuchung zu Krebsmedikamenten deutlich, die 63 Staaten mit niederem und mittlerem Einkommen umfasste (Cherny et al. 2017). Sie zeigt, dass in den meisten Ländern fast alle von der WHO als unentbehrlich eingestuftes Krebsmedikamente¹ auf den nationalen Medikamentenlisten aufgeführt waren. Also müssten die Präparate in der öffentlichen Gesundheitsversorgung eigentlich zur Verfügung stehen. Aber um den Zugang war es trotzdem nicht gut bestellt. In den ärmsten Staaten waren fast alle Präparate für die Patient:innen kostenpflichtig.² Auch in der Hälfte der Länder mit niedrigem mittlerem Einkommen sah es ähnlich aus, die Betroffenen mussten dort selbst zahlen. Aber selbst wer das kann, geht oft genug leer aus: Ob das benötigte Medikament tatsächlich im Regal der Gesundheitseinrichtung steht, ist alles andere als sicher. Je geringer das Einkommensniveau der Staaten ist, umso schlechter der Zugang. In den ärmsten Ländern war die Mehrzahl der gelisteten Medikamente nur „meistens“ oder „in der Hälfte der Zeit“ verfügbar.

Die schlechte Versorgungslage spiegelt sich in den geringeren Überlebenschancen wider. Während in ärmeren Ländern derzeit (noch) weniger Menschen an Krebs erkranken als in Industriestaaten, ist in diesen Ländern die Wahrscheinlichkeit an Krebs zu sterben seit einigen Jahren höher als in Industrieländern (WHO 2018). In Äthiopien überleben zwei Drittel aller Frauen ihren Brustkrebs nicht, in Deutschland sind es weniger als ein Drittel. Fehlende Behandlungsmöglichkeiten und kostspielige Wirkstoffe spielen für den Unterschied eine entscheidende Rolle. Die WHO schätzt, dass die Medikamentenkosten für die Behandlung einer Frau mit HER2-positivem Brustkrebs in Indien 18.500 US\$ und in Südafrika 33.900 US\$ betragen. Das

entspricht in beiden Ländern jeweils ungefähr dem Durchschnittseinkommen von zehn Jahren. Trotz noch höherer Preise in den USA kosten die Medikamente „nur“ 1,7 Jahreseinkommen (WHO 2018).

Die Schweizer Nichtregierungsorganisation Public Eye nahm Krebsmedikamente von Novartis und Roche unter die Lupe, die (auch) in ärmeren Ländern klinisch getestet wurden. Zwar wurden die meisten der 22 Wirkstoffe in den betroffenen Staaten nachher auch zugelassen, aber erschwinglich sind sie praktisch nirgendwo. Denn das Preisniveau liegt meist nur wenig unter dem der Schweiz, in manchen Fällen sind sie sogar teurer (Kohli und Durisch 2019).

15.1.1 Knappheit trotz Sparsamkeit

Bereits vor über 40 Jahren hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) Gegenstrategien entwickelt. 1977 veröffentlichte die WHO die erste Liste unentbehrlicher Arzneimittel – eine Antwort auf die katastrophale Versorgungslage in ärmeren Ländern (Wirtz et al. 2017). Sie sollte helfen, aus dem unübersichtlichen Angebot die am besten geeigneten Medikamente zur Sicherung der Grundversorgung auszuwählen und so bei knappen Ressourcen eine möglichst gute Versorgung zu gewährleisten. Fast alle Länder des globalen Südens (und auch etliche Industrieländer) verfügen über nationale Listen unentbehrlicher Arzneimittel, die sich mehr oder weniger eng an der Modellliste der WHO orientieren (Persaud et al. 2019). Das hat die Versorgung mit generisch verfügbaren Medikamenten sicherlich deutlich verbessert, aber Lücken blieben trotzdem.

Zum einen liegt das an der Unterfinanzierung vieler Gesundheitssysteme, zum anderen behindern ein intransparenter Markt, kostspielige Produkte und Quasi-Monopole eine flächendeckende Versorgung.

Die Lancet Commission on Essential Medicines Policies schätzt, dass für eine Basisver-

1 Von den damals 24 Krebsmitteln auf der WHO-Liste von 2015.

2 Ausnahme in den untersuchten neun Ländern: In Malawi und Uganda waren mehr als zwei Drittel der Medikamente für die Patient:innen kostenlos.

sorgung mit Arzneimitteln unter günstigsten Bedingungen (komplett generischer Einkauf mit Ausschreibungen) 13–25 US\$ pro Einwohner:in notwendig sind (Wirtz et al. 2017). In den ärmsten Ländern der Welt betragen die staatlichen Ausgaben für Arzneimittel aber im Mittel gerade einmal 2 US\$ pro Kopf. Selbst wenn man die in diesen Ländern anteilmäßig deutlich höheren privaten Aufwendungen von 6,80 US\$ dazurechnet, reichen die zur Verfügung stehenden Mittel von 8,80 US\$ nicht aus. Es gehört zu den Paradoxien, dass trotzdem Arzneimittel in den ärmeren Ländern mit ca. 25% proportional einen höheren Anteil an den gesamten Gesundheitsausgaben ausmachen als in reichen Ländern (15%).

Die absolute Knappheit bedeutet, dass vielerorts die Regale von öffentlichen Gesundheitseinrichtungen ziemlich lückenhaft bestückt sind und Patient:innen auf den privaten Markt ausweichen müssen – soweit sie sich das überhaupt leisten können und die benötigten Medikamente dort erhältlich sind. Dazu kommt, dass die Mittel im privaten Sektor in aller Regel teurer und Qualitätsprobleme häufiger sind. Das hat auch mit der sehr geringen Zahl von qualifizierten Apotheker:innen in vielen Ländern zu tun.

Besonders kritisch ist nicht nur die Versorgung mit neuen Medikamenten, sondern auch bei Produkten, für die Quasi-Monopole existieren. Das gilt zum Beispiel für Insulin. Eine Untersuchung in 13 Ländern mit mittlerem oder niedrigem Einkommen zeigte, dass das nicht mehr patentgeschützte Humaninsulin in 55–80% der öffentlichen Gesundheitseinrichtungen verfügbar war. Nur in 7 von 13 Ländern war das Insulin (wenn verfügbar) kostenlos. In den übrigen Ländern mussten die Patient:innen für einen Monatsbedarf (1.000 IE) im öffentlichen Sektor im Mittel 9,36 US\$ zahlen. Das entspricht etwa vier Tageslöhnen der niedrigsten Einkommensgruppe im öffentlichen Dienst (Ewen et al. 2019).

Auffällig ist, dass oftmals keine Biosimilars verfügbar waren, sondern die Insuline vom Originalanbieter beschafft wurden. Das führte zu stark unterschiedlichen Beschaffungsprei-

sen. So erwarb Äthiopien kurzwirksames Humaninsulin für nur 1,45 US\$, die chinesische Provinz Hubei bezahlte aber 24 US\$. Verschärft wird die Lage durch den hohen Anteil von Insulinanaloga, die wahrscheinlich keine wesentlichen Vorteile bieten, aber mit im Mittel 29,39 US\$ (im öffentlichen Sektor) erheblich teurer waren. Das wird besonders zum Problem, wenn die Patient:innen die Kosten selbst tragen müssen.

15.1.2 Globalisierung von Patenten

Einen Einschnitt für die Versorgung ärmerer Länder bedeutete die Gründung der Welthandelsorganisation (WTO) im Jahr 1995. Einhergehend mit den wachsenden Fähigkeiten einiger ärmerer Länder, Medikamente selbst herzustellen, fand eine Globalisierung des Patentschutzes für Medikamente durch den TRIPS-Vertrag der WTO statt. Die Regelungen des TRIPS-Vertrags, die die Einführung eines 20-jährigen Patentschutzes für Medikamente vorschreiben, traten 2000 in Kraft, mit gestuften Übergangsfristen nach Länder-Einkommensgruppen. Das gilt als einer der großen Erfolge der multinationalen Pharmaindustrie zur Ausdehnung ihres Geschäftsmodells. 1986, als die Verhandlungen der Uruguay-Runde begannen, die zur Gründung der WTO führten, akzeptierten von den damals 98 Ländern der Paris-Convention nur 49 Patente auf Arzneimittelwirkstoffe. Die Verabschiedung von TRIPS führte zu einer Welle von Patentanmeldungen in ärmeren Ländern (’t Hoen 2016).

Ende des letzten Jahrhunderts hatten sich einige ärmere Länder zu bedeutsamen Arzneimittelherstellern entwickelt, darunter Indien und Brasilien. Voraussetzung dafür war das Fehlen von Wirkstoffpatenten. Gleichzeitig stellen diese Länder mit weiteren sich wirtschaftlich stark entwickelnden Staaten wie China, Südafrika oder Russland, die größten Wachstumsmärkte für die Pharmaindustrie dar („pharminging countries“). Für sie wird

für 2021–2025 ein jährliches Wachstum von 7–10 % erwartet, für die reichen Länder nur noch 1,5–4,5 % (IQVIA 2021).

Wachsende Kaufkraft bei gleichzeitig noch schwacher Regulierung des Marktes stellt ein attraktives Umfeld dar. Insofern kann die Globalisierung der Patente für Medikamente auch als Sicherung von Zukunftsmärkten für die großen Player verstanden werden (‘t Hoen 2016).

15.1.3 Gegenreaktionen

Für die Aufnahme in die WHO-Liste unentbehrlicher Arzneimittel spielten lange Zeit wirtschaftliche Überlegungen eine zentrale Rolle. Hochpreisige Medikamente hatten trotz belegten Nutzens keine Chance, aufgenommen zu werden. Im Rahmen einer Nutzen-Kosten-Abwägung bei knappen Ressourcen ein verständliches, im Ergebnis aber dennoch unbefriedigendes Vorgehen. Durch die Globalisierung von Pharmapatenten verschärfte sich die Situation nochmals.

Die unhaltbare Situation wurde im Rahmen der Aids-Krise, die das südliche Afrika mit besonderer Härte traf, überdeutlich. Pro-Kopf-Kosten von um die 10.000 US \$ für die Behandlung pro Jahr führten dazu, dass nur ein kleiner Bruchteil der Betroffenen Zugang zur lebenserhaltenden Therapie bekam. Südafrika änderte 1997 seine Patentgesetzgebung, um die Produktion von preiswerten Generika gegen HIV zu ermöglichen. Eine Klage von 39 überwiegend multinationalen Pharmafirmen verhinderte über drei Jahre das Inkrafttreten des Gesetzes. Ein breites gesellschaftliches Bündnis in Südafrika startete eine internationale Kampagne (Schaaber 2005). Damit begann eine (bis heute andauernde) Diskussion um Maßnahmen gegen hohe Preise.

Auch wenn die TRIPS-Bestimmungen im Falle eines Gesundheitsnotstandes mit sogenannten Zwangslizenzen Ausnahmen vom Patentschutz vorsahen, blieb die Lage prekär. Industrieländer versuchten mit diplomatischem

Druck und wirtschaftlichen Drohungen ihre Anwendung zu unterbinden. Erst die WTO-Erklärung von Doha 2001, dass Gesundheit Vorrang vor geistigen Eigentumsrechten habe, brachte eine gewisse Entspannung.

Indische Hersteller brachten 2001 die Dreifachtherapie für zunächst 350 US \$ auf den Markt, später sank der Preis auf 100 US \$. Das war möglich, weil für Indien laut TRIPS-Vertrag eine Übergangsfrist bis 2005 galt.

2002 wurden kostspielige Wirkstoffe gegen HIV in die WHO-Liste aufgenommen – verbunden mit der politischen Forderung nach Preissenkungen. Erst 2003 wurde geklärt, dass Zwangslizenzen auch für ein Drittland gelten – für Länder ohne eigene Produktionskapazitäten eine entscheidende Frage.

Dennoch blieb das Instrument Zwangslizenzen sperrig und wurde lange wenig genutzt. Sie müssen zeitraubend einzeln verhandelt werden und gelten nur für ein Land. Erst die Gründung des WHO-nahen Medicines Patent Pool durch die Internationale Fazilität zum Kauf von Medikamenten (UNITAID) 2010 brachte für HIV-/Aids-Medikamente endgültig den Durchbruch. Er verhandelte erfolgreich mit den Patentinhabern und konnte so Generikaherstellern gebündelt alle notwendigen Lizenzen zu einheitlichen und günstigen Bedingungen zur Verfügung stellen. Voraussetzung dafür war die Unterstützung des Pools durch die WHO und viele Staaten. Erst das brachte die Patenthalter dazu, freiwillig Rechte für ärmere Regionen abzutreten.

15.2 Intransparenter Markt

Neben harten Barrieren für den Zugang zu Medikamenten durch geistige Eigentumsrechte gibt es auch eine Reihe von weichen Faktoren, die den kostengünstigen Zugang zu Arzneimitteln erschweren. Ganz zentral dabei ist die Preisintransparenz. Anders als in Europa, wo in relativ aufwendigen Projekten versucht wird, mehr Einblick in Preisunterschiede zwischen den Staaten zu gewinnen (siehe auch

► Kap. 9), gibt es auf globaler Ebene keine systematischen Übersichten zu Preisen. Intransparenz nützt aber nur den Medikamenten-anbietern, sie können dadurch höhere Preise durchsetzen.

2019 nahm sich die Weltgesundheitsversammlung (WHA) des Themas Transparenz an (WHO 2019). In der Begründung heißt es, dass die WHA „ernsthaft besorgt [ist] über die hohen Preise für einige Gesundheitsprodukte und den ungerechten Zugang zu diesen Produkten innerhalb und zwischen den Mitgliedstaaten sowie die finanziellen Schwierigkeiten, die mit hohen Preisen verbunden sind, was die Fortschritte auf dem Weg zu einer allgemeinen Gesundheitsversorgung behindert“.

Nach einer hitzigen Debatte wurde eine Resolution verabschiedet, die Staaten auffordert, die in ihrem Land ausgehandelten Netto-Preise öffentlich zu machen, also nach Abzug aller Rabatte oder sonstiger Vorteile. Auch sollen die erzielten Umsätze, die Anzahl der verkauften Packungen, Marketingkosten und Subventionen offengelegt werden.

Darüber hinaus wurde beschlossen, die den Preisen zugrundeliegenden Kosten entlang der gesamten Wertschöpfungskette transparenter zu machen: welche Ausgaben im Prozess der Forschung und Entwicklung angefallen sind und welche Rolle öffentliche Förderung dabei spielte. Allerdings wird bei diesem Thema auf Druck einiger Industrieländer auf Freiwilligkeit gesetzt (Fletcher 2019).

Bei der WHO sollen alle Informationen zusammenfließen und allgemein zugänglich gemacht werden. Obwohl die Resolution einstimmig angenommen wurde, dissoziierten sich drei Länder von dem Beschluss: Deutschland, Ungarn und das Vereinigte Königreich. Deutschland hatte den Diskussionsprozess über die Resolution kritisiert, sich im Vorfeld allerdings daran beteiligt und versucht, den Entwurf zu verwässern (Klein 2019). Auch wenn die Bundesregierung informell betont, ebenfalls für Transparenz zu sein, sieht sie sich offensichtlich nicht verpflichtet, an der Umsetzung der in der Resolution vereinbarten Ziele mitzuwirken.

15.2.1 Preise und Kosten

Patente ermöglichen die Durchsetzung hoher Medikamentenpreise, die weit über den tatsächlichen Ausgaben für Entwicklung und Produktion liegen. Auch wenn die Hersteller oft behaupten, die hohen Forschungskosten seien für das Preisniveau verantwortlich, ist das bestenfalls ein Teil der Wahrheit.

Die großen Pharmafirmen, die auf patentgeschützte Präparate setzen, zählen mit Renditen über 20 % weltweit zu den lukrativsten Branchen überhaupt. Und das mit einer enormen Stabilität: Andere Geschäftszweige mögen in einzelnen Jahren höhere Gewinnraten erzielen, aber die Ausgaben für Gesundheit nehmen auch in Krisenzeiten kaum ab (Roy und King 2016). Außerdem zeigen verschiedene Untersuchungen, dass die Ausgaben für Marketing meist höher sind als die für Forschung (IHSP 2016). Die tatsächlichen Kosten für Forschung sind umstritten. Sie reichen von Summen im niedrigen dreistelligen Millionenbereich bis über zwei Milliarden US\$ pro erfolgreicher Neueinführung (‘t Hoen 2016, Avorn 2015).

Ein aufschlussreiches Beispiel ist das Hepatitis-C-Medikament Sofosbuvir, das zweifellos einen bedeutsamen Fortschritt gegenüber den bis dahin verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten darstellte. Bei der Einführung bekam das Mittel den zweifelhaften Titel „die Tausend-Dollar-Pille“. Gilead hatte den Preis für eine 12-wöchige Behandlung auf 84.000 US\$ festgelegt. Das brachte selbst das US-Gesundheitssystem an seine Grenzen und führte zu einer Rationierung. Hepatitis C ist in einigen ärmeren Ländern stark verbreitet und der Einstiegspreis war absolut prohibitiv (Tumber 2017).

Bei Sofosbuvir sind wir in der seltenen Lage, über einen tiefen Einblick in die Preiskalkulation zu verfügen. Denn der hohe Preis veranlasste den US-Senat zu einer Untersuchung (US-Senate 2015). Entwickelt hatte den Wirkstoff gar nicht Gilead, sondern ein kleines Start-up Unternehmen, Pharmasset. Es handelt

sich um eine Gründung von Wissenschaftlern der Emory University, USA, die Forscher hatten erhebliche staatliche Unterstützung erhalten (Avorn 2015). Die gesamten Forschungskosten bis zur Zulassung hatte die Firma mit 188 Millionen US\$ kalkuliert. Die Produktionskosten pro Tablette sind durch die Senatsuntersuchung ebenfalls bekannt, sie betragen rund einen US\$, also ein Tausendstel des später von Gilead festgelegten Verkaufspreises. Pharmasset hatte bereits eine erfolgreiche Phase-2-Studie mit Sofosbuvir durchgeführt, bevor Gilead 2012 das Start-up für 11,2 Milliarden US\$ aufkaufte. Von Dezember 2013 bis März 2016 verdiente Gilead mit seinen Hepatitis-C-Medikamenten 35 Milliarden US\$. Das ist das 40-fache der kombinierten Forschungskosten beider Firmen für Sofosbuvir. Trotz des spekulativen Kaufs von Pharmasset hat Gilead seine Kosten in weniger als einem Jahr wieder eingespielt. Die Firma erzielte 2015 einen Reingewinn von 55 % (Roy und King 2016).

Selbst Orphan Drugs, bei denen man wegen der geringen Zahl von Patient:innen eher bescheidene Umsätze erwarten würde, können sich zu Blockbuster-Medikamenten entwickeln. 2019 wurde mit 20 Orphans weltweit ein Umsatz von über einer Milliarde € pro Jahr erzielt. Der Spitzenreiter Revlimid® erzielte sogar einen Umsatz von 10,8 Milliarden € (Marselis und Hordijk 2020). Dabei sind die klinischen Studien für Orphans klein und es gelten niedrigere Anforderungen, die Forschungskosten sind also deutlich geringer als für andere Medikamente.

Als weiteres Argument für hohe Preise wird neben den Forschungskosten häufig der gesundheitsökonomische Nutzen einer Behandlung genannt. Sieht man einmal davon ab, dass eine solche Betrachtung die tatsächlichen Gestehungskosten außen vor lässt und zur Rechtfertigung maximaler Gewinne dienen kann, ist ein Zusammenhang zwischen hohem Preis und einem größeren Nutzen auch empirisch nicht belegt. Weder bei dem von Herstellern bevorzugten Surrogatendpunkt „progressionsfreies Überleben“ (PFS) noch beim Gesamtüberleben bedeutet ein höherer Preis auch

Vorteile für die Erkrankten. Die Autoren der Untersuchung kommen angesichts der rasch steigenden Preise für Krebsmedikamente zu dem Schluss: „Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die gegenwärtigen Preismodelle nicht rational sind, sondern schlicht widerspiegeln, was der Markt hergibt.“ (Mailankody und Prasad 2015)

15.2.2 Wissen und Wirtschaftlichkeit

Ein anderer Aspekt der Intransparenz ist das unvollständige Wissen über die tatsächliche Nutzen-Schaden-Bilanz von Wirkstoffen, der in der obengenannten WHO-Resolution ebenfalls adressiert wurde. Dabei handelt es sich trotz Verbesserungen leider um kein Problem der Vergangenheit. Nach wie vor werden nicht alle klinischen Studien publiziert und bei den veröffentlichten Studien ist die Ergebnisberichterstattung oft lückenhaft. Das macht eine rationale Auswahl der besten Therapien ebenso schwierig wie die anschließenden Preisverhandlungen, die sich ja an einem angemessenen Kosten-Nutzenverhältnis orientieren sollen.

Wir sind in Deutschland in der glücklichen Lage, im Rahmen der durch das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) gesetzlich verankerten Nutzenbewertung Zugang zu den Clinical Study Reports (CSR) neuer Arzneimittel zu erhalten. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat anhand einer Stichprobe deutlich gemacht, wie viele Informationen der Öffentlichkeit normalerweise vorenthalten werden. Während im AMNOG-Verfahren von den in den Studien gemessenen Daten über 90 % vollständig vorlagen, waren es bei allen anderen Quellen (Zeitschriftenveröffentlichung, Registereintrag, Zulassungsbericht) zusammengenommen 52 % (Köhler et al. 2015).

Eine aktuelle Untersuchung zur Ergebnisberichterstattung von unerwünschten Wirkungen bei onkologischen Studien bestätigt gra-

vierende Informationslücken (Paludan-Müller et al. 2021). Es gibt nach wie vor erhebliche Diskrepanzen zwischen den CSRs und allen anderen Quellen. Am auffälligsten ist das bei der Zahl der Studienabbrüche wegen unerwünschter Wirkungen. Die Autor:innen kommen zu dem Schluss, dass Bewertungen von Wirkstoffen in Leitlinien oder im Health Technology Assessment (HTA) ohne die Informationen aus den CSRs nicht sinnvoll sind. Das Problem ist aber, dass die europäische Zulassungsbehörde EMA CSRs – entgegen den eigenen Zusagen – erst mit großer Verzögerung veröffentlicht und dies wegen des Umzugs der Behörde von London nach Amsterdam sogar auf unbestimmte Zeit ganz eingestellt hat (Paludan-Müller et al. 2021).

Unterschiede in den Entscheidungen zu den Nutzenbewertungsverfahren (Health Technology Assessment, HTA) in verschiedenen Ländern haben deshalb wohl weniger mit nationalen Besonderheiten zu tun als mit der unterschiedlichen Evidenztiefe, die den Beschlüssen zugrunde liegt.

Als Beispiel dafür: Die englische HTA-Agentur NICE erkannte für das Brustkrebsmedikament Palbociclib auf Basis von Surrogatendpunkten einen Vorteil an. In Deutschland bekam das Medikament keinen Zusatznutzen, weil weder ein längeres Gesamtüberleben (OS) belegt war, noch sich Vorteile in der Lebensqualität zeigten. Der Hersteller selbst hatte keine Daten zum OS vorgelegt, sie konnten in Deutschland aber aus den umfassenden Daten des CSR errechnet werden (Schaaber 2017). Welche Daten zum OS dem NICE überhaupt vorlagen bleibt unklar, da das NICE die entsprechenden Angaben auf Verlangen des Herstellers in seinen Unterlagen geschwärzt hatte. Auch ein Auskunftsersuchen mittels des britischen Informationsfreiheitsgesetzes blieb erfolglos (Schaaber 2019).

HTA-Verfahren sind für eine rationale Arzneimittelauswahl unverzichtbar. Allerdings gilt es, dafür hohe Standards zu sichern, damit das Instrument eine scharfe Waffe gegen Verschwendung durch Scheininnovationen bleibt. Das ist auch für die derzeit laufende Debatte

um eine Vereinheitlichung von Nutzenbewertungsverfahren in der EU (Council of the European Union 2021) ein wichtiger Aspekt.

15.3 Patente als Fehler im System

Vielfach wird die These vertreten, dass es ohne Patente keine Pharmaforschung gäbe. Dieses Argument ist aus mehreren Gründen zweifelhaft: Erstens helfen die besten neuen Medikamente wenig, wenn große Teile der Weltbevölkerung sie sich gar nicht leisten können, zweitens wird die Rolle des öffentlichen Sektors gerade für die wesentliche Grundlagenforschung stark unterschätzt, drittens führen Patente zu einer krassen Fehlsteuerung der Forschung, viertens entwickelte sich eine forschende Industrie auch ohne Wirkstoffpatente. Denn auch in einigen reichen Ländern liegt die Einführung solcher Patente noch nicht lange zurück: in Deutschland 1968, in der Schweiz 1977 (Cassier und Correa 2003) – beides Länder mit einer damals schon wirtschaftlich starken Pharmaindustrie.

15.3.1 Wer forscht überhaupt?

Bei der Debatte über Forschungskosten und Preise von Medikamenten wird oft übersehen, welche bedeutende Rolle der öffentliche Sektor für die Entwicklung neuer Medikamente hat.

Schon der Anteil der staatlichen Gelder für Forschung in den USA war 2012 mit 44,3 Milliarden US\$ (38%) aller Ausgaben beträchtlich, dazu kamen noch einmal 3,6% von gemeinnützigen Stiftungen und Vereinigungen (4,2 Milliarden US\$) (Moses et al. 2015). Dabei sind indirekte staatliche Leistungen wie Subventionen für die Pharmaindustrie durch Steuerersparnis und -gutschriften noch nicht eingerechnet (Morgan et al. 2020).

Eine detaillierte Analyse verdeutlicht die Bedeutung der öffentlichen Hand für die Grundlagenforschung noch besser. Ekaterina

Galkina Cleary und Kolleg:innen untersuchten den Beitrag der National Institutes of Health (NIH) in den USA für alle 210 neuen Wirkstoffe, die in dem Land von 2010 bis 2016 zugelassen wurden (Galkina Cleary 2018). Es gab nicht einen Wirkstoff, in den keine NIH-Gelder investiert worden waren. Über 90 % der Forschungen widmete sich den Grundlagen, also der Identifizierung von Drug Targets (biologische Wirkziele). Die NIH-Förderung insgesamt betrug 115,3 Milliarden US\$. Die Unterstützung erstreckte sich dabei über viele Jahre (1980–2016), insgesamt stecken in den 210 Wirkstoffen Forschungsprojekte mit über 200.000 Jahren staatlicher Förderung. Besonders hoch war der Anteil der öffentlichen Unterstützung bei den ersten Vertretern einer Wirkstoffklasse, also den echten Neuerungen.

Eine Analyse der Studien, die hinter der Entdeckung eines neuen Wirkstoffes stecken, ist dabei aussagekräftiger als eine Zählung von Patenten nach Anmelder, denn viele frühe Schritte der Forschung sind nicht patentierbar (Galkina Cleary 2018).

15.3.2 Fehlsteuerung

Nicht nur hohe Preise sind ein Problem, sondern das Patentsystem führt auch zu Fehlanreizen. Die Produktentwicklung konzentriert sich auf lukrative Märkte und orientiert sich nicht am medizinischen Bedarf. Zu den Fehlentwicklungen gehören nicht nur Me-too's, also dem ersten Produkt auf dem Markt sehr ähnliche Wirkstoffe, die meist ohne Vorteile sind, sondern auch eine große Zahl von Produkten mit fraglichem Nutzen.

Die unabhängige französische Zeitschrift *Prescrire* bewertet seit vielen Jahren den Nutzen von Neueinführungen. Sie erkennt in gerade einmal einem Viertel (24,2 %) der in den letzten zehn Jahren (2011–2020) eingeführten Produkte oder neuen Indikationen therapeutische Vorteile, davon ganze 1,6 % als entscheidende Fortschritte. Demgegenüber stehen die

Hälfte der Präparate, die nichts Neues bringen (52 %) sowie 15,4 %, die ein unakzeptables Nutzen-Schaden-Verhältnis haben sowie 8,4 %, die aufgrund der öffentlich zugänglichen Informationen nicht bewertbar sind (*Prescrire* 2021).

Das unterscheidet sich nicht grundlegend von den Bewertungen im Rahmen des AMNOG-Verfahrens. Die Bewertungen des IQWiG von 2011 bis 01.04.2020 kamen in 58 % zu dem Urteil, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist und 2 % der Präparate wurden als schlechter als die existierende Vergleichstherapie eingestuft (Windeler et al. 2020). Die etwas „freundlichere“ Sicht des AMNOG rührt zum Teil daher, dass die Ungewissheit über den Nutzen mangels direkter Vergleichsstudien und/oder fehlender patient:innenrelevanter Endpunkte häufig in dem Urteil eines nicht belegten Zusatznutzens endet, auch wenn es wegen der fehlenden Daten manchmal fraglich bleibt, wie nützlich das Medikament überhaupt ist.

Wie problematisch die Messung von Surrogaten für die Beurteilung des realen Nutzens für die Erkrankten ist, macht eine Untersuchung der Zulassung von Krebsmedikamenten in den USA deutlich. Dort wurden 2008–2012 zwei Drittel aller Onkologika nicht aufgrund eines verlängerten Gesamtüberlebens (OS), sondern lediglich auf Basis von Surrogatendpunkten zugelassen. In der Hälfte der Fälle zeigte sich nach im Median 4,4 Jahren nach der Zulassung, dass es kein längeres OS gibt, nur bei 14 % zeigte sich ein verlängertes OS. Bei 36 % ist es nach diesem Zeitraum immer noch unklar, ob sie Vorteile bieten (Kim und Prasad 2015).

15.3.3 Die Forschungslücke

Wie schon erwähnt, richtet sich die Forschung häufig nicht nach dem medizinischen Bedarf. Gravierende Behandlungslücken werden nicht geschlossen, weil es lukrativer ist, für die Krankheiten der Reichen zu forschen.

Erstmals 2002 und dann wieder 2013 hat ein Gruppe von Wissenschaftler:innen die globale Forschungslandschaft unter die Lupe genommen. Von allen 2000–2011 zugelassenen Wirkstoffen waren 24 % Onkologika, obwohl Krebs nur 5 % der verlorenen gesunden Lebensjahre (DALYs) weltweit verursacht. Dagegen richtete sich nur 1 % der neu entwickelten Wirkstoffe gegen vernachlässigte Krankheiten, die 11 % der DALYs ausmachen. Gegen Tuberkulose (1,5 Millionen Tote pro Jahr) kam im untersuchten Zeitraum kein einziges neues Medikament auf den Markt (Pedrique et al. 2013).

Dieser Trend hat sich nicht grundlegend geändert. Die WHO beklagte 2018, dass überproportional an Krebsmedikamenten geforscht werde. 46,6 % aller Studien prüften Onkologika. „Daher könnte argumentiert werden, dass die hohen finanziellen Erträge aus Krebsarzneimitteln [...] zu übertriebenen Anreizen für die pharmazeutische Industrie geführt haben.“ (WHO 2018)

Sowohl die USA als auch die EU haben versucht, mit gezielter Förderung die Forschung zu seltenen Erkrankungen zu stimulieren. Das hat aber erhebliche Mitnahmeeffekte erzeugt. Selbst nach Einschätzung der EU-Kommission hat die Orphan-Drug-Gesetzgebung nur zu einer kleinen Zahl von zusätzlichen Produkten geführt: Von 131 Orphans wären nur 18 bis 24 ohne das Gesetz nicht entwickelt worden (Schaaber 2020a).

Dass Antibiotikaresistenzen ein wachsendes Problem sind, ist schon seit Jahren bekannt, es wurden auch internationale Strategien zur Resistenzminderung entwickelt. Aber eine entscheidende Lücke bleibt, denn die Industrie hat sich weitgehend aus der Forschung zurückgezogen, weil die Entwicklung von Medikamenten gegen andere Erkrankungen höhere Gewinne verspricht. Die WHO schlug 2021 erneut Alarm, weil keine wirklich neuen Antibiotika entwickelt werden: „Insgesamt sind die Forschungspipeline und die in letzter Zeit zugelassenen Antibiotika unzureichend, um die durch die Zunahme von antimikrobiellen

Resistenzen und deren Verbreitung entstehenden Herausforderungen zu bewältigen“ (WHO 2021).

15.4 Lösungen

Diskussionen über die notwendige Reorganisation der Pharmaforschung gibt es schon lange. Als Kernproblem gilt die Koppelung von Investitionen in die Forschung mit hohen Gewinnerwartungen, die zu Fehlsteuerungen und Zugangsproblemen führt. Diese Verknüpfung, genannt De-Linkage, gilt es zu durchbrechen.

15.4.1 Rolle der WHO

Zunächst ein Blick auf die internationale Debatte um Forschung und Zugang zu Medikamenten, die sich – in Deutschland wenig beachtet – schon über viele Jahre hinzieht:

Bereits 2003 beschloss die Weltgesundheitsversammlung (WHA) die Einrichtung einer Arbeitsgruppe zu „intellectual property rights, innovation, and public health“ (IG-WIG). Diese legte 2006 einen ersten Bericht vor (WHO 2006). Er lieferte eine breite Analyse und konstatierte, dass die gegenwärtigen Marktmechanismen die Probleme der Unterversorgung und Forschungslücke nicht lösen können. Die Arbeitsgruppe konnte sich aber wegen ihrer Zusammensetzung mit direkter Industriebeteiligung nicht auf kohärente Maßnahmen verständigen und setzte für zusätzliche Forschungsanstrengungen stark auf Freiwilligkeit.

2009 verabschiedete die WHA dann zwar eine Globale Strategie und einen Aktionsplan zur Bekämpfung von Krankheiten in armen Ländern, aber der Vorschlag der IG-WIG-Arbeitsgruppe für einen internationalen Forschungsvertrag wurde gestrichen (Wagner-Ahlf 2009).

Die von der WHO eingerichtete neue Consultative Expert Working Group on Research and Development (CEWG) schlug 2012 er-

neut einen globalen Forschungsvertrag vor, die Diskussionen wurden auf der WHA wiederum auf die lange Bank geschoben (Wagner-Ahlf's 2012). Zwei Jahre später blieben auf der WHA von dem großen Wurf nur klägliche Pilotprojekte übrig. Die an der CEWG beteiligte Expertin Mary Moran beklagte: „Forschung und Entwicklung für Krankheiten, die die ärmsten Menschen der Welt betreffen, werden von der Politik [der WHO] nicht profitieren.“ (Moran 2014)

Aktuell wird die schwierige Position der WHO in der Corona-Pandemie deutlich. Ein im Mai 2020 bei der WHO gegründeter Patentpool für Covid-19, der die massenhafte preiswerte Produktion von Impfstoffen ermöglichen sollte, wurde von den meisten reichen Ländern und der Pharmaindustrie boykottiert. Gleichzeitig übernahm das Public Private Partnership „Access to COVID-19 Tools (ACT) Accelerator“ nicht nur das notwendige Geld sammeln für die globale Unterstützung in der Pandemie, sondern setzte gleichzeitig auch die politischen Prioritäten: Die Patentrechte werden nicht angetastet, ließ die beteiligte Europäische Kommission verlauten (Wintour 2020). Bekanntlich hat das dazu geführt, dass zunächst überwiegend Menschen in reichen Ländern Covid-19-Impfungen erhielten, während in ärmeren Ländern kaum Impfdosen ankamen (Schaaber 2020b).

Das aufgrund eines Beschlusses der Weltgesundheitsversammlung 2020 eingerichtete „Independent Panel for Pandemic Preparedness and Response“ kam im Mai 2021 in Bezug auf die Medikamentenversorgung in der Pandemie zu einem völlig anderen Schluss. Als sofortige Maßnahme wird empfohlen, dass „die Welthandelsorganisation und die WHO wichtige Impfstoffhersteller und -hersteller einberufen, um eine Einigung über freiwillige Lizenzierungs- und Technologietransfervereinbarungen für Covid-19-Impfstoffe (auch durch den Medicines Patent-Pool) zu erzielen. Kommt es nicht innerhalb von 3 Monaten zu greifbaren Ergebnissen, sollte unverzüglich ein Verzicht auf geistige Eigentumsrechte im Rahmen des TRIPS-

Vertrags in Kraft treten.“ (Independent Panel 2021).

Die Schwäche der WHO

Die WHO ist chronisch unterfinanziert. Das macht es ihr schwierig, ihr Mandat auszuüben und sie ist anfällig für externe Einflüsse. Denn weniger als ein Fünftel des schmalen WHO-Etats wird durch reguläre Beiträge der Mitgliedsstaaten gedeckt (WHO 2020). Der Rest sind freiwillige Leistungen von Staaten und Stiftungen wie der Gates oder Wellcome Foundation. Die meisten dieser Zahlungen sind zweckgebunden. Zusätzlich werden Mittel auch durch Public Private Partnerships kanalisiert. Dies gibt den Beteiligten sogar direkte Einflussmöglichkeiten auf die Programmgestaltung.

15.4.2 Modelle zuhauf

Tatsächlich existieren seit Jahren eine ganze Reihe von Vorschlägen, Arzneimittelforschung anders zu organisieren. Grob lassen sich zwei Modelle unterscheiden: Push- und Pull-Mechanismen. Bei ersteren wird die Forschung direkt subventioniert und die Gelder werden unabhängig vom Erfolg gezahlt (sogenannte push-Finanzierung, von to push = anschieben). Bei letzteren wird ein finanzieller Anreiz für ein erwünschtes Ergebnis ausgeschrieben. Geldmittel fließen also erst im Fall eines erfolgreichen Projektabschlusses (pull-Finanzierung, von to pull = ziehen). Eine detaillierte Darstellung der Vor- und Nachteile alternativer Forschungsmodelle würde den Rahmen dieses Beitrags sprengen. (Ausführlich dazu: Schaaber und Wagner-Ahlf's 2011)

Vor allem Push-Modelle werden schon seit Jahren umgesetzt und haben teils beträchtliche Erfolge erzielt. Dazu gehört die Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi), ein Zusammenschluss von öffentlichen Forschungs-

instituten in Asien, Afrika, Lateinamerika und Frankreich unter Beteiligung der Organisation „Ärzte ohne Grenzen“. DNDi hat mehrere wichtige Medikamente zur Behandlung vernachlässigter Tropenkrankheiten entwickelt.

Das Global Antibiotic Research and Development Partnership (GARDP) wurde 2016 auf Betreiben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und DNDi sowie mit Unterstützung Deutschlands und anderer Staaten ins Leben gerufen und soll die Forschungslücke bei Antibiotika schließen helfen (BMG 2021).

Auch der bereits erwähnte Medicines Patent Pool hat entscheidende Fortschritte in der Behandlung von Aids ermöglicht, wobei hier der Schwerpunkt nicht auf der Forschung, sondern auf der Verfügbarmachung der Produkte liegt.

15.4.3 Weitere Schritte

Neben der Förderung von Arzneimittelforschung, die von Gewinninteressen abgekoppelt ist, gibt es weitere – teilweise schnell umsetzbare – Schritte, die den Zugang und die Ausrichtung der Forschung verbessern könnten.

Wie bereits erwähnt, gibt es bereits heute viel öffentlich unterstützte Forschung. Doch in aller Regel wird diese Förderung nicht an Bedingungen zum Zugang zu den aus dieser Forschung entstehenden Produkten geknüpft. Das muss sich ändern.

Dabei müssen die Geförderten aber nicht auf Anweisungen der Geber warten. Die BU-KO Pharma-Kampagne hat einen Leitfaden (Wagner-Ahlfs 2018) und Vertragsbausteine (Godt 2017) entwickelt, die Universitäten und anderen öffentlichen Institutionen helfen, den fairen Zugang zu Forschungsergebnissen (Equitable Licensing) zu sichern.

Ein unterschätztes Instrument der Forschungssteuerung bietet die Arzneimittelzulassung. Die derzeit geringen Anforderungen an die Vermarktungserlaubnis stellen geradezu eine Einladung dar, Produkte mit fehlendem Mehrwert und unklarem Nutzen zu entwi-

ckeln. Statt nicht validierter Surrogate sollten patientenrelevante Endpunkte (Senkung der Sterblichkeit, Verringerung der Symptome und Lebensqualität) zum zentralen Kriterium für die Zulassungsentscheidung werden. Wo es bereits Therapiemöglichkeiten gibt, dürfen alleinige Vergleiche gegen Placebo nicht mehr zulässig sein.

Ein konsequentes Health Technology Assessment (HTA) mit hohen Standards stellt einen weiteren wichtigen Anreiz dar, Medikamente zu entwickeln, die Patient:innen echte Vorteile bringen.

15.5 Resümee

Arzneimittelforschung muss vom Bedarf her gedacht werden und die Zugänglichkeit im Blick behalten. Es reicht aber nicht, das Vernachlässigte zu fördern und das übrige teure System einfach weiter zu finanzieren. Der Schutz geistigen Eigentums hat sich zu einem letztlich wenig effizienten Instrument der Förderung von Innovationen entwickelt, das den medizinischen Bedarf global gesehen schlecht abdeckt und hohe Mitnahmeeffekte erzeugt. Deswegen besteht dringender Reformbedarf. Die internationale Debatte darüber nimmt an Fahrt auf. Auch hierzulande sollten wir uns konstruktiv daran beteiligen. Eine verstärkte Förderung der WHO als internationale Plattform für Gesundheit durch Deutschland ist ein Anfang. Wenn unser Land dem Schutz von Kranken weltweit eine höhere Priorität als den Gewinninteressen einer mächtigen Industrie einräumen würde, wäre das ein entscheidender Schritt.

Wie auch immer neue Modelle der Forschungssteuerung und -finanzierung aussehen werden, eine Sorge brauchen wir nicht zu haben: dass es für die Allgemeinheit noch teurer wird. Denn wir zahlen die Zeche für die Forschung über hohe Medikamentenpreise ohnehin schon jetzt. Es wäre ein Gewinn, wenn wir auch darüber mitentscheiden könnten, wohin die Forschungsgelder fließen.

Literatur

- Avorn J (2015) The \$2.6 billion pill—methodologic and policy considerations. *N Engl J Med* 372:1877
- BMG (2021) Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika. www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/antibiotika-resistenzen/erforschung-und-entwicklung-neuer-antibiotika.html. Zugegriffen: 18. Mai 2021
- Cameron A, Ewen M, Ross-Degnan D et al (2009) Medicine prices, availability, and affordability in 36 developing and middle-income countries: a secondary analysis. *Lancet* 373:240–249
- Cassier M, Correa M (2003) Patents, innovation and public health: Brazilian public-sector laboratories' experience in copying AIDS drugs. *ANRS*, S 89–107
- Cherny NI, Sullivan R, Torode J et al (2017) ES-MO International Consortium Study on the availability, out-of-pocket costs and accessibility of anti-neoplastic medicines in countries outside of Europe. *Ann Oncol* 28:2633–2647. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx521>
- Council of the European Union (2021) Note of the General Secretariat of the Council: proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council on health technology assessment and amending directive 2011/24/EU – partial mandate for negotiations with the European Parliament. Council of the European Union, Brussels (24 March 5844/18 + COR1 – 5844/18 ADD1 to ADD3 – 5844/18 ADD3 COR1)
- Efpia (2021) Efpia patients W.A.I.T. indicator 2020 survey. <https://www.efpia.eu/media/602652/efpia-patient-wait-indicator-final-250521.pdf>. Zugegriffen: 6. Juni 2021
- Ewen M, Joosse H-J, Beran D et al (2019) Insulin prices, availability and affordability in 13 low-income and middle-income countries. *BMJ Glob Health* 4:e1410. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2019-001410>
- Fletcher ER (2019) World Health Assembly approves milestone resolution on price transparency. <https://www.healthpolicy-watch.org/world-health-assembly-approves-milestone-resolution-on-price-transparency>. Zugegriffen: 18. Mai 2021 (Health Policy Watch 28 May)
- Galkina Cleary E, Beierlein JM, Khanuja NS et al (2018) Contribution of NIH funding to new drug approvals 2010–2016. *PNAS* 115(10):2329–2334. <https://doi.org/10.1073/pnas.1715368115>
- Godt C (2017) Equitable licensing & global access. BUKO Pharma-Kampagne, Bielefeld (http://www.med4all.org/images/downloads/lizenzbroschuere_2017_final.pdf)
- IHSP (2016) The R&D smokescreen. The prioritization of marketing & sales in the pharmaceutical industry. http://nurses.3cdn.net/e74ab9a3e937fe5646_afm6bb0u9.pdf. Zugegriffen: 18. Mai 2021
- Independent Panel (2021) COVID-19: make it the last pandemic. https://theindependentpanel.org/wp-content/uploads/2021/05/COVID-19-Make-it-the-Last-Pandemic_final.pdf. Zugegriffen: 18. Mai 2021
- IQVIA (2021) Global medicine spending and usage trends. Outlook to 2025. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-medicine-spending-and-usage-trends-outlook-to-2025>. Zugegriffen: 15. Mai 2021
- Kim C, Prasad V (2015) Cancer drugs approved on the basis of a surrogate end point and subsequent overall survival: an analysis of 5 years of US Food and Drug Administration approvals. *JAMA Int Med* 175:1992–1994
- Klein M (2019) WHA: Deutschland auf Distanz zum Transparenz-Beschluss. *Pharma-Brief* 3:1
- Köhler M, Haag S, Biester K et al (2015) Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports versus regulatory reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 350:h796. <https://doi.org/10.1136/bmj.h796>
- Kohli A, Durisch P (2019) Post-trial access to Swiss medicines in five low- and middle-income countries. *Public Eye*, Lausanne
- Mailankody S, Prasad V (2015) Five years of cancer drug approvals: innovation, efficacy, and costs. *JAMA Oncol* 1(4):539–540. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.0373>
- Marselis D, Hordijk N (2020) From blockbuster to „niche-buster“: how a flawed legislation helped create a new profit model for the drug industry. *BMJ* 370:m2983. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2983>
- Moran M (2014) WHO plans for neglected diseases are wrong. *Nature* 506:267. <https://doi.org/10.1038/506267a>
- Morgan SG, Bathula HS, Moon S (2020) Pricing of pharmaceuticals is becoming a major challenge for health systems. *BMJ* 368:14627. <https://doi.org/10.1136/bmj.14627>
- Moses H III, Matheson DHM, Cairns-Smith S et al (2015) The anatomy of medical research US and international comparisons. *JAMA* 313(2):174–189. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15939>
- Paludan-Müller AS, Créquit P, Boutron I (2021) Reporting of harms in oncological clinical study reports submitted to the European Medicines Agency compared to trial registries and publications – a methodological review. *BMC Med* 19:88. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-01955-0>
- Pedrique B, Strub-Wourgaft N, Some C et al (2013) The drug and vaccine landscape for neglected diseases (2000–11): a systematic assessment. *Lancet Glob Health* 1(6):e371–9. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70078-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70078-0)
- Persaud N, Jiang M, Shaikh R et al (2019) Comparison of essential medicines lists in 137 countries. *Bull*

- World Health Organ 97(6):394–404C. <https://doi.org/10.2471/BLT.18.222448>
- Prescrire (2021) Drugs in 2020: a brief review. *Prescrire Int* 30:108
- Roy V, King L (2016) Betting on hepatitis C: how financial speculation in drug development influences access to medicines. *BMJ* 354:i3718. <https://doi.org/10.1136/bmj.i3718>
- Schaaber J (2005) Keine Medikamente für die Armen? Mabuse, Frankfurt am Main
- Schaaber J (2017) Viel Lärm um nichts? *Pharma-Brief* 4:4
- Schaaber J (2019) Die nächste Schlappe. *Pharma-Brief* 2:6
- Schaaber J (2020a) Orphan Drugs: Lukrative Nische. *Pharma-Brief* 7:1
- Schaaber J (2020b) Wer bleibt außen vor? *Pharma-Brief* 5:4
- Schaaber J, Wagner-Ahlf C (2011) Forschung für vernachlässigte Krankheiten. *Pharma-Brief Spezial*, Bd 2
- 't Hoen E (2016) Private patents and public health. *Health Action International*, Amsterdam. <http://accessmedicines.org/wp-content/uploads/private-patents-and-public-health.pdf>
- Tumber MB (2017) Restricted access: state medicated coverage of sofosbuvir hepatitis C treatment. *J Leg Med* 37(1/2):21–64. <https://doi.org/10.1080/01947648.2017.1284700>
- United States Senate (2015) Wyden-Grassley Sovaldi investigation finds revenue-driven pricing strategy behind \$84,000 hepatitis drug. <https://www.finance.senate.gov/ranking-members-news/wyden-grassley-sovaldi-investigation-finds-revenue-driven-pricing-strategy-behind-84-000-hepatitis-drug>. Zugegriffen: 18. Mai 2021
- Wagner-Ahlf C (2009) *Pharma-Brief* 5–6:5
- Wagner-Ahlf C (2012) Auf die lange Bank geschoben. *Pharma-Brief* 5:2
- Wagner Ahlfs C (2018) Leitfaden für sozialverträgliche Patentverwertung. *Pharma-Brief Spezial*, Bd 1
- WHO (2006) Public health, innovation and intellectual property rights: report of the Commission on Intellectual Property Rights, Innovation and Public Health. WHO, Geneva (<https://www.who.int/intellectualproperty/documents/thereport/en/>)
- WHO (2018) Technical report: pricing of cancer medicines and its impacts. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/277190>. Zugegriffen: 18. Mai 2021
- WHO (2019) Resolution WHA 72.8: improving the transparency of markets for medicines, vaccines, and other health products. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72-REC1/A72_2019_REC1-en.pdf#page=1
- WHO (2020) Audited Financial Statements 2019. WHO, Geneva (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1332675/retrieve>)
- WHO (2021) 2020 antibacterial agents in clinical and preclinical development – an overview and analysis. WHO, Geneva
- Windeler J, Lauterberg J, Kaiser T et al (2020) Rückblick und Ausblick aus Sicht des IQWiG. In: Storm A (Hrsg) *AMNOG-Report 2020. 10 Jahre AMNOG – Rückblick und Ausblick*. medhochzwei, Heidelberg, S 105–123
- Wintour P (2020) World leaders pledge €7.4bn to research Covid-19 vaccine. www.theguardian.com/world/2020/may/04/world-leaderspledge-74bn-euros-to-research-covid-19-vaccine. Zugegriffen: 6. Juni 2021 (Guardian 4 May)
- Wirtz VJ, Hogerzeil HV, Gray AL et al (2017) Essential medicines for universal health coverage. *Lancet* 389(10067):403–476. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31599-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31599-9)

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Kapitel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.



Der GKV- Arzneimittelmarkt im Jahr 2020

Inhaltsverzeichnis

- Kapitel 16** **Der Arzneimittelmarkt 2020 im Überblick – 241**
*Carsten Telschow, Melanie Schröder, Jana
Bauckmann, Katja Niepraschk-von Dollen und Anette
Zawinell*
- Kapitel 17** **AMNOG: Ziel, Funktionsweise
und Ergebnisse – 273**
Daniel Erdmann, Wiebke Wittmüß und Jörn Schleeff



Der Arzneimittelmarkt 2020 im Überblick

Carsten Telschow, Melanie Schröder, Jana Bauckmann, Katja Niepraschk-von Dollen und Anette Zawinell

Inhaltsverzeichnis

- 16.1 Die Entwicklung im Gesamtmarkt – 242**
- 16.2 Wie verteilen sich die Umsätze und Verordnungen auf verschiedene Marktsegmente? – 245**
 - 16.2.1 Patentarzneimittel – 246
 - 16.2.2 Marktdynamik der Arzneimittel bei seltenen Erkrankungen: Orphan-Arzneimittel – 255
 - 16.2.3 Zweitanbieter: Der generikafähige und der biosimilarfähige Markt – 257
- 16.3 Wie verteilen sich die Nettokosten und Verordnungen auf die Pharmafirmen? – 263**
- 16.4 Der Arzneimittelmarkt in der COVID-19-Pandemie – 266**
- Literatur – 270**

■ ■ Zusammenfassung

Im Überblick zum Arzneimittelmarkt der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Jahr 2020 werden Ursachen und Hintergründe der Umsatzsteigerung um 4,9 % gegenüber 2019 analysiert. So wird mit Hilfe der Methode der Komponentenzerlegung die strukturelle Veränderung bei den Verordnungen als wichtigster Umsatztreiber für den durchschnittlichen Wert einer Arzneimittelverordnung identifiziert. Für diese Umsatzsteigerungen sind insbesondere neue und teure patentgeschützte Arzneimittel verantwortlich. Gleichzeitig sinkt der Anteil der Tagesdosen im Patentmarkt, sodass hier immer mehr Geld für immer weniger Versorgung aufzubringen ist. Dies trifft noch stärker für das stetig wachsende Marktsegment der Arzneimittel für seltene Erkrankungen (Orphan Drugs) zu, die mit extrem hohen Kosten jeweils nur bei wenigen Patient:innen angewendet werden und so einen Versorgungsanteil nach verordneten Tagesdosen von 0,06 %, aber einen Kostenanteil von 11,8 % am Gesamtmarkt ausmachen. Die Kosten im Zweitanbietermarkt bzw. Nicht-Patentmarkt stagnieren hingegen und auch die Erlöse aus Rabattverträgen haben 2020 das Niveau des Vorjahres erreicht. Viele der weltweit größten Pharmakonzerne konnten erneut Umsatzsteigerungen und höhere Gewinne verbuchen; alleine die 21 größten unter ihnen deckten über 50 % der Umsätze im deutschen Arzneimittelmarkt 2020 ab, wobei diese Konzerne ihren Umsatz in Deutschland zu 70 % mit Patentarzneimitteln erzielen. Ein Blick auf besondere Entwicklungen in der Arzneimittelversorgung während der COVID-19-Pandemie ergänzt die Sicht auf den GKV-Arzneimittelmarkt 2020.

16.1 Die Entwicklung im Gesamtmarkt

Im Jahr 2020 lagen die gesamten Ausgaben der GKV bei 267,8 Mrd. € und damit um 8,9 % über den Ausgaben des Vorjahres (Amtliche Ausgabenstatistik KV 45). Zu den größ-

ten Ausgabenposten gehören Krankenhausbehandlungen mit einem Anteil von 30,8 %, gefolgt von den Arzneimitteln mit einem Anteil von 17,1 %. Insgesamt summieren sich die Ausgaben für alle im Rahmen der GKV verordneten Produkte aus Apotheken wie Arzneimittel und Impfstoffe auf 47,8 Mrd. € und sind gegenüber dem Vorjahr (+5,9 %) ähnlich stark angestiegen wie 2019 gegenüber 2018 (+6,4 %) (Bundesministerium für Gesundheit 2021).

Ausgehend von diesen Ausgaben ermittelt der GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) den Bruttoumsatz und die Nettokosten des GKV-Arzneimittelmarktes.¹ Der Bruttoumsatz ist im Jahr 2020 gegenüber dem Vorjahr insgesamt um 4,9 % (2,3 Mrd. €) auf 49,2 Mrd. € angestiegen, was erneut ein deutliches Wachstum wie in den Vorjahren darstellt (■ Abb. 16.1). Dieser Anstieg ergibt sich trotz einer sinkenden Verordnungsmenge (684 Mio. gegenüber 695 Mio. Verordnungen im vorherigen Jahr). Betrachtet man für einen längeren Zeitraum von zehn Jahren die Veränderungen gegenüber dem Jahr 2011, ergibt sich ein Anstieg des Bruttoumsatzes um 65 % (19,5 Mrd. €), jedoch nur ein Verordnungsanstieg um 9,4 % (58,7 Mio. Verordnungen).

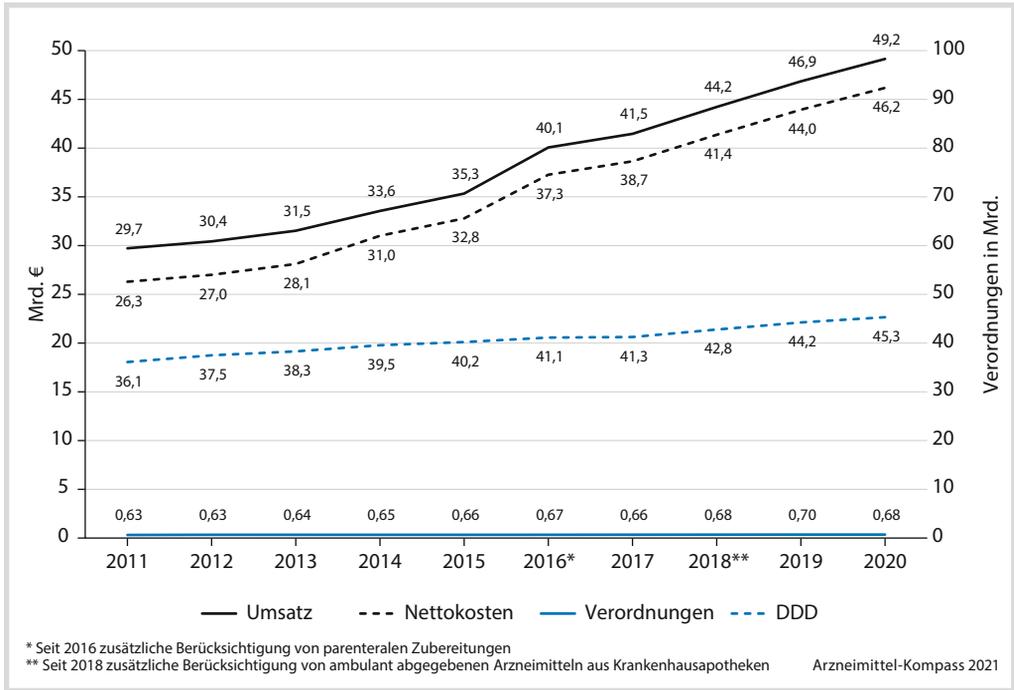
■ Welche Komponenten beeinflussen den Umsatzzuwachs?

Um die Ursachen des Umsatzanstiegs zu erklären, bietet sich das etablierte Konzept der Komponentenzerlegung² der Umsatzent-

1 Die Marktanalysen des GKV-Arzneimittelindex betrachten Bruttoumsätze bzw. Nettokosten. In beiden Werten werden weder Ausgaben für Sprechstundenbedarf noch weitere Verordnungspositionen wie beispielsweise Verbandstoffe oder Teststreifen berücksichtigt. Zusätzlich sind darin die Zuzahlungen der Patient:innen enthalten. Ausgehend von den Bruttoumsätzen werden für die Nettokosten die gesetzlichen Abschläge für Hersteller und Apotheken abgezogen (WIdO 2021).

2 Eine detailliertere Beschreibung und Darstellung der Ergebnisse der Komponentenzerlegung der Umsatzentwicklung im Arzneimittelmarkt 2020 findet sich in WIdO (2021).

16.1 · Die Entwicklung im Gesamtmarkt



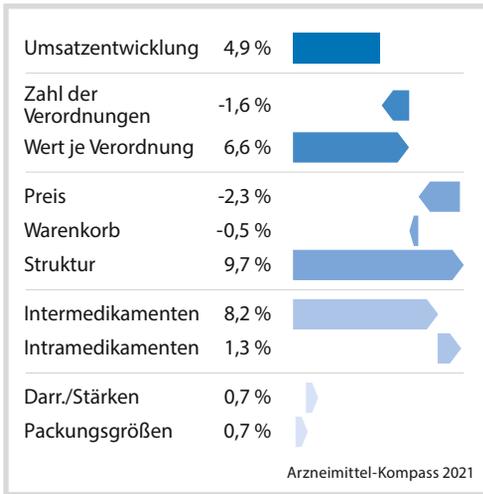
■ **Abb. 16.1** Bruttoumsatz, Nettokosten und Verordnungen des GKV-Arzneimittelmarktes seit 2011 (Quelle: GKV-Arzneimittelindex)

wicklung (Reichelt 1988; WIdO 2021) an, indem die Effekte einzelner Einflussfaktoren (sog. Komponenten) offengelegt werden. ■ **Abb. 16.2** zeigt den Einfluss der einzelnen Faktoren auf die Umsatzveränderung 2020 zu 2019.

Wie bereits zu ■ **Abb. 16.1** beschrieben, zeigt sich auch in der Komponentenzerlegung, dass die Umsatzsteigerung um 4,9 % bei einem negativen Mengeneffekt (Anzahl der Verordnungen: -1,6 %) durch einen gestiegenen Wert je Verordnung hervorgerufen wird. So fielen für eine Verordnung im Jahr 2020 durchschnittlich 71,85 € Umsatz an, während es im Vorjahr noch 67,41 € waren – das entspricht einem Anstieg um 6,6 %. Beruht der Umsatzanstieg also darauf, dass Arzneimittel einfach nur teurer geworden sind?

Dem gestiegenen Wert je Verordnung steht ein deutlich negativer Preiseffekt gegenüber (-2,3 %), der den Effekt eines allgemeinen

Preisrückgangs der Produkte beschreibt, die sowohl 2019 als auch 2020 im Handel waren. Ursächlich für diesen Rückgang können unter anderem gesetzliche Maßnahmen zur Preisregulierung sein: So stellt beispielsweise das Preis moratorium sicher, dass Hersteller die Preise lediglich im Rahmen eines Inflationsausgleichs erhöhen können; gleichzeitig sorgen Festbetragsanpassungen und die nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) vereinbarten Erstattungsbeträge dafür, dass für viele Arzneimittel die Preise sogar abgesenkt wurden. Im Durchschnitt werden Arzneimittel, die auf dem Markt sind, im Laufe der Zeit preiswerter. Im Jahr 2020 kam ein weiterer Effekt hinzu: Die in der Pandemie im zweiten Halbjahr 2020 eingeführte vorübergehende Absenkung der Mehrwertsteuer von 19 % auf 16 % galt auch für Arzneimittel und deren Preise – dementsprechend gingen auch die Umsätze zurück. Ohne diese Maßnah-



■ **Abb. 16.2** Komponentenerlegung der Umsatzentwicklung 2020 zu 2019 (Quelle: GKV-Arzneimittelindex)

me wäre das gesamte Umsatzwachstum mit 6,3 % statt 4,9 % noch deutlich höher ausgefallen.

Wie passen diese insgesamt sinkenden Preise aber zu einem steigenden und umsatztreibenden Wert je Verordnung? So wirken sich strukturelle Verschiebungen auch auf den Umsatz aus, weil sich in bestimmten Bereichen einige Arzneimittel immer stärker im Markt durchsetzen. Diese Effekte werden über die Intermedikamentenkomponente abgebildet. Bereits seit mehreren Jahren steigt der Intermedikamenteneffekt vergleichsweise deutlich an und ist sogar der Haupttreiber der Umsatzentwicklung. Eine bedeutende Ursache dafür ist die Veränderung der Therapie durch neue, aber auch teurere Arzneimittel. Bei vielen Erkrankungen sind große Therapiefortschritte erkennbar – es gibt mittlerweile erheblich besser wirksame Mittel gegen Infektionskrankheiten wie Hepatitis C und HIV, gegen Krebserkrankungen oder Autoimmunerkrankungen wie Rheumatoide Arthritis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen oder Multiple Sklerose. Hintergründe, in welchen Bereichen sich diese strukturellen Verschiebungen und Teuerungen hauptsächlich abspie-

len, zeigen die ► Kap. 5 Schröder und Telschow, ► Kap. 6 Ludwig und Vokinger sowie ► Kap. 8 Haas et al. in dieser Publikation. Detaillierte Übersichten über die Ergebnisse der Komponentenerlegung nach Wirkstoffgruppen (2. Ebene der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Arzneimittelklassifikation (ATC-Klassifikation)) machen die verschiedenen Effekte transparent (WiDO 2021).

■ **Wie verteilen sich Umsätze und Verordnungen auf die Hauptindikationsgruppen?**

■ **Abb. 16.3** zeigt, wie sich ein Großteil der Nettokosten der GKV (rund 88 %) auf die zehn nettokostenstärksten der insgesamt 18 Hauptindikationsgruppen³ verteilt. Mehr als die Hälfte der Nettokosten entfällt allein auf nur drei Gruppen. Demnach gibt die GKV am meisten, nämlich 20,0 % der Gesamtnettokosten, für medikamentöse Krebstherapien aus. Diese stellen allerdings lediglich 0,6 % der gesamten verordneten Tagesdosen (Defined Daily Doses, DDD) dar. Ähnlich verhält es sich mit Immuntherapeutika: Auch diese Arzneimittelgruppe weist mit 17,3 % einen hohen Nettokostenanteil auf, während ihr Verordnungsanteil mit 2,1 % der DDD vergleichsweise gering ist. Erst an dritter Stelle stehen Arzneimittel gegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, mit denen weitverbreitete chronische Krankheiten wie Bluthochdruck oder Koronare Herzerkrankung behandelt werden. Hier gibt die GKV rund sieben Mrd. € (15,6 %) aus und deckt damit rund 50 % des gesamten Verordnungsgeschehens ab.

Betrachtet man in der Abbildung die Anteilswerte vor zehn Jahren, so lassen sich insbesondere bei den Krebserkrankungen deutliche Veränderungen erkennen. Statt eines aktuellen Kostenanteils von 20,0 % lag dieser vor zehn Jahren mit nur 5,7 % noch auf deutlich niedrigerem Niveau und auf Ranglistenplatz sieben. Der Versorgungsanteil nach Tagesdo-

3 Zur Definition und Zuordnung der Hauptindikationsgruppen siehe WiDO (2021).

16.2 · Wie verteilen sich Umsätze und Verordnungen auf die Marktsegmente?

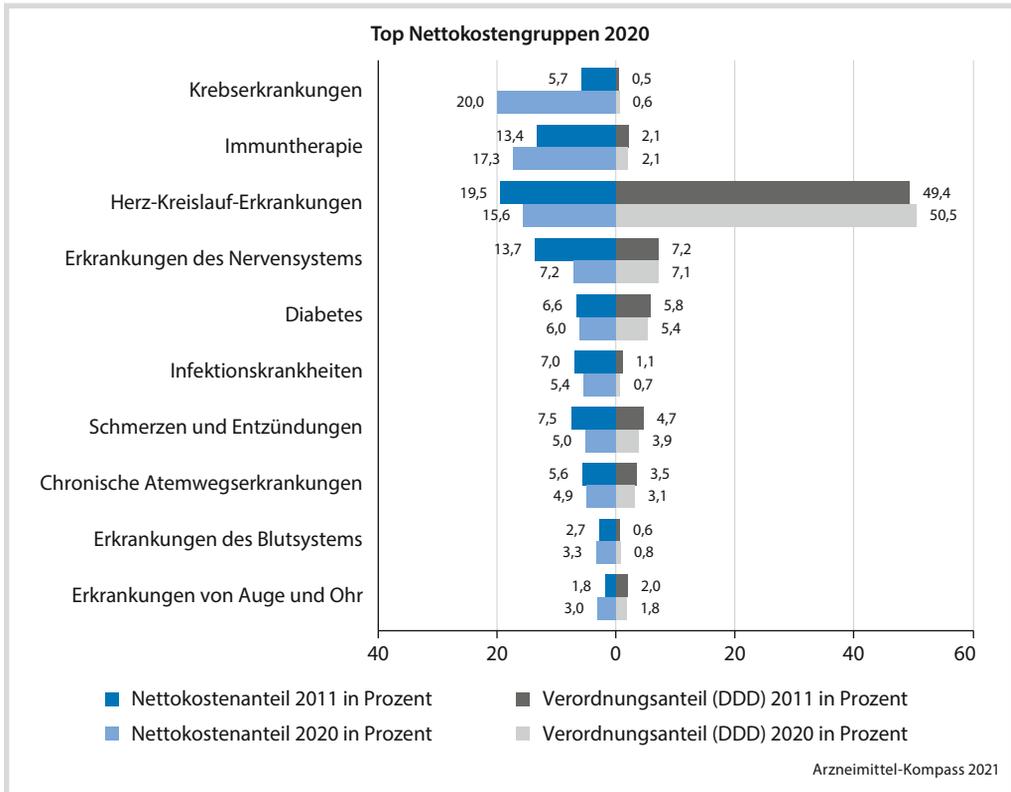


Abb. 16.3 Die nettokostenstärksten Indikationsgruppen des Jahres 2020 im Vergleich ihrer Anteile der Nettokosten und Tagesdosen am Gesamtmarkt 2020 und 2011 (Quelle: GKV-Arzneimittelindex)

sen lag jedoch auch damals mit 0,5 % nur unwesentlich unter dem aktuellen Wert. In der Immuntherapie ist ebenfalls der Nettokostenanteil spürbar gestiegen – bei konstantem Versorgungsanteil. Der hohe Kostenanteil der Erkrankungen des Nervensystems vor zehn Jahren von 13,7 % ist auch wegen zahlreicher Patentausläufe auf aktuell noch 7,2 % deutlich zurückgegangen; der Versorgungsanteil blieb dabei nahezu konstant. Weitere differenzierte Analysen werden mit dem PharMaAnalyst des WiDo ermöglicht.⁴

16.2 Wie verteilen sich die Umsätze und Verordnungen auf verschiedene Marktsegmente?

Der Arzneimittelmarkt kann in verschiedenen Segmenten und Dimensionen dargestellt werden. In **Tab. 16.1** wird die Bedeutung der Marktsegmente Patentarzneimittel, Biologika und Orphan-Arzneimittel nach Nettokosten und den verordneten Tagesdosen dargestellt.

⁴ Der PharMaAnalyst des WiDo ist kostenfrei erreichbar unter <https://arzneimittel.wido.de/PharMaAnalyst>.

Tab. 16.1 Nettokosten und verordnete Tagesdosen (DDD) sowie deren Anteile im GKV-Arzneimittelmarkt 2020 nach Marktsegmenten und Veränderungen zum Jahr 2019

	Netto- kosten in Mrd. €	Verän- derung in %	DDD in Mrd.	Verän- derung in %	DDD- Netto- kosten in €	Netto- kosten an Gesamt in %	DDD an Gesamt in %
Gesamtmarkt	46,2	5,1	45,3	2,4	1,02	100	100
Patentarzneimittel*	23,1	10,5	2,9	0,4	8,00	49,9	6,4
Nicht-Patentarzneimittel*	23,1	0,2	42,4	2,5	0,54	50,1	93,6
Biologika	14,7	8,9	1,4	3,0	10,78	31,8	3,0
Nicht-Biologika	31,5	3,4	44,0	2,4	0,72	68,2	97,0
Orphan-Arzneimittel	5,4	22,4	0,0	15,9	193,17	11,8	0,1
Nicht-Orphan-Arzneimittel	40,8	3,1	45,3	6,0	0,90	88,2	99,9

*Die Zuordnung erfolgt in monatlicher Abgrenzung: Laufen die Schutzfristen für einen Wirkstoff beispielsweise im Juli 2020 aus, so zählen die Arzneimittel bis Juli 2020 zum Patentmarkt und danach zum Nicht-Patentmarkt. (Quelle: GKV-Arzneimittelindex) Arzneimittel-Kompass 2021

16.2.1 Patentarzneimittel

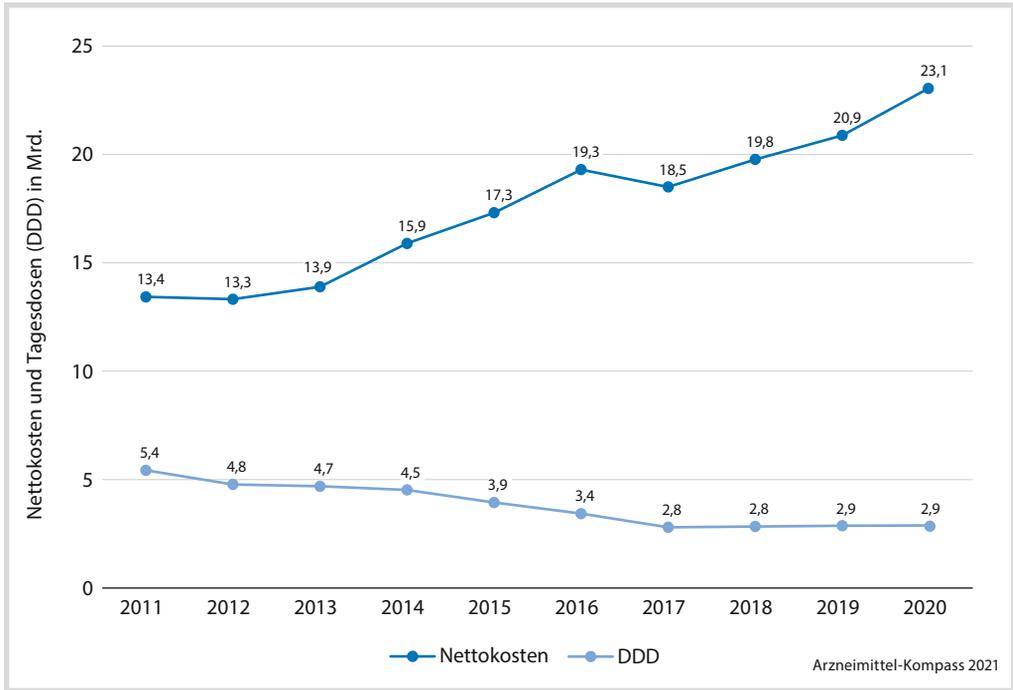
Aus Wettbewerbssicht ist es entscheidend, ob für ein Arzneimittel bzw. seinen Wirkstoff noch Patente oder weitere Schutzfristen gültig sind. Dann ist Wettbewerbern der Markteintritt mit dem gleichen Wirkstoff nicht möglich. Hersteller genießen in diesem Fall eine auf maximal 20 Jahre befristete Nutzungsexklusivität, welche durch ein „ergänzendes Schutzzertifikat“ sowie Unterlagenschutz um maximal fünf weitere Jahre verlängert werden kann. Vor dem Hintergrund eines Entwicklungszeitraums von etwa zehn Jahren zwischen Patentanmeldung und marktfähigem Produkt kann somit von einer durchschnittlich zehn- bis fünfzehnjährigen tatsächlichen Marktexklusivität ausgegangen werden (Schweitzer und Lu 2018).

In **Tab. 16.1** zeigt sich, dass der häufig diskutierte Patentmarkt kostenmäßig nahezu genauso groß ist wie der Markt der Arzneimittel, bei denen die Schutzfristen abgelaufen sind und somit Wettbewerb entstehen kann. Hinsichtlich der Menge an Verordnungen spielt

der Patentmarkt jedoch nur eine untergeordnete Rolle.

Die Nettokosten für den Patentmarkt lagen 2020 bei 23,1 Mrd. € und haben sich gegenüber 2011 beinahe verdoppelt. Die Verordnungen entwickelten sich gegenläufig und sanken im gleichen Zeitraum um fast die Hälfte (**Abb. 16.4**). Folglich haben sich die durchschnittlichen DDD-Nettokosten 2020 gegenüber 2011 mehr als verdreifacht. Während die gesetzlichen Krankenkassen für eine Tagesdosis eines patentgeschützten Arzneimittels 2011 noch durchschnittlich 2,47 € ausgegeben haben, sind es im Jahr 2020 bereits 8,00 €. Im Durchschnitt sind die Tagesdosiskosten mehr als 14-mal so hoch wie die der Nicht-Patentarzneimittel (vgl. **Tab. 16.1**). Im nicht patentgeschützten Marktsegment stiegen die DDD-Nettokosten im selben Zeitraum von 0,42 € um vergleichsweise moderate 30 % auf 0,54 €. Dies zeigt, dass die Ausgaben und Preise im Patentmarkt deutlich stärker steigen als im restlichen Markt und damit die Gesamtkostenentwicklung deutlich beeinflussen (siehe **Kap. 6** Ludwig und Vokinger).

16.2 · Wie verteilen sich Umsätze und Verordnungen auf die Marktsegmente?



■ **Abb. 16.4** Verordnungen in Tagesdosen und Nettokosten im Patentmarkt seit 2011 (Quelle: GKV-Arzneimittelindex)

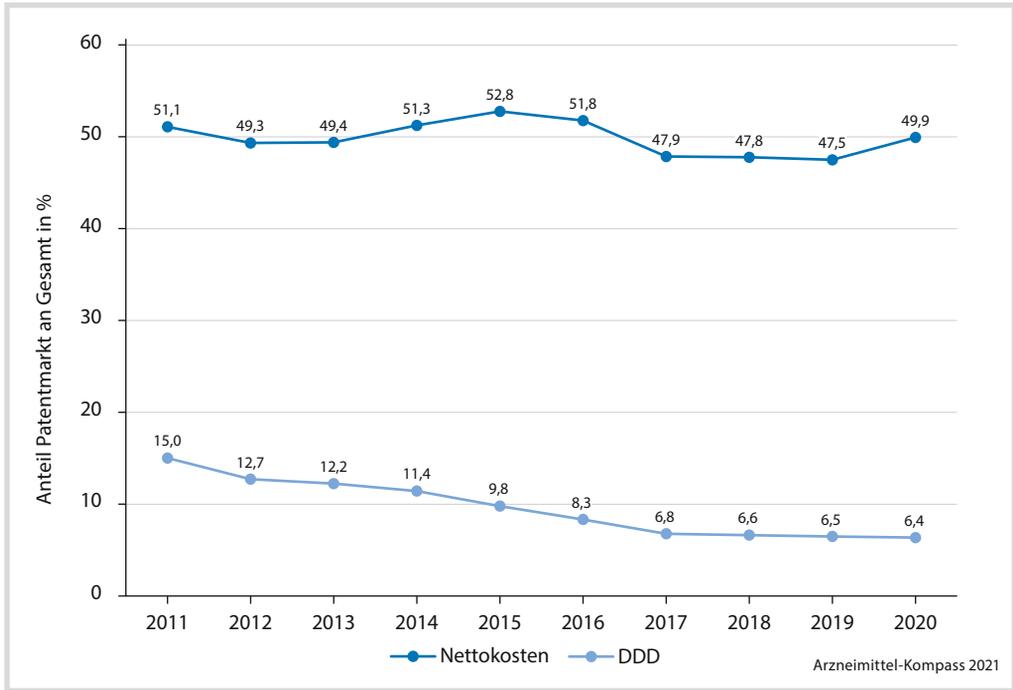
Dem Nettokostenanteil der patentgeschützten Arzneimittel von 49,9 % am Gesamtmarkt stand 2020 ein Verordnungsanteil nach Tagesdosen von lediglich 6,4 % gegenüber. Vor zehn Jahren lag der Nettokostenanteil des Patentmarktes bei vergleichbaren 51,1 % bei einem gleichzeitig noch deutlich höheren Anteil an verordneten DDD von 15,0 % (■ Abb. 16.5). Bereits seit Jahren nehmen demnach Verordnungen und Kosten insbesondere im Patentmarkt eine gegensätzliche Entwicklung. Immer mehr Kosten fallen für immer weniger Tagesdosen an.

Wie auch in ► Kap. 5 Schröder und Telschow gezeigt, sind es jedoch nicht pauschal die Arzneimittel des Patentmarktes, die immer teurer werden, sondern insbesondere die neuen Arzneimittel, die innerhalb der letzten 36 Monate auf den Markt gekommen sind und die häufig deutlich teurer sind als die bisherigen Therapiealternativen. Allein in den letzten zwei Jahren – im Zeitraum von Ja-

nuar 2019 bis Dezember 2020 – hat sich mit Einführung mehrerer sehr teurer Präparate der durchschnittliche verordnungsgewichtete Packungspreis der Marktneueinführungen mehr als vervierfacht.

■ Differenzierung im Patentmarkt: AMNOG-Arzneimittel und Bestandsmarkt

Mit dem Ziel, steigende Arzneimittelausgaben der gesetzlichen Krankenkassen zu reduzieren, ist am 1. Januar 2011 das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) in Kraft getreten (Bundesministerium für Gesundheit 2016). Die damit eingeführte frühe Nutzenbewertung (§ 35a des 5. Sozialgesetzbuchs, SGB V) brachte eine ordnungspolitische Richtungsänderung: Erstmals fanden eine transparente und evidenzbasierte Einordnung patentgeschützter Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in ihren therapeutischen Kontext und eine nachgelagerte Erstattungspreisvereinbarung zwischen dem pharmazeutischen Unternehmen und dem



■ **Abb. 16.5** Verordnungsanteil nach Tagesdosen (DDD) und Nettokostenanteil des Patentmarktes seit 2011 (Quelle: GKV-Arzneimittelindex)

GKV-Spitzenverband statt. Vor 2011 oblag die Preisgestaltung allein dem pharmazeutischen Unternehmen. Mit dem AMNOG werden zwei maßgebliche Ziele verfolgt: Zum einen, Transparenz über den therapeutischen Stellenwert einer Arzneimittelinnovation herzustellen. Mit der abgeschlossenen Nutzenbewertung steht eine umfassende Bestandsaufnahme des aktuellen Informationsstandes für ein neues Arzneimittel zur Verfügung, die bei neuen Erkenntnissen – neue klinische Studien oder Auswertungen, Zulassungen für neue Anwendungsgebiete – regelhaft aktualisiert wird. Zum anderen wurde mit dem AMNOG auch erstmals die Möglichkeit geschaffen, die Preise neuer Arzneimittel kollektiv zu verhandeln und so wirksam die Arzneimittelausgaben zu dämpfen. Über die aktuellen Ergebnisse der Bewertungsverfahren und Preisverhandlungen gibt ▶ Kap. 17 Erdmann et al. Auskunft. Demgegenüber steht der Be-

standsmarkt aus noch patentgeschützten Arzneimitteln, die mit ihrer Markteinführung vor 2011 noch nicht der Nutzenbewertung unterliegen.

Mit der schrittweisen Einführung neuer Arzneimittel auf der einen und dem Auslaufen von Patenten älterer Arzneimittel auf der anderen Seite verschieben sich die Anteile dieser zwei Gruppen innerhalb des Patentmarktes. Der Anteil der AMNOG-Arzneimittel steigt zwar seit 2011 sukzessive an, jedoch stellt der Bestandsmarkt immer noch ein großes Segment mit hohen Verordnungs- und Kostenanteilen dar. So hatte der Bestandsmarkt im Jahr 2020 noch immer einen Verordnungsanteil nach Tagesdosen von 58,2% (1,73 Mrd. DDD) bzw. nach Nettokosten von 45,3% (10,6 Mrd. €) innerhalb des gesamten Patentmarktes (■ Abb. 16.6).

Ein Preis moratorium für die Arzneimittel des Bestandsmarktes, die nicht festbetragsge-

16.2 · Wie verteilen sich Umsätze und Verordnungen auf die Marktsegmente?

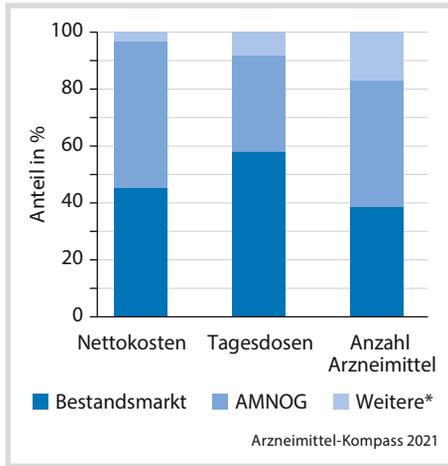


Abb. 16.6 Anteile der AMNOG-bewerteten Arzneimittel und des Bestandsmarktes innerhalb des gesamten Patentmarktes 2020 nach Nettokosten, Tagesdosen sowie Anzahl der Arzneimittel (*Weitere Arzneimittel umfassen patentgeschützte Arzneimittel, die nach 2011 auf den Markt kamen, aber aus unterschiedlichen Gründen vom AMNOG nicht erfasst werden und keine Nutzenbewertungsverfahren durchlaufen.) (Quelle: GKV-Arzneimittel-index)

regelt sind, wird seit seiner Einführung 2009 bis heute aufrechterhalten und – nach wiederholter Evaluation – regelmäßig verlängert; aktuell gilt es noch bis Ende 2022. Damit können die Preise und Kosten dieser Arzneimittel begrenzt werden. Liegen die Herstellerabgabepreise über den Preisen zum Stichtag 01.08.2009, so muss der Hersteller die Differenz zwischen Stichtagspreis und Herstellerabgabepreis in Form von Herstellerabschlägen abführen (Regelung nach § 130a, Absatz 3a SGB V). Faktisch sind die Preise somit zum Stichtag eingefroren und können seit 2018 nur im Rahmen eines Inflationsausgleichs erhöht werden. Die meisten Hersteller nutzen inzwischen diese Möglichkeit für Preiserhöhungen. Die Kosten auf Basis der Herstellerpreise im Bestandsmarkt erhöhten sich dadurch im Jahr 2020 gegenüber 2019, wenn diese auch wegen der niedrigeren Inflationsrate geringer sind als in den Vorjahren. Als weiterer Effekt gehen auch die bisher zu leisten-

den Preismoratoriumsabschläge zurück, da die wegen früherer Preiserhöhungen zu zahlenden Abschläge immer weiter abgeschmolzen werden. Zusammengenommen hat der Inflationsausgleich 2020 für meist ältere Produkte am Ende ihrer Marktexklusivität zu Mehreinnahmen der Hersteller in Höhe von 114 Mio. € auf Ebene der Herstellerabgabepreise geführt. Wegen der Zuschläge der Handelsstufen und der Mehrwertsteuer entspricht dies im Jahr 2020 zusätzlichen Ausgaben für die GKV von 122 Mio. €.

■ Welche neuen Arzneimittel wurden im Jahr 2020 erstmals eingeführt?

Die 31 neu in den ambulanten GKV-Markt eingeführten Arzneimittel des Jahres 2020 zeigt **Tab. 16.2**. Darin ist der Wirkstoff Bempedoinsäure sowohl als Einzelwirkstoffpräparat als auch als Kombination mit einem weiteren Wirkstoff zweifach enthalten, sodass es sich um 30 neue Wirkstoffe handelt. Hier sind auch die Ergebnisse der Nutzenbewertung und die Differenzen zwischen dem ursprünglichen Listenpreis der Hersteller (Preis des pharmazeutischen Unternehmers (PPU)) und dem aktuell verhandelten Erstattungspreis (Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (APU)) gelistet. Auffällig ist, wie schon in den vergangenen Jahren, dass für eine Vielzahl von Präparaten als Ergebnis der Nutzenbewertung auf der Basis der zum Markteintritt verfügbaren Studienberichte keinen bzw. keinen belegbaren Zusatznutzen nachgewiesen werden konnte, diese aber verhältnismäßig häufig verordnet werden, wie **Tab. 16.2** zeigt. Auch wenn in der Vergangenheit gezeigt werden konnte, dass sich die mittlere Preissenkung⁵ zwischen Arzneimitteln mit Zusatznutzen von denen ohne Zusatznutzen signifikant unterscheidet (Schröder und Telschow 2017; Schröder et al. 2020; ▶ Kap. 1 Greiner und Witte), stellt **Tab. 16.2** exemplarisch für die neuen Arzneimittel des Jahres 2020 dar, wie unterschiedlich diese Preisreduzierungen auch

5 Differenz zwischen ursprünglichem Listenpreis und verhandeltem Erstattungsbeitrag.

Tab. 16.2 Ergebnisse der Nutzenbewertung und die Differenzen zwischen dem ursprünglichen Listenpreis der Hersteller (PPU) und dem aktuell verhandelten Erstattungsbeitrag (APU) für die neuen Arzneimittel des Jahres 2020, sortiert nach Verordnungsmenge. Bis zum Stichtag Ende Juni 2021 lagen nicht für alle Arzneimittel Ergebnisse vor.

Präparat	Wirkstoff	Hauptindikationsgruppe	Höchstes Nutzenbewertungsergebnis	Ursprünglicher Hersteller-Listenpreis (PPU) der verordnungsstärksten Packung in €	Verhandelter Hersteller-abgabepreis/Erstattungsbeitrag (APU) der verordnungsstärksten Packung in €	Abschlag in % ⁵	Verordnungen des Präparates 2020 in Tsd.	Max. Größe der adressierten Population lt. G-BA Beschluss
Rinvoq®	Upadacitinib	Autoimmunerkrankungen	Beträchtlicher Zusatznutzen	3.289	2.984	9,3	911,9	188.210
Selgammis®	Trifaroten	Hauterkrankungen	Zusatznutzen ist nicht belegt	48			556,9	1.950.700
Beovu®	Brolucizumab	Augenerkrankung	Zusatznutzen ist nicht belegt	890	800	10,1	534,2	681.400
Mayzent®	Siponimod	Autoimmunerkrankungen	Zusatznutzen ist nicht belegt	1.850	921	50,2	223,3	28.900
Kaifrio®	Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor	Stoffwechsellkrankheiten	Erheblicher Zusatznutzen	10.490			121,0	3.400
Nilemdo®	Bempedoinsäure	Stoffwechsellkrankheiten	Zusatznutzen ist nicht belegt	99			91,1	286.750
Nustendi®	Bempedoinsäure/ Ezetimib	Stoffwechsellkrankheiten	Zusatznutzen ist nicht belegt	367			85,5	286.750
Sunosil®	Solriamfetol	Nervensystemerkrankung	Zusatznutzen ist nicht belegt	434	347	20,1	67,8	19.500

Tab. 16.2 (Fortsetzung)									
Präparat	Wirkstoff	Hauptindikationsgruppe	Höchstes Nutzenbewertungsergebnis	Ursprünglicher Hersteller-Listenpreis (PPU) der verordnungsstärksten Packung in €	Verhandelter Herstellerabgabepreis/Erstattungsbetrag (APU) der verordnungsstärksten Packung in €	Abschlag in % ⁵	Verordnungen des Präparates 2020 in Tsd.	Max. Größe der adressierten Population lt. G-BA Beschluss	
Rizmoic®	Naldemedin	Magen-Darm-Erkrankungen	Zusatznutzen ist nicht belegt	104	45	56,9	67,0	65.000	
Eventy®	Romosozumab	Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems	Geringer Zusatznutzen	746	511	31,5	52,7	475.000	
Polivy®	Polatuzumab vedotin	Krebserkrankungen	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	12.300	9.667	21,4	42,7	1.560	
Reblozyl®	Luspatercept	Bluterkrankungen	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	1.478			42,1	2.170	
Zeposia®	Ozanimod	Autoimmunerkrankungen	Geringer Zusatznutzen	1.650			25,7	166.000	
Nubeqa®	Darolutamid	Krebserkrankungen	Beträchtlicher Zusatznutzen	3.890	3.087	20,6	25,2	3.800	
Jyseleca®	Filgotinib	Autoimmunerkrankungen	Geringer Zusatznutzen	1.054			15,0	193.780	
Piqray®	Alpelisib	Krebserkrankungen	Zusatznutzen ist nicht belegt	5.161			13,9	21.385	

Tab. 16.2 (Fortsetzung)									
Präparat	Wirkstoff	Hauptindikationsgruppe	Höchstes Nutzenbewertungsergebnis	Ursprünglicher Hersteller-Listenpreis (PPU) der verordnungsstärksten Packung in €	Verhandelter Herstellerabgabepreis/Erstattungsbetrag (APU) der verordnungsstärksten Packung in €	Abschlag in % ⁵	Verordnungen des Präparates 2020 in Tsd.	Max. Größe der adressierten Population lt. G-BA Beschluss	
Tavlesse®	Fostamatinib	Bluterkrankungen	Zusatznutzen ist nicht belegt	3.700			10,9	9.700	
Poteligeo®	Mogamulizumab	Kreberkrankungen	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	1.574	1.100	30,1	7,7	460	
Blenrep®	Belantamab mafodotin	Kreberkrankungen	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	6.974			6,2	1.130	
Hepcludex®	Bulevirtid	Infektionskrankheiten	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	11.549			5,8	4.800	
Givlaari®	Givosiran	Stoffwechsellkrankheiten	Beträchtlicher Zusatznutzen	46.027	35.231	23,5	4,9	1.700	
Talzenna®	Talazoparib	Kreberkrankungen	Beträchtlicher Zusatznutzen	5.833			3,4	1.830	
Calquence®	Acalabrutinib	Kreberkrankungen		7.126			2,1	3.780	
Rozlytrek®	Entrectinib	Kreberkrankungen	Zusatznutzen ist nicht belegt	7.900			1,6	2.044	

16.2 · Wie verteilen sich Umsätze und Verordnungen auf die Marktsegmente?

Tab. 16.2 (Fortsetzung)									
Präparat	Wirkstoff	Hauptindikationsgruppe	Höchstes Nutzenbewertungsergebnis	Ursprünglicher Hersteller-Listenpreis (PPU) der verordnungsstärksten Packung in €	Verhandelter Hersteller-abgabepreis/Erstattungsbetrag (APU) der verordnungsstärksten Packung in €	Abschlag in % ⁵	Verordnungen des Präparates 2020 in Tsd.	Max. Größe der adressierten Population lt. G-BA Beschluss	
Daurismo®	Glasdegib	Kreberkrankungen	Beträchtlicher Zusatznutzen	11.193			0,7	840	
Isturisa®	Osilodrostat	Sonstige Erkrankungen	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	1.554			0,5	1.550	
Adakveo®	Crizanlizumab	Bluterkrankungen	Geringer Zusatznutzen	1.509			0,4	1.690	
Ayvakyt®	Avapritinib	Kreberkrankungen	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	29.091			0,2	90	
Trogarzo®	Ibalizumab	Infektionskrankheiten	Zusatznutzen ist nicht belegt	2.000			0,1	110	
Zynteglo®	Betibeglogen autotemcel	Bluterkrankungen	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	/.			–	50	
Zolgensma®	Onasemnogen abeparvovec	Nervensystemerkrankung		/.			–	840	

Quelle: GKV-Arzneimittelindex
Arzneimittel-Kompass 2021

innerhalb einer Zusatznutzenkategorie ausfallen können.

Demnach erhalten die Arzneimittel des Jahres 2020 insgesamt einen Abschlag zwischen 9 und 57 %, während sich das Bild hinsichtlich des Zusatznutzens in der Tendenz nicht stark unterscheidet. Arzneimittel mit Zusatznutzen sind durch einen Abschlag zwischen 9 und 31 % gekennzeichnet, während der Abschlag für Arzneimittel, denen kein Zusatznutzen attestiert werden konnte, zwischen 10 und 57 % liegt. Dabei ist zu bedenken, dass die Markteinführungspreise vom pharmazeutischen Hersteller frei gewählt werden und sich die Rationalität bei der Festlegung der Preise zwischen den pharmazeutischen Herstellern oder den verschiedenen Produkten deutlich unterscheiden dürfte. Auch die Anzahl der adressierten Patient:innen hat einen deutlichen Einfluss auf die Wahl und Einigung des Preises. Je kleiner die Population bzw. je spezieller oder spezifischer die Behandlung, desto höher ist meist der Preis. ■ Tab. 16.2 zeigt für einige Arzneimittel nur sehr geringe Patient:innenzahlen. Werden später mit erweiterten Zulassungen weitere Teilpopulationen adressiert, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass die Gesamtkosten überproportional zunehmen, da das Verhältnis zwischen der Zahl der Patient:innen und dem Preis sich nicht entsprechend anpasst.

■ Welche finanziellen Auswirkungen ergeben sich für die neuen Arzneimittel des Jahres 2020?

Stellt man die Umsätze der Arzneimittel, die in den Jahren 2011 bis 2020 einer frühen Nutzenbewertung unterzogen wurden und für die bis Ende 2020 ein Erstattungsbetrag verhandelt wurde, den Umsätzen gegenüber, die sich ergeben hätten, wenn der verhandelte Erstattungsbetrag bereits bei Markteinführung gegolten hätte, zeigen sich die Mehrbelastungen der GKV durch die herstellerseitige freie Preisbildung im ersten Jahr. Addiert man diese Mehrkosten, die aufgrund der freien Preisbildung im ersten Jahr angefallen sind, so ergeben sich in Summe 1.289 Mio. €, die die GKV in

den Jahren 2011 bis 2020 hätte einsparen können, wenn die vereinbarten Erstattungsbeträge bereits ab der Markteinführung gültig gewesen wären. Allein für die neuen Arzneimittel des Jahres 2020 summieren sich diese Mehrkosten auf 46 Mio. € mit den bisher verhandelten Erstattungsbeträgen, die jedoch zum Zeitpunkt der Berechnung erst für ein Drittel der neuen Arzneimittel bekannt waren. Umsätze von Festbetrags-Arzneimitteln und von Arzneimitteln ohne Erstattungsbeträge (wegen Marktrückzügen, fehlenden Preiskennzeichens oder noch fehlender Preiseinigung) sind in dieser Berechnung nicht enthalten, da für diese keine Preisdifferenzen berechnet werden können.

Doch nicht nur zur Markteinführung werden Erstattungsbeträge verhandelt. Erneute Preisdiskussionen schließen sich im Regelfall auch nach einer Neubewertung an, wenn beispielsweise ein neues Anwendungsgebiet zugelassen wird und damit größere Patient:innenpopulationen neu erschlossen werden oder wenn sich die Bewertung des Zusatznutzens ändert, beispielsweise bei Vorliegen neuer Studienergebnisse. Auch hier sollte es möglich sein, den verhandelten Erstattungsbetrag zwölf Monate rückwirkend gelten zu lassen. Denn die Patient:innen im neuen Anwendungsgebiet können schon ab dem Zeitpunkt der Zulassungserweiterung mit dem Arzneimittel behandelt werden, der neu verhandelte Preis steht aber erst ein weiteres Jahr später fest (Litsch et al. 2019). Bezieht man diese – sowohl positiven als auch negativen – Preisänderungen nach Neubewertungen in die Berechnung mit ein, so addieren sich die Mehrkosten seit 2011 sogar auf 2,02 Mrd. € für zu hohe Preise aufgrund bislang nicht möglicher rückwirkender Geltung, davon allein 176 Mio. € für das Jahr 2020. Die Hersteller profitieren also weiterhin deutlich von der freien Preisbildung, insbesondere solche, die für ihre Arzneimittel keinen überzeugenden Nutzen belegen konnten und infolgedessen höhere Preisabschläge nach dem ersten Jahr hinnehmen müssen. Entsprechende gesetzliche Anpassungen, die solche Effekte vermeiden helfen könnten, werden in ► Kap. 12 Richard et al. beschrieben.

16.2.2 Marktdynamik der Arzneimittel bei seltenen Erkrankungen: Orphan-Arzneimittel

Ein weiteres Segment des Arzneimittelmarktes, das sich durch besonders hohe Tagesdosiskosten auszeichnet, sind Arzneimittel, die zur Behandlung von seltenen Erkrankungen eingesetzt werden, die sogenannten Orphan-Arzneimittel. Dies wird daran deutlich, dass nur 0,06 % der verordneten Tagesdosen einen Nettokostenanteil von 11,8 % erreichen. Hier kostet eine Tagesdosis im Durchschnitt 193,17 € (■ Tab. 16.1); mehr als das Zweihundertfache der Therapie mit Nicht-Orphan-Arzneimitteln. Zwar finden diese in der Regel jeweils nur bei wenigen Patientinnen und Patienten Anwendung, aber es kommen gleichzeitig immer häufiger Orphan-Arzneimittel für mehr seltene Erkrankungen in den Markt. So wurden allein in den vergangenen zehn Jahren 126 neue Orphan-Arzneimittel in den deutschen Markt eingeführt und waren zu den von den Herstellern gesetzten Preisen erstattungsfähig, was im europäischen Vergleich ungewöhnlich liberal erscheint, zumal diese speziellen Arzneimittel in ihrer Entwicklung und Marktpositionierung von zahlreichen regulativen und finanziellen Vorteilen profitieren (Überblick bei Schröder et al. 2020). Zusammengekommen haben die Orphan Drugs inzwischen mit 5,4 Mrd. € und 11,8 % der gesamten Nettokosten einen beträchtlichen Marktanteil erreicht. Orphan Drugs nehmen daher bei der Diskussion um zukünftige Marktregulierungen einen wichtigen Platz ein (Marselis und Hordijk 2020; ► Kap. 6 Ludwig und Vokinger sowie ► Kap. 8 Haas et al.).

Im Jahr 2020 war erneut ein hoher Anteil der neuen Wirkstoffe im deutschen Markt bei Zulassung in einem Arzneimittel gegen seltene Leiden enthalten (■ Abb. 16.7). Davon entfällt fast die Hälfte der Wirkstoffe auf onkologische Indikationen. Dass die Entwicklung von Orphan-Arzneimitteln zur punktuell molekularen Behandlung onkologischer Erkrankungen

eher im Mittelpunkt des Forschungsinteresses der pharmazeutischen Unternehmen steht und nicht die Entwicklung von Arzneimitteln gegen seltene genetisch bedingte Erkrankungen, für die es häufig keine Therapieoptionen gibt, wird dabei kritisch betrachtet (Ludwig 2019).

Infolgedessen nehmen auch die Nettokosten und – allerdings in deutlich geringerem Maße – die verordneten Tagesdosen der Arzneimittel zu, die jemals als Orphan Drug zugelassen wurden. Während Orphan-Arzneimittel 2011 noch Nettokosten in Höhe von ca. 1 Mrd. € verursachten, was 4 % der Nettokosten des gesamten GKV-Marktes entsprach, haben sich diese Kosten in zehn Jahren verfünffacht und erreichen mit über 5,4 Mrd. € 2020 einen Nettokostenanteil von 12 % (■ Abb. 16.8). Allein der Vergleich von 2020 zu 2019 zeigt: Mit einem Nettokostenwachstum in Höhe von 22,4 % ist die Nettokostenentwicklung in diesem Marktsegment deutlich dynamischer als im Restmarkt (3,1 %, ■ Tab. 16.1). Im Jahr 2020 wurden 108 aktuell klassifizierte Orphan Drugs verordnet. Rund 42 % der Nettokosten der Orphan-Arzneimittel in Deutschland entfallen auf Krebserkrankungen. Lediglich bei rund 12 % Nettokosten aller Orphan-Arzneimittel handelt es sich um Arzneimittel zur Enzyersatztherapie, die bei einer typischen schweren chronischen seltenen Erkrankung wie Morbus Pompe zur Anwendung kommen. Die Nettokosten für eine Tagesdosis unter den Orphan-Arzneimitteln rangieren zwischen 5 und 9.019 €, im Durchschnitt liegen sie bei 193,17 € Nettokosten je Tagesdosis, während sie im Gesamtmarkt bei 1,02 € liegen und im Patentmarkt im Mittel bei 8,00 € (■ Tab. 16.1).

Bis 2024 wird für den weltweiten Markt der Anteil der Orphan Drugs an den Gesamtausgaben auf 18 % prognostiziert (EvaluatePharma 2020). Für rund 40 % der Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen, die sich in der Entwicklungspipeline befinden, wird 2024 der Status eines Blockbusters, also eines Arzneimittels, das jährlich mehr als 1 Mrd. US\$ Umsatz erzielt, erwartet (EvaluatePharma 2018). Allein im deutschen Markt hat das Arzneimit-

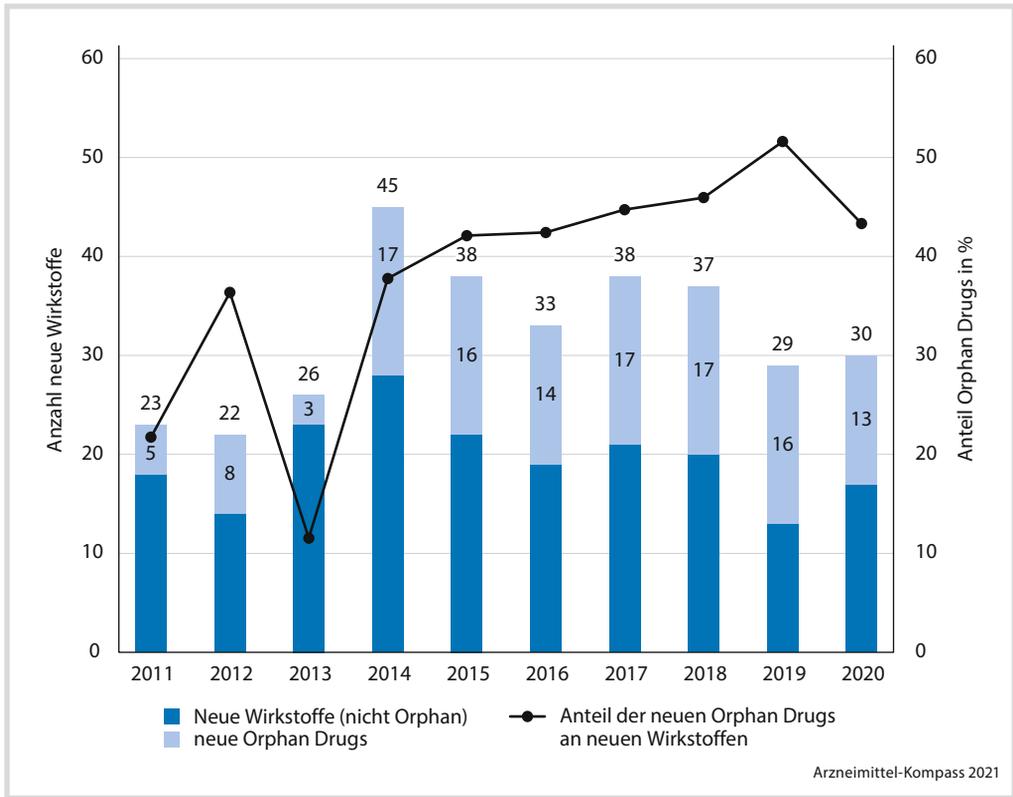
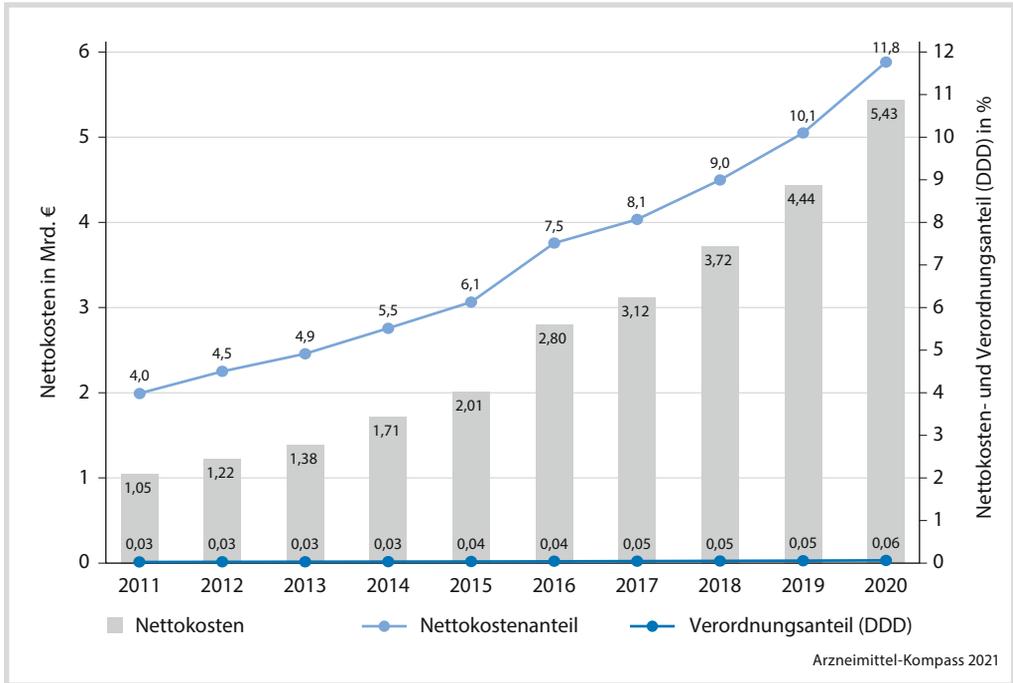


Abb. 16.7 Gesamtanzahl der neu eingeführten Wirkstoffe seit 2011 und Anzahl und Anteil der neuen Arzneimittel, die bei Zulassung eine Orphan-Designation besaßen. (Quelle: GKV-Arzneimittelindex)

tel Revlimid® einen Umsatz von 746 Mio. € erreicht. Zwar hatte es Ende 2019 seinen Orphan-Drug-Status verloren, jedoch bis dahin dem Hersteller alle mit diesem Status verbundenen Vorteile verschafft. Auch für das neuere Imbruvica® steht mit 405 Mio. € Umsatz im Jahr 2020 zu erwarten, dass es ein Blockbuster wird. Doch wie passt zusammen, dass Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen Blockbuster sind? Die bereits skizzierten Indikationsausweitungen auf weitere Patient:innengruppen bedingen, dass viele dieser Arzneimittel ihre Verordnungsmengen verviel-

fachen können, der einmal gesetzte Preisanker jedoch meist nicht entsprechend gesenkt wird (vgl. auch Schröder et al. 2020). Ohnehin ist die Möglichkeit für Preissenkungen über Erstattungsbeträge begrenzt, da mit dem gesetzlich festgelegten Zusatznutzen für Orphan Drugs wenige Argumente für die Preisverhandlungen bleiben. Es mutet paradox an, dass mit den heutigen Bedingungen Arzneimittel in ihrer Entwicklung massiv gefördert werden, die dann mit dem Status als Orphan Drugs hohe Umsätze generieren, ja sogar zu Blockbustern werden.

16.2 · Wie verteilen sich Umsätze und Verordnungen auf die Marktsegmente?



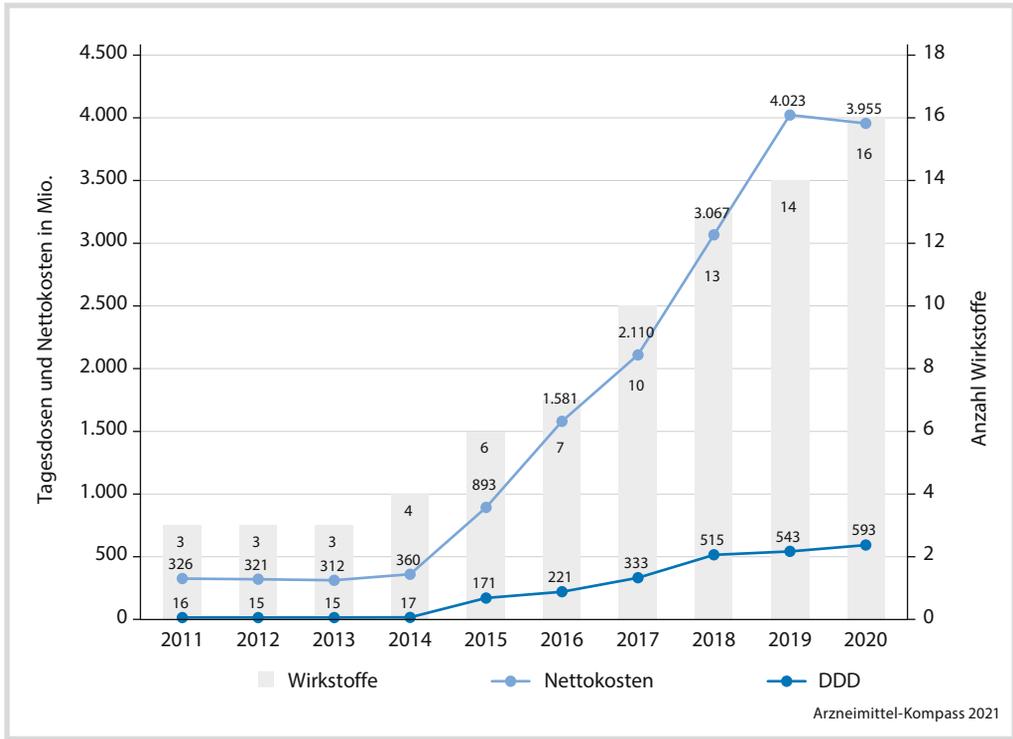
■ **Abb. 16.8** Entwicklung der Nettokosten sowie Nettokosten- und Verordnungsanteile (DDD) der Orphan Drugs seit 2011 (Quelle: GKV-Arzneimittelindex)

16.2.3 Zweitanbieter: Der generikafähige und der biosimilarfähige Markt

Der Zweitanbietermarkt entsteht nach Ablauf von Patenten und Schutzfristen, wenn weitere Anbieter mit wirkstoffgleichen Präparaten den Markt betreten können und so ein Wettbewerb entsteht. Der Zweitanbietermarkt lässt sich differenzierter hinsichtlich der Herstellungsart bzw. der Produkteigenschaften in den generikafähigen Markt – für chemisch-synthetisch hergestellte Wirkstoffe – und den biosimilarfähigen Markt – für bio- oder gentechnologisch hergestellte Wirkstoffe (Biologika) – betrachten. Mit 20,65 Mrd. € Nettokosten und 601,7 Mio. Verordnungen (40,2 Mrd. Tagesdosen) stellen die generikafähigen Wirkstoffe – einschließlich ihrer jeweiligen Originale – den größten Teil des Zweitanbietermarktes im Jahr 2020. Der Wettbewerbsmarkt der Biologika,

auf die im Jahr 2020 insgesamt 4,0 Mrd. € und 593 Mio. DDD entfallen, hat durch Patentausläufe in den letzten Jahren deutlich zugenommen (■ Abb. 16.9). Hier sind zusätzlich zu den Biosimilars und ihren Referenzprodukten auch weitere Originale vergleichbarer Wirkstoffe enthalten, die im direkten Wettbewerb zueinander stehen. Für die beispielsweise im Jahr 2020 in Summe trotz zwei neu hinzugekommener biosimilarfähiger Wirkstoffe in der zweiten Jahreshälfte abnehmenden Nettokosten gibt es mehrere Ursachen, die im Folgenden näher betrachtet werden.

In den letzten Jahren ist zu beobachten, dass die meist günstigeren Zweitanbieter-Biologika immer schneller den Markt durchdringen. So erzielte der erst seit 2019 biosimilarfähige Wirkstoff Adalimumab bereits nach 12 Monaten einen Marktanteil an Biosimilars von 54 %, während dies beim – in vergleichbaren Indikationen eingesetzten, aber bereits seit 2015 biosimilarfähigen – Infliximab erst nach



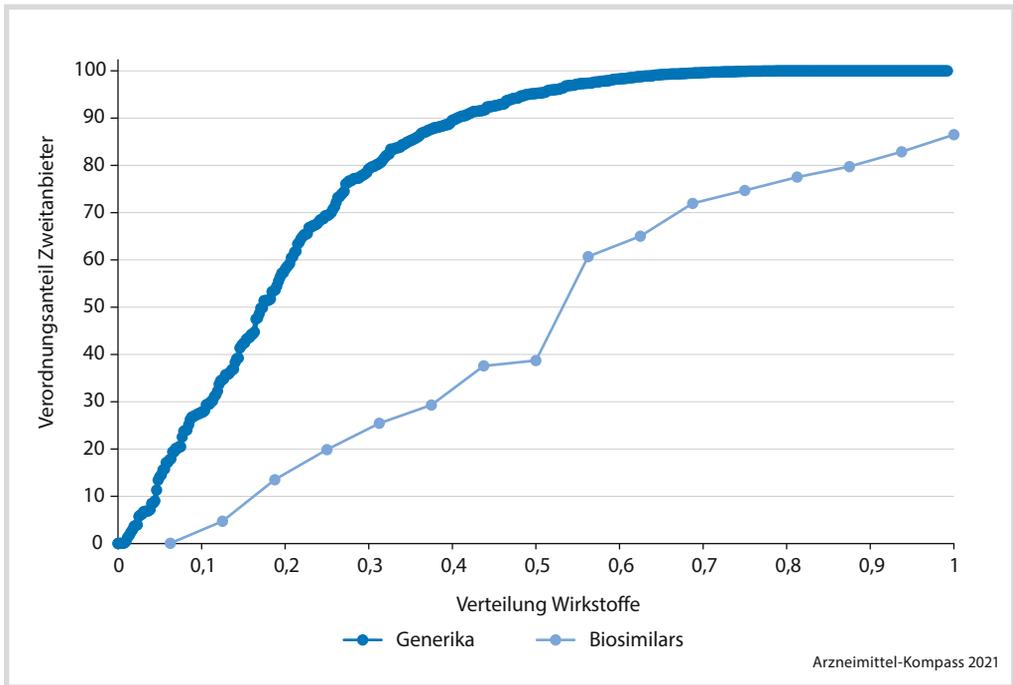
■ **Abb. 16.9** Nettokosten und Verordnungen (DDD) sowie Anzahl der biosimilarfähigen Wirkstoffe seit 2011 (Quelle: GKV-Arzneimittelindex)

33 Monaten erreicht wurde. Die Gründe hierfür sind vielfältig und offenbar auch wirkstoffabhängig: Die ebenfalls seit 2019 angebotenen Teriparatid-Biosimilars haben nach 12 Monaten erst 24 % Marktanteil erreicht, während für das vorwiegend bei Krebserkrankungen eingesetzte Bevacizumab bereits im vierten Monat der 2020 begonnenen Patentfreiheit ein Biosimilar-Marktanteil von 69 % erreicht wurde. Gerade für Wirkstoffe mit ehemals hohen Umsätzen bietet sich im Wettbewerb viel Potenzial für Kostensenkungen. Die Gegenüberstellung der Zweitanbieteranteile im biosimilarfähigen und generikafähigen Markt in **Abb. 16.10** zeigt, dass der generikafähige Markt mit deutlich stärker ausgeprägtem Wettbewerb insgesamt auch höhere Zweitanbieteranteile bei den Verordnungen aufweist, als dies für den meist noch immer überschaubaren Wettbewerb im biosimilarfähigen Markt festzustellen ist.

Insgesamt werden hierbei 503 generikafähige Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen und 16 biosimilarfähige Wirkstoffe berücksichtigt, die im Jahr 2020 verordnet wurden.

Auch bei den durchschnittlichen Preisabständen zwischen den ursprünglichen Preisen der Original-Biologika und ihren Nachahmerpräparaten zeigen sich für einzelne Wirkstoffe deutliche Unterschiede; zum Teil waren die Biosimilars sogar teurer als die Originale. Dies scheint auch mit der Zahl der Zweitanbieter zusammenzuhängen: Frühere Analysen des WiDo haben gezeigt, dass die Preisabstände umso größer sind, je mehr Anbieter im Markt vertreten sind (Schröder et al. 2019, 2020). Hieran zeigt sich, dass Wettbewerb selbst in so stark regulierten und technologisch anspruchsvollen Segmenten zu niedrigeren Preisen und Kosten führen kann. Allerdings fallen die Preise nach Patentablauf der Original-Biologika

16.2 · Wie verteilen sich Umsätze und Verordnungen auf die Marktsegmente?



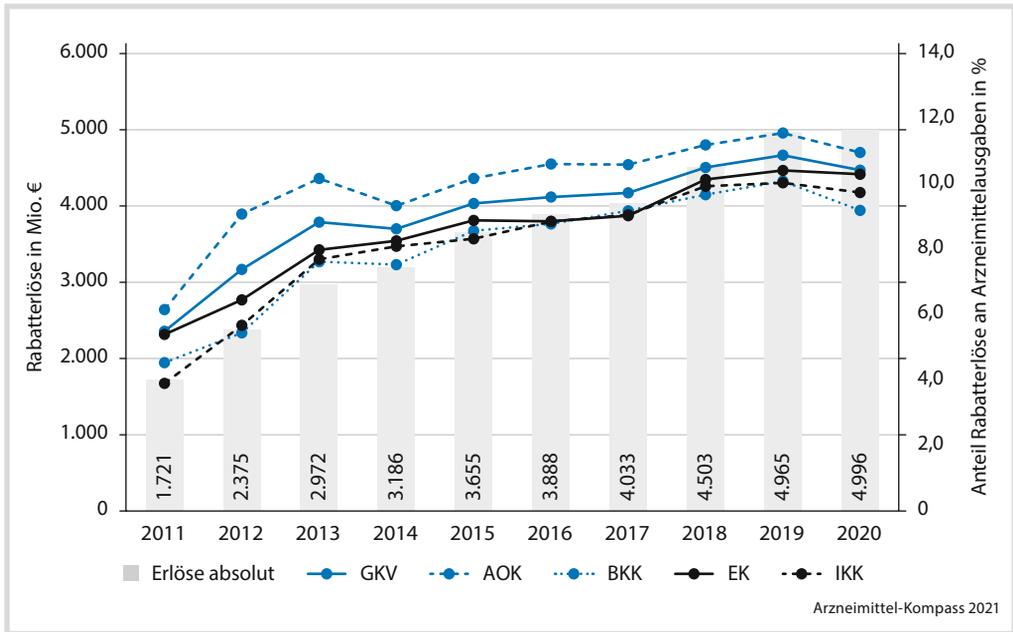
■ **Abb. 16.10** Zweitanbieteranteile im generikafähigen und im biosimilarfähigen Markt 2020 (Quelle: GKV-Arzneimittelindex)

bisher nicht auf das niedrige Niveau, das bei chemisch-synthetischen Generika üblich ist – auch dies ist eine Folge der derzeit noch überschaubaren Anbietervielfalt (Schröder et al. 2019).

■ Rabattverträge

Neben den für alle Krankenkassen gleich wirkenden Steuerungs- und Kostendämpfungsinstrumenten wie Festbeträgen oder den verschiedenen gesetzlichen Abschlägen (vgl. Wido 2021) haben die Krankenkassen mit dem § 130a Absatz 8 SGB V seit 2003 die Möglichkeit, mit pharmazeutischen Herstellern individuelle Arzneimittelrabattverträge abzuschließen. Dabei schreiben die Krankenkassen auf der Ebene von einzelnen Wirkstoffen – gegebenenfalls eingeschränkt auf z. B. einzelne Darreichungsformen – öffentlich aus, welcher pharmazeutische Anbieter die Versorgung ihrer Versicherten mit diesem Wirkstoff für einen definierten Zeitraum übernehmen wird.

Mit dieser Anbieterfestlegung ist im Gegenzug ein finanzieller Rabatt für die Krankenkasse verbunden. Die Verträge wirken daher ausgabenkend. Da die Wirkstoffauswahl selbstverständlich auch weiterhin der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt obliegt, ist mit den Rabattverträgen keine Steuerung der Verordnungen auf bestimmte Wirkstoffe verbunden. Lediglich der Anbieter des verordneten Wirkstoffs wird über den Rabattvertrag bestimmt. In begründeten Ausnahmefällen kann jedoch von den Vorgaben der Rabattverträge abgewichen werden, beispielsweise wenn die individuelle ärztliche Therapieentscheidung begründet zugunsten eines bestimmten Anbieters ausfällt, in der Apotheke das abzugebende Arzneimittel nicht verfügbar ist oder zugunsten einer unverzüglichen Versorgung der Patient:innen entschieden wird. Im Jahr 2020 waren unter den insgesamt 2.488 ambulant verordneten Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen 650 bei mindestens



■ **Abb. 16.11** Erlöse aus Rabattverträgen seit 2011 nach amtlicher Statistik KJ1 (Quelle: WlDö nach amtlichen Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit (KJ1) für die jeweiligen Jahre)

einer Krankenkasse rabattiert. Im Wesentlichen beschränkt sich dies auf generika- bzw. biosimilarfähige Wirkstoffe, da vor allem hier der Anbieterwettbewerb genutzt werden kann.

■ **Welche Einsparungen werden mit den Rabattverträgen für die GKV erreicht?**

Eine Darstellung der finanziellen Auswirkungen erlaubt das seit Mitte 2008 bestehende eigene Haushaltskonto der Krankenkassen in der amtlichen Statistik (KJ 1, seit 2010 ebenfalls in der vorläufigen Statistik KV 45), in dem die Einnahmen aus Rabattverträgen ausgewiesen werden. Für das Jahr 2008 wurde hier im zweiten Halbjahr erstmals ein Rabattbetrag von 310 Mio. € gebucht. Für das Gesamtjahr 2020 beträgt nach der Finanzstatistik die GKV-Rabattsumme 5,00 Mrd. € (2019: 4,97 Mrd. €) und entspricht damit 10,4 % der Arzneimittelausgaben (■ Abb. 16.11) bzw. 10,2 % des gesamten Bruttoumsatzes.

Dabei unterscheiden sich die Anteile der Rabatteinnahmen an den gesamten Arznei-

mittelausgaben für die Kassenarten: Während die GKV insgesamt die Ausgaben zu 10,4 % senken konnte, ist eine Spannweite von 9,2 % bei den Betriebskrankenkassen (BKK) bis zu 11,0 % bei der AOK zu beobachten. Ähnlich verhalten sich auch die Ergebnisse je Versicherten der einzelnen Kassenarten (■ Abb. 16.12): Auch hier liegen die Rabatterlöse bei den AOKs mit 71,95 € am höchsten, bei den BKKen mit 52,90 € je Versicherten am niedrigsten. Über alle Kassenarten betrachtet haben sich die Rabatterlöse seit 2011 von 24,71 auf 68,19 € je Versicherten nahezu verdreifacht.

■ **Wie wirken sich Rabattverträge auf die Anbietervielfalt aus?**

Der Wettbewerb der Generikahersteller im Markt der GKV hat sich von Jahr zu Jahr durch neue generikafähige Wirkstoffe und neue Anbieter verstärkt. Ob diese Entwicklung, die durch sinkende Preise im Generikamarkt gekennzeichnet ist, auch mit einer Veränderung

16.2 · Wie verteilen sich Umsätze und Verordnungen auf die Marktsegmente?

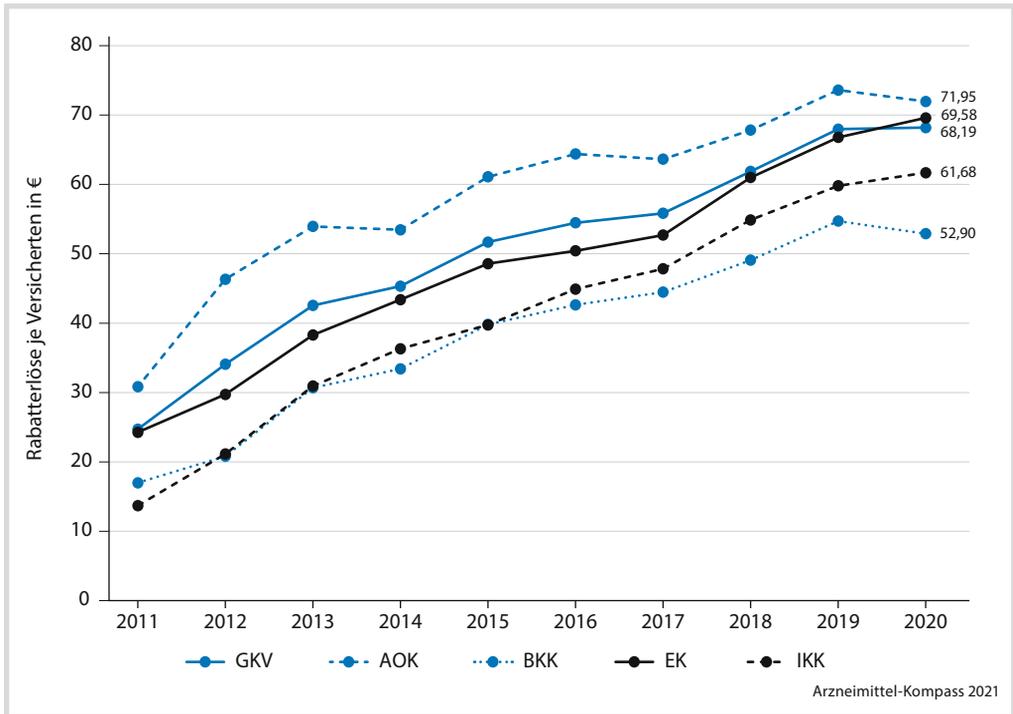


Abb. 16.12 Rabatterlöse je Versicherten nach Kassenart seit 2011 nach amtlichen Statistiken KJ1 und KM6 (Quelle: WlDO nach amtlichen Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit (KJ1 und KM6) für die jeweiligen Jahre)

in der Anbieterstruktur einhergeht, wird im Folgenden thematisiert. Ein stärkerer Preisdruck kann zu einer stärkeren Konzentration der Absätze auf wenige Unternehmen führen, aus der sich möglicherweise eine stärkere Marktmacht oder auch eine Marktberreinigung ergibt. Mit einer größeren Zahl an im Wettbewerb stehenden Herstellern sinkt üblicherweise der Preis. Je größer das Marktvolumen ist, desto besser können die Hersteller ihre Fixkosten aufgrund der höheren Mengen verteilen.

Die Betrachtung der Umsatzkonzentration kann auf mehreren Ebenen erfolgen, beispielsweise für alle Arzneimittel, generikafähige Arzneimittel oder Arzneimittel einzelner Wirkstoffe. Im generikafähigen Markt kann davon ausgegangen werden, dass Generikaanbieter die Möglichkeit haben, sich mit entsprechenden Investitionen als Anbieter eines jeglichen Arzneimittels im patentfreien Markt zu betätigen. Die pharmazeutischen Unternehmer

sind grundsätzlich in der Wahl der angebotenen Wirkstoffe frei und können ihr Wirkstoffportfolio flexibel und kurzfristig ändern. Die notwendigen Investitionen sind dabei – vor allem im Vergleich zur Entwicklung innovativer Arzneimittel – relativ gering: Die Entwicklung eines Generikums erfordert mit 5 Mio. € bei zwei Jahren Entwicklungszeit nur geringe finanzielle und zeitliche Aufwände (Bretthauer 2014). Generika-Anbieter können daher mit vergleichsweise wenig Aufwand flexibel ihr Marktsortiment verändern. Daher handelt es sich hier um einen hochdynamischen Markt, was dafür spricht, die Marktkonzentration wirkstoffübergreifend zu messen. Im Folgenden wird daher die Umsatzkonzentration für den Gesamtmarkt und für den gesamten generikafähigen Markt betrachtet.

Zur Beurteilung der Stärke der Anbieterkonzentration in Märkten wird der Herfin-

dahl-Hirschman-Index (HHI) verwendet, der unter anderem vom Statistischen Bundesamt und der Europäischen Kommission zur Beobachtung der Marktkonzentration herangezogen wird. Gemäß der Europäischen Kommission kennzeichnet ein Wert unterhalb von 1.000 eine niedrige Marktkonzentration, ein Wert bis 1.800 eine mittlere Konzentration und Werte oberhalb 1.800 kennzeichnen eine starke Marktkonzentration. Hier wird die Umsatzkonzentration im Jahr 2006, also vor Einführung der Rabattverträge, der Umsatzkonzentration im Markt im Jahr 2020 gegenübergestellt.

Im Ergebnis ist die Marktkonzentration im Generikamarkt, die bereits 2006 mit einem HHI von 478 insgesamt niedrig war, 2020 noch weiter auf 276 gesunken. Im Generikamarkt ist die Anbieterkonzentration ein wenig höher als im Gesamtmarkt (HHI: 219). Dies spiegelt wider, dass patentgeschützte Arzneimittel von vielen verschiedenen und nicht nur von einigen wenigen Anbietern entwickelt werden. Doch nicht nur an den eher abstrakten Werten des HHI lässt sich ein Rückgang der Anbieterkonzentration ablesen. Auch der Umsatzanteil, der sich auf die zehn oder 20 umsatzstärksten Anbieter konzentriert, ist seit 2006 kontinuierlich zurückgegangen. Im Generikamarkt vereinen beispielsweise die zehn stärksten Anbieter 43 % der Umsätze auf sich, während es 2006 noch 53 % waren (■ Tab. 16.3).

Durch die heute üblichen transparenten, europaweiten Ausschreibungen haben auch kleinere und unbekanntere Hersteller eine bessere Möglichkeit, daran teilzunehmen. Da das Markenimage eines Anbieters für die Auswahl des Präparats keine Rolle mehr spielt, ermöglichen die Rabattvertragsausschreibungen diesen Herstellern größere Chancen, in den deutschen Markt einzutreten.

Ausführliche Analysen rund um die Rabattverträge, die das WiDo in den vergangenen Jahren durchgeführt hat, machen noch weitere positive Auswirkungen der Rabattverträge auf diesen Markt transparent. Durch Exklusivverträge lassen sich gegenüber Verträgen

mit mehreren Anbietern höhere Einsparungen für die Krankenkassen erreichen. Exklusivverträge fördern zudem die Anbietervielfalt und bringen auch Vorteile für die Patient:innen in Form einer stabileren Versorgung. Darüber hinaus kann auch eine höhere Liefersicherheit erreicht werden (Schröder et al. 2020).

■ Festbeträge

Arzneimittel, die bestimmte Merkmale teilen, können einer Festbetragsgruppe zugeordnet werden, mit der eine Erstattungshöchstgrenze einhergeht. Nach den Vorgaben des § 35 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), für welche Arzneimittelgruppen Festbeträge festgesetzt werden können. Im Einzelnen handelt es sich dabei um Arzneimittel mit entweder demselben Wirkstoff, pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren (insbesondere chemisch verwandten) Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung (insbesondere Arzneimittelkombinationen). Festbeträge stellen damit eine indirekte Form der Preissteuerung dar, da sie nicht direkt in die Preissetzung der Hersteller eingreifen, sondern Erstattungshöchstgrenzen setzen. Die meisten Festbeträge werden im generikafähigen Markt festgesetzt.

Zum Stichtag 31. Dezember 2020 waren über das „GKV-Abrechnungsverzeichnis Arzneimittel“ 39.974 einzelne im Handel befindliche Produkte in 5.031 Arzneimittel-Standardaggregaten mit 643 unterschiedlichen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen als Festbetrags-Arzneimittel gemeldet. Die 552,1 Mio. Verordnungen dieser Arzneimittel (80,7 % des Gesamtmarktes) verursachten im Jahr 2020 Nettokosten von zusammen 14,1 Mrd. € (30,6 % des Gesamtmarktes).

Im Bereich der Biosimilars wird dieses Instrument noch zurückhaltend genutzt. So gibt es aktuell bei fünf der 16 biosimilarfähigen Wirkstoffe eine Festbetragsgruppe (Enoxaparin, Erythropoietin, Etanercept, Filgrastim und Infliximab, Stand 31.12.2020). Im Jahr 2021 wurde ein wirkstoffübergreifender Festbetrag für die Gruppe der TNF-alpha-Hemmstoffe, unter anderem mit den ordnungsstarken

16.3 · Wie verteilen sich die Nettokosten und Verordnungen auf die Pharmafirmen?

■ **Tab. 16.3** Ausgewählte Kennwerte der Bruttoumsatzverteilung nach pharmazeutischen Anbietern in den Jahren 2006 und 2020

	2006	2020
Gesamtmarkt		
Bruttoumsatzanteil der 10 umsatzstärksten Hersteller	44 %	35 %
Bruttoumsatzanteil der 20 umsatzstärksten Hersteller	63 %	55 %
Herfindahl-Hirschman-Index ¹	276	219
Generikamarkt		
Bruttoumsatzanteil der 10 umsatzstärksten Hersteller	53 %	43 %
Bruttoumsatzanteil der 20 umsatzstärksten Hersteller	69 %	60 %
Herfindahl-Hirschman-Index	478	276

*Der Herfindahl-Hirschman-Index ist die Summe der quadrierten Anteilswerte und kann Werte von 1 bis 10.000 annehmen, wobei der minimale Wert bei Gleichverteilung des Absatzes über alle Anbieter (= minimale Konzentration), der maximale Wert hingegen bei maximaler Konzentration (also wenn der gesamte Absatz auf einen einzigen Anbieter entfällt) erreicht wird. Der ausgewiesene Rückgang beim Herfindahl-Hirschman-Index zwischen 2006 und 2020 zeigt, dass die Marktkonzentration abgenommen hat.
Arzneimittel-Kompass 2021

Wirkstoffen Adalimumab und Etanercept sowie noch patentgeschützten Wirkstoffen festgesetzt, von dem eine deutliche Marktwirksamkeit erwartet wird. Festbeträge bereiten den Boden für (übergreifende) Preissenkungen auf Basis wettbewerbsfähiger Preise. Ein zusätzlicher Preiswettbewerb kann über Rabattverträge realisiert werden. Insofern kommt der 2019 mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) beschlossenen und für die zweite Jahreshälfte 2022 erwarteten Liste des G-BA zur Austauschbarkeit von Biosimilars eine besondere Bedeutung zu.

16.3 Wie verteilen sich die Nettokosten und Verordnungen auf die Pharmafirmen?

Die Nettokosten im GKV-Arzneimittelmarkt 2020 in Höhe von 46,19 Mrd. € entsprechen einem Umsatz der pharmazeutischen Industrie nach Herstellerabgabepreisen ohne Mehrwertsteuer von insgesamt 34,35 Mrd. €.

Die fünf Hersteller im gesamten Arzneimittelmarkt der GKV, auf die die höchsten Nettokosten im Jahr 2020 entfielen, vereinen einen Anteil von 26,3 % des Gesamtmarkts auf sich. In ■ Tab. 16.4 sind die 21 laut der Wirtschaftsprüfungsgesellschaft EY weltweit umsatzstärksten Pharmaunternehmen aufgeführt (EY 2021), sortiert nach GKV-Nettokosten. Bei diesen Unternehmen handelt es sich mit Ausnahme von Novartis eher um Hersteller, die das Gros ihrer Umsätze mit Pa-

Tab. 16.4 Nettokosten, verordnete Tagesdosen und umsatzstärkstes Arzneimittel im GKV-Arzneimittelmarkt 2020 sowie EBIT-Margen der 21 Top-Pharmafirmen weltweit, sortiert nach GKV-Nettokosten

Rang Nettokosten	Hersteller	Konzernsitz	EBIT-Margen* in %	GKV Nettokosten in Mrd. €	Kostenanteil in %	DDD in Mrd.	Versorgungsanteil in %	Umsatzstärkstes Arzneimittel
1	Novartis	Schweiz	24,2	5,06	10,9	6,8	14,70	Lucentis®
2	Johnson & Johnson	USA	24,2	2,16	4,7	0,1	0,14	Zytiga®
3	Merck & Co.	USA	32,7	1,71	3,7	0,3	0,63	Keytruda®
4	Roche	Schweiz	33,4	1,63	3,5	0,0	0,07	Avastin®
5	Sanofi	Frankreich	20,4	1,59	3,4	1,4	2,99	Lantus®
6	Pfizer**	USA	24,2	1,49	3,2	0,3	0,75	Ibrance®
7	Bristol-Myers Squibb**	USA	18,2	1,14	2,5	0,2	0,35	Eliquis®
8	Bayer	Deutschland	16,5	1,06	2,3	0,4	0,77	Xarelto®
9	Amgen	USA	36,7	0,99	2,1	0,1	0,15	Kanjinti®
10	Takeda	Japan	8,9	0,95	2,1	0,1	0,24	Entyvio®
11	Biogen	USA	34,6	0,92	2,0	0,0	0,06	Tecfidera®
12	Eli Lilly	USA	30,8	0,85	1,8	0,3	0,55	Trulicity®
13	Astra Zeneca	Vereinigtes Königreich	15,6	0,83	1,8	0,3	0,59	Symbicort®
14	AbbVie	USA	34,3	0,79	1,7	0,1	0,23	Humira®
15	Boehringer Ingelheim	Deutschland	21,7	0,76	1,6	0,4	0,81	Jardiance®
16	Novo Nordisk	Norwegen	42,9	0,69	1,5	0,4	0,76	Novorapid®
17	Astellas	Japan	15,0	0,52	1,1	0,1	0,11	Xtandi®
18	GlaxoSmithKline	Vereinigtes Königreich	24,2	0,46	1,0	0,3	0,68	Viani®
19	Merck KGaA	Deutschland	17,9	0,40	0,9	0,6	1,34	Rebif®
20	Gilead Sciences	USA	45,8	0,38	0,8	0,0	0,03	Biktarvy®
21	Otsuka	Japan	14,9	0,08	0,2	0,0	0,01	Abilify®
	Top 21		25,7	24,46	53,0	12,0	26,4	
	Gesamt			46,19		45,32		

*EBIT-Margen und weltweiter Pharma-Umsatz gemäß EY (2021)

**Marktdaten der Vertriebsgemeinschaft Pfizer/Bristol hälftig aufgeteilt

Quelle: GKV-Arzneimittelindex, teilweise basierend auf EY (2021)
Arzneimittel-Kompass 2021

tentearzneimitteln erzielen: Zusammen ergeben sich 70 % dieser Umsätze mit Patentarzneimitteln. Wie für den Patentmarkt typisch (siehe ■ Tab. 16.1), sind die Versorgungsanteile – gemessen in Tagesdosen – dagegen sehr gering. Die Patentarzneimittel dieser Hersteller tragen nur 4,4 % zur gesamten Versorgung nach Tagesdosen bei. So entstehen beispielsweise die Nettokosten von 2,2 Mrd. € für Arzneimittel des Herstellers Johnson & Johnson im Jahr 2020 zu 96 % durch Patentarzneimittel. Allein die Arzneimittel dieses Herstellers sind damit für 4,7 % der gesamten Nettokosten im Markt verantwortlich. Die damit verordneten etwa 66 Mio. Tagesdosen hingegen entsprechen einem Versorgungsanteil von gerade einmal 0,14 % des Gesamtmarktes. Gemeinsam erreichen die Nettokosten aller 21 Unternehmen dieser Liste mit 24,46 Mrd. € einen Anteil von 53 % am Gesamtmarkt, nach Tagesdosen liegt der Anteil lediglich bei 26 %.

■ Gewinne der Arzneimittelhersteller

Nach den bei fast allen großen Pharmakonzernen stark gestiegenen Gewinnen im Jahr 2019 konnten auch im Jahr 2020 nahezu alle wieder positive Ergebnisse vermelden. Zur Gruppe der fünf Spitzenreiter mit den höchsten EBIT-Margen⁶ von jeweils deutlich über 30 % gehören die Biotechnologie-Unternehmen Gilead, AbbVie, Biogen, Amgen und Novo Nordisk. Angeführt wird diese Rangliste vom Biotechnologie-Unternehmen Gilead mit einem Ergebnis von 45,8 %. Insgesamt lag der Anteil des EBIT am Gesamtumsatz bei den 21 Top-Unternehmen stabil bei 25,7 % (EY 2021). Die Biotechnologie-Branche scheint dabei insgesamt nach wie vor besonders lukrativ zu sein: Im Vergleich mit durchschnittlichen EBIT-Margen der Top-Pharmaunternehmen ohne biotechnologischen Schwerpunkt von 21,0 % lagen deren Margen im Schnitt mit 36,7 %

deutlich höher (EY 2021). Die absolut höchsten Pharma-Gewinne konnte Roche weltweit mit 14,5 Mrd. € erwirtschaften. Insgesamt wird der internationale Pharmamarkt von US-Konzernen dominiert. Die deutschen Konzerne Bayer und Boehringer rangieren weltweit nach Umsatz erst auf den Plätzen 15 und 17 (EY 2021). Für den deutschen Arzneimittelmarkt können sich zumindest Bayer und weitere europäische Konzerne weiter vorne behaupten, dennoch sind auch im deutschen Markt die US-Konzerne stark vertreten und erzielen in dieser Übersicht zusammen ca. 43 % der Nettokosten.

Gesamtwirtschaftlich betrachtet werden in der Branche Pharma und Biotechnologie sowohl in Europa als auch in den Vereinigten Staaten die mit Abstand höchsten EBIT-Margen erzielt. Im Vergleich zur Pharmabranche lag diese Kennzahl für das Jahr 2018 in der ebenfalls finanzkräftigen Branche der Informationstechnologie für die besonders in Forschung und Entwicklung starken Unternehmen lediglich bei 18,8 % (EY 2019). Auch hier gibt es mit Apple, Microsoft und Google durchaus erfolgreiche Unternehmen, die aber in ihren EBIT-Margen bei weitem nicht an die der oben genannten Biotechnologieunternehmen herankommen.

Diese Beobachtung wird auch durch die Studie von Ledley et al. (2020) unterstützt, die zeigen konnten, dass die Rentabilität der großen pharmazeutischen Unternehmen in den Jahren 2000 bis 2018 signifikant höher war als die von großen Unternehmen aus anderen Branchen: So lag die durchschnittliche internationale EBITDA-Marge⁷ der untersuchten pharmazeutischen Unternehmen bei 29,4 %, während sie bei den betrachteten Großunternehmen aus anderen Branchen bei 19,0 % lag.

6 Earnings Before Interest and Taxes; Gewinn vor Zinsen und Steuern.

7 Earnings Before Interest, Taxes, Depreciation and Amortization; Gewinn vor Zinsen, Steuern, Abschreibungen auf Sachanlagen und Abschreibungen auf immaterielle Vermögensgegenstände.

16.4 Der Arzneimittelmarkt in der COVID-19-Pandemie

Auch im Arzneimittelmarkt der GKV sind die Spuren der globalen COVID-19-Pandemie deutlich erkennbar. Wie in den vorangegangenen Abschnitten gezeigt, sind sowohl die Gesamtumsätze wie auch die Menge an insgesamt verbrauchten Tagesdosen und nicht zuletzt auch die Gewinne der großen Pharmaunternehmen weiterhin deutlich angestiegen; die Branche scheint also insgesamt betrachtet deutlich weniger von Einschnitten betroffen gewesen zu sein als andere Branchen (siehe ▶ Kap. 7 von Kirchhoff zur Krisenresistenz der Pharmabranche). Zu den Verbräuchen und Umsätzen der Impfstoffe gegen COVID-19 lassen sich für Deutschland keine Aussagen treffen, da diese zentral über das Bundesgesundheitsministerium beschafft und verteilt

wurden und in den verfügbaren Daten nicht enthalten sind. Im Folgenden werden einige Besonderheiten im Markt 2020 näher betrachtet.

Üblicherweise gibt es von Monat zu Monat in jedem Jahr Schwankungen im Arzneimittelverbrauch, da sich unter anderem die Lage beweglicher Feiertage oder der Haupturlaubszeiten von Jahr zu Jahr unterscheiden. Ebenso können Zeitraum und Intensität saisonaler Krankheitsereignisse wie beispielsweise Grippe- oder Erkältungswellen einen Einfluss auf die monatlichen Gesamtverbräuche haben. Im Jahr 2020 zeigt sich hingegen eine durchaus große Abweichung des monatlichen Arzneimittelverbrauchs, insbesondere im Monat März, in dem im Vergleich mit den durchschnittlichen Vorjahreswerten über 15 % mehr Packungen verordnet wurden. In den folgenden Monaten April und Mai hingegen lag die Zahl der Packungen zwischen 8 und 11 %

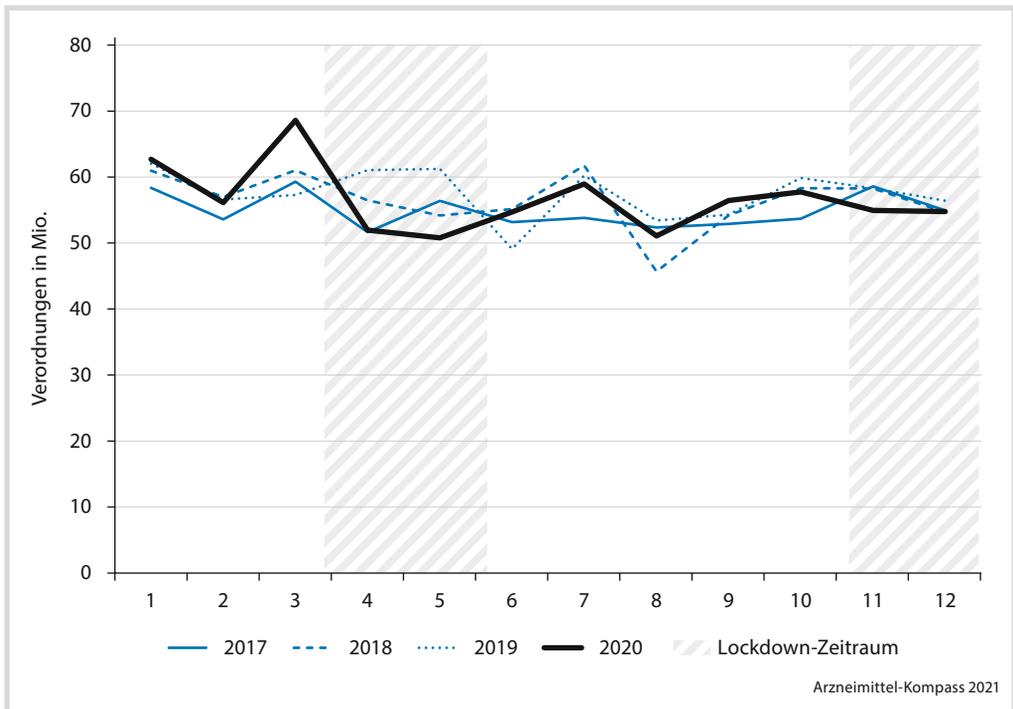
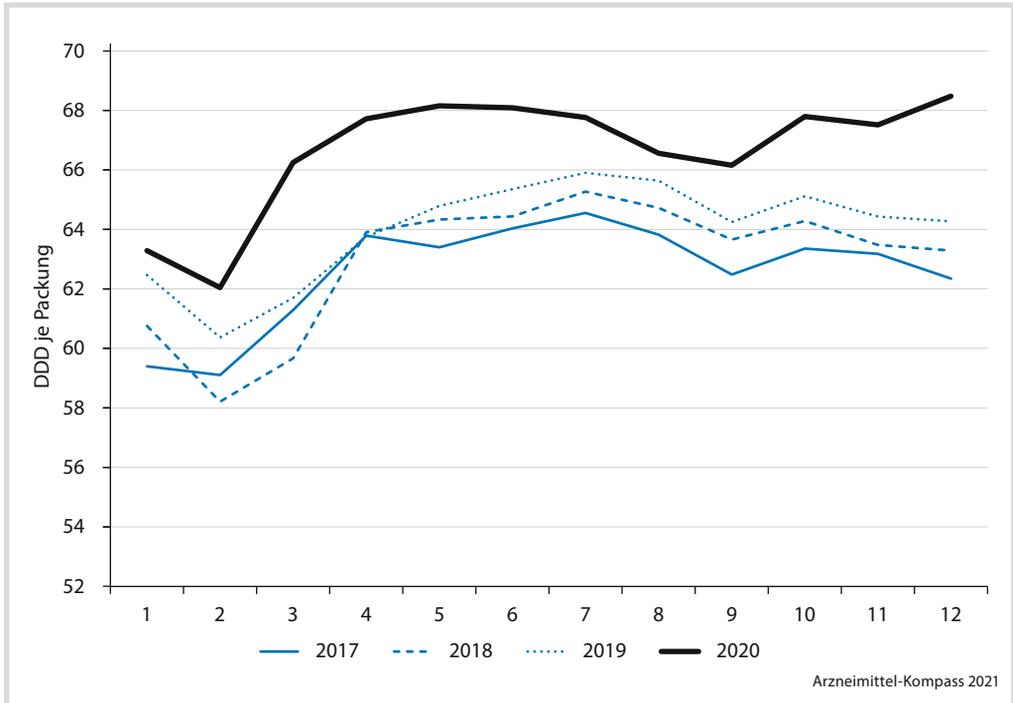


Abb. 16.13 Monatliche Verordnungsmengen in den Jahren 2017 bis 2020; Zeiträume der bundesweiten Lockdown-Maßnahmen 2020 hervorgehoben (Quelle: GKV-Arzneimittelindex)

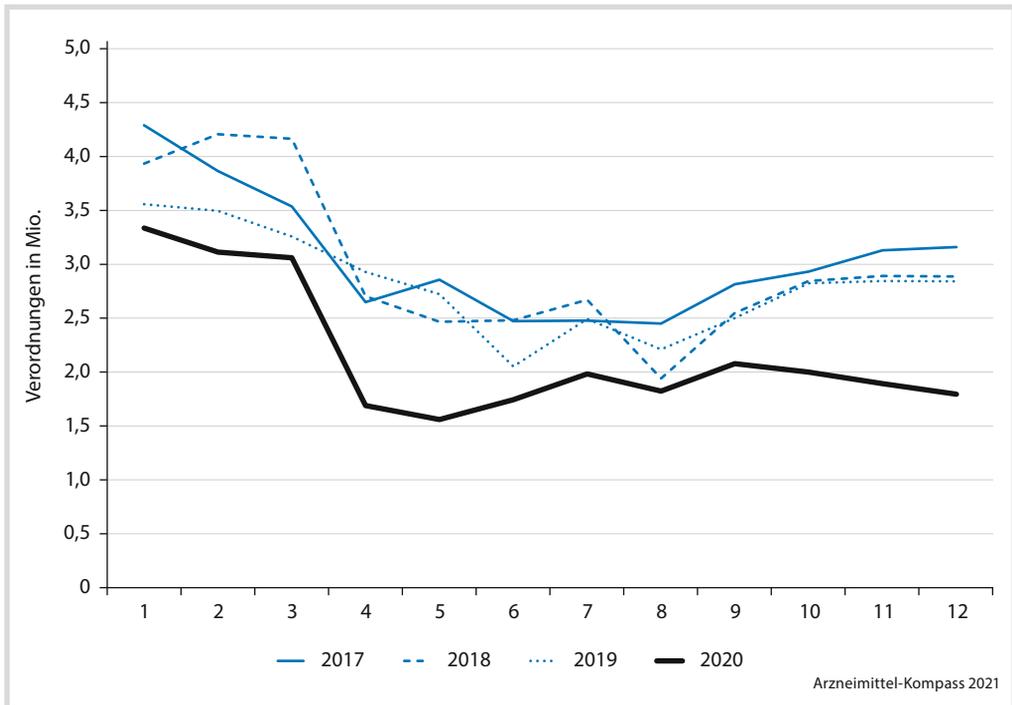


■ **Abb. 16.14** Monatlich durchschnittlich verordnete Packungsgrößen nach Tagesdosen je Packung in den Jahren 2017 bis 2020 (zur Verdeutlichung ist die y-Achse gestaucht dargestellt) (Quelle: GKV-Arzneimittelindex)

unter den durchschnittlichen Monatswerten. Auch in den Monaten November und Dezember wurden etwas weniger Arzneimittelrezepte in den Apotheken eingelöst als üblicherweise (■ Abb. 16.13). Für diese ungewöhnliche Entwicklung kann ein Zusammenhang mit den bundesweiten Lockdown-Maßnahmen mit Ausgangsbeschränkungen zur Kontaktvermeidung während der COVID-19-Pandemie angenommen werden, die von Mitte März bis Mai sowie schrittweise ab November ergriffen wurden. In dieser Zeit blieben viele Arztbesuche aus oder wurden verschoben (Mangiapano et al. 2021). Der ungewöhnlich hohe Verbrauch im März lässt sich als Vorzieheffekt interpretieren: Viele Versicherte haben sich angesichts der bevorstehenden Maßnahmen rechtzeitig mit ihren Dauermedikationen versorgt. Vergleichbar auffällig lässt sich dies allerdings nicht für die zweite Lockdownphase zum Jahresende beobachten, wofür die Erfah-

runge aus dem ersten Lockdown ein Grund sein können.

Trotz der dadurch insgesamt über das gesamte Jahr 2020 um 1,6 % gesunkenen Menge an verordneten Arzneimittelpackungen hat der Verbrauch an Tagesdosen gemessen um 2,4 % zugenommen. Dies lässt sich über eine stärkere Zunahme von größeren Packungen mit mehr enthaltenen Tagesdosen erklären, wie anhand der in ■ Abb. 16.14 dargestellten monatlich durchschnittlich verordneten Packungsgröße erkennbar ist. So lag insbesondere in den Phasen der Kontakteinschränkungen im März und April sowie November und Dezember die durchschnittliche Packungsgröße um ca. 6 bis 9 % über den durchschnittlichen Werten der Vorjahre. Ob sich hieraus eine dauerhafte Entwicklung zu deutlich größeren Packungen ergibt, wird sich erst in den kommenden Jahren bei Normalisierung der Voraussetzungen beurteilen lassen.



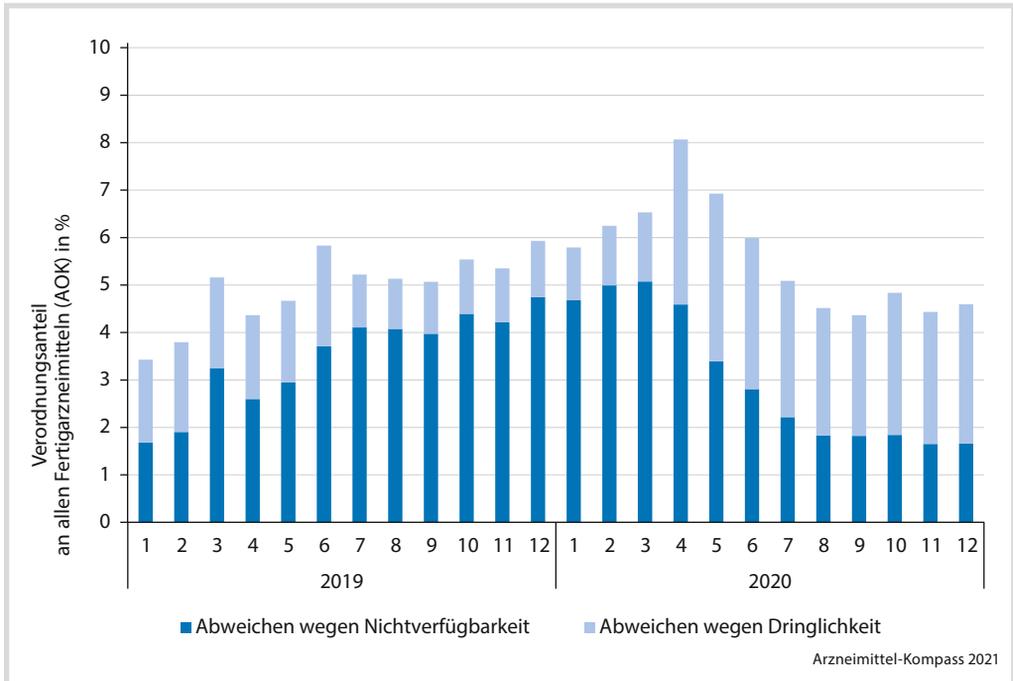
■ **Abb. 16.15** Monatliche Verordnungsmengen von Antibiotika (ATC-Gruppe J01) in den Jahren 2017 bis 2020 (Quelle: GKV-Arzneimittelindex)

Insgesamt lässt sich vor allem für chronische Erkrankungen mit dauerhaft und regelmäßig einzunehmender Medikation annehmen, dass den GKV-Versicherten eine weitgehend kontinuierliche Versorgung mit Arzneimitteln möglich war. Die Untersuchung des WiDO für den März 2020 zeigt, dass insbesondere bei den dauerhaft von einer großen Zahl an Patient:innen eingenommenen Herz-Kreislauf-, Magen-Darm- und Diabetes-Medikamenten höhere Mengen an Tagesdosen als üblich in Anspruch genommen wurden (Schröder et al. 2020).

Für einzelne Indikationsbereiche lassen sich auf der anderen Seite aber auch gegensätzliche Entwicklungen im Jahr 2020 beobachten. So sind insbesondere die Antibiotikaverordnungen im Vergleich zu den Vorjahren zum Teil erheblich zurückgegangen. Auch für die in ■ Abb. 16.15 dargestellten Vorjahre lassen sich zwar insbesondere in den „klassischen“

Erkältungsmonaten Dezember bis März Unterschiede erkennen, abhängig von der jeweiligen Intensität von Erkältungswellen. Jedoch lagen die monatlichen Verordnungsmengen im Jahr 2020 durchweg deutlich unter den üblicherweise monatlich verordneten Packungsmengen, im Mittel um 27 %, in der Spitze in den Lockdown-Monaten April, Mai und Dezember 2020 sogar um ca. 40 % darunter (■ Abb. 16.15). Ähnliches zeigt sich auch für die Husten- und Erkältungsmittel, die in der Regel nur für Kinder und Jugendliche erstattungsfähig sind. Hier betragen die Rückgänge im Vergleich zu den durchschnittlichen Vorjahreswerten in den genannten Monaten sogar 55 bis 64 %.

Für diese deutlichen Rückgänge ist ein Zusammenhang mit den Kontaktbeschränkungen sowohl für private als auch berufliche und schulische Interaktionen anzunehmen. Wo Menschen sich nicht begegnet sind, wurden



■ **Abb. 16.16** Monatliche Anteile der Fertigarzneimittel, für die Apotheken eine Ersatzabgabe wegen Nichtverfügbarkeit oder Dringlichkeit vorgenommen haben (Daten für AOK-Versicherte) (Quelle: GKV-Arzneimittelindex)

nicht nur die mit den Maßnahmen beabsichtigten Übertragungen des Coronavirus vermieden, sondern es ist zu vermuten, dass auch Infektionen mit anderen Erregern deutlich seltener stattgefunden haben und infolgedessen diese mit weniger Arzneimitteln behandelt wurden. Auch die Beachtung der sogenannten AHA+A-Regel (Abstand halten, Hygieneregeln beachten, Alltagsmasken tragen, Corona-Warn-App aktivieren (BMG 2020)) wird hier einen Einfluss gehabt haben. Es kann jedoch auch angenommen werden, dass selbst bei erlebten Infekten seltener eine Arzneimitteltherapie durchgeführt wurde, um Kontakte in Arztpraxen und Apotheken zu vermeiden.

Verschiedentlich wurde eine Verschlechterung hinsichtlich der Arzneimittelversorgung der Versicherten in Bezug auf die Versorgungskontinuität und Liefersicherheit befürchtet (Reinhardt 2020; Süddeutsche Zeitung 2020). So wurde angesichts der Lockdown-Maßnahmen auch in anderen Teilen der Welt

– insbesondere Indien und China – mit Fabrik-schließungen und Handelsbeschränkungen befürchtet, dass es zu einer Verknappung an Arzneimitteln kommen könnte. Die Auswertung der in den Apotheken durchgeführten Ersatzabgaben⁸ lässt jedoch keine Zunahme an nicht verfügbaren Arzneimitteln erkennen: Die Ersatzabgabe wegen Nichtverfügbarkeit ist sogar von durchschnittlich 3,4% der Verordnungen 2019 auf 3,1% im Jahr 2020 zurückgegangen.

Die Apotheken hatten zur Vermeidung zusätzlicher Kontakte während der Pandemiezeit die Möglichkeit, auch ohne Nachweis einer

⁸ Grundsätzlich sind Apotheken verpflichtet, statt des namentlich verordneten Arzneimittels ein wirkstoffgleiches vergleichbares Arzneimittel abzugeben, wenn beispielsweise Festbeträge oder Rabattverträge der Krankenkassen dies vorsehen. In begründeten Ausnahmefällen kann jedoch hiervon abgewichen werden, bspw. wenn das Arzneimittel nicht verfügbar ist oder zugunsten einer unverzüglichen Versorgung der Patient:innen entschieden wird.

Nichtverfügbarkeit ein vergleichbares, wirkstoffidentisches Arzneimittel abzugeben. Diese mit „Abweichen wegen Dringlichkeit“ bezeichneten Ersatzabgaben haben ab April 2020 leicht zugenommen, für das Jahr 2020 auf durchschnittlich 2,5 % der Fertigarzneimittel gegenüber 1,5 % im Vorjahr (■ Abb. 16.16). Die gemeinsame Betrachtung dieser Ersatzabgaben lässt jedoch keine übermäßige Zunahme der Nichtverfügbarkeiten in den Zeiten der Pandemie erkennen; in allen dokumentierten Fällen wurde vielmehr eine alternative Versorgung der Versicherten mit gleichwertigen Arzneimitteln in den Apotheken sichergestellt.

Wie für viele Lebensbereiche wird es auch für den Arzneimittelmarkt interessant sein zu beobachten, welche offenbar pandemiebedingten Trends erhalten werden und welche sich gegebenenfalls wieder aufheben oder gar ins Gegenteil umschlagen.

Literatur

- Bretthauer B (2014) Biosimilars 2.0. Weichen für die nachhaltige Versorgung stellen. IMPLICONplus 06 Bundesministerium für Gesundheit (2016) Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG). <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/a/arzneimittelmarktneuordnungsgesetz-amnog.html>. Zugegriffen: 3. Juli 2020
- Bundesministerium für Gesundheit (2020) Mit der AHA+A-Formel gegen Corona. <https://www.bundesregierung.de/breg-de/themen/coronavirus/aha-a-formel-1774474>. Zugegriffen: 7. Juli 2021
- Bundesministerium für Gesundheit (2021) Gesetzliche Krankenversicherung Vorläufige Rechnungsergebnisse 1. bis 4. Quartal 2019. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/GKV/210302_PM_Anlage_barrierefrei_1.-4_Qu_2020_bf_Tabelle.pdf. Zugegriffen: 23. Juni 2021
- EY (2019) Top 500 F&E: Wer investiert am meisten in Innovationen? https://assets.ey.com/content/dam/ey-sites/ey-com/de_de/news/2019/07/ey-top-500-fe-unternehmen-der-welt-2019.pdf?download. Zugegriffen: 5. Juli 2021
- EvaluatePharma (2018) Orphan Drug Report 2018. <http://www.evaluategroup.com/public/Reports/EvaluatePharma-Orphan-Drug-Report-2018.aspx>.
- EvaluatePharma (2020) Orphan Drug Report 2020. <https://www.evaluate.com/orphan-drugs>. Zugegriffen: 5. Juli 2021
- EY (2021) Die größten Pharmafirmen weltweit. Analyse der wichtigsten Finanzkennzahlen der Geschäftsjahre 2018, 2019 und 2020. https://assets.ey.com/content/dam/ey-sites/ey-com/de_de/news/2021/06/ey-pharma-bilanzen-2021.pdf?download. Zugegriffen: 5. Juli 2021
- Ledley FD, McCoy SS, Vaughan G et al (2020) Profitability of large pharmaceutical companies compared with other large public companies. *JAMA* 323(9):834–843
- Litsch M, Bogum J, Hopfgarten C (2019) Anpassungsbedarf in der Arzneimittelversorgung. *G&S Gesundheits- Sozialpolitik* 73(2):13–18
- Ludwig WD (2019) Orphan Drugs aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Chancen und Herausforderungen. *Internist* 60(4):399–404
- Mangiapane S, Zhu L, Kretschmann J et al (2021) Veränderung der vertragsärztlichen Leistungsanspruchnahme während der COVID-Krise, Berlin 16.04.2021. https://www.zi.de/fileadmin/images/content/Publikationen/Trendreport_4_Leistungsanspruchnahme_COVID_2021-04-19.pdf. Zugegriffen: 6. Juli 2021
- Marselis D, Hordijk L (2020) From blockbuster to „nichebuster“: how a flawed legislation helped create a new profit model for the drug industry. *BMJ* 370(2020):m2983. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2983>
- Reichelt H (1988) Eine Methode der statistischen Komponentenerlegung. Konzept einer erweiterten Index-Analyse volkswirtschaftlicher Änderungsraten. https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationsdatenbank/wido_all_mat31_1988_0109.pdf (WIDÖ-Materialien 31, Bonn)
- Reinhardt K (2020) „Die Lieferengpässe bei Impfstoffen beunruhigen mich sehr“. Interview im Tagesspiegel vom 26.08.2020. <https://www.tagesspiegel.de/wirtschaft/aerztepraesident-klaus-reinhardt-im-interview-die-lieferengpaeisse-bei-impfstoffen-beunruhigen-mich-sehr/26129292.html>. Zugegriffen: 7. Juli 2021
- Schröder M, Telschow C (2017) Der GKV-Arzneimittelmarkt 2016: Trends und Marktsegmente. In: Schwabe U et al (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report 2017*. Springer, Berlin, S 137–166
- Schröder M, Lohmüller J, Telschow C (2019) Kostenentlastung durch Biosimilars – Was ist real, was wäre möglich? *Kompodium Biosimilars* 4:32–38. <https://doi.org/10.1055/a-0755-1936>
- Schröder M, Lohmüller J, Telschow C et al (2020) Der GKV-Arzneimittelmarkt. Bericht 2020. Wissenschaftliches Institut der AOK, Berlin. <https://www.wido.de/forschung-projekte/arzneimittel/gkv-arzneimittelmarkt/>. Zugegriffen: 8. Juli 2021

- Schweitzer SO, Lu ZJ (2018) Pharmaceutical economics and policy: perspectives, promises, and problems. Oxford University Press
- Süddeutsche Zeitung (2020) Lieferengpässe für Medikamente möglich. Online Meldung aus dem dpa Newskanal vom 07.09.2020. [https://www.sueddeutsche.de/gesundheits-lieferengpaesse-fuer-medikamente-moeglich-dpa-urn-newsml-dpa-com-20090101-200907-99-459572](https://www.sueddeutsche.de/gesundheit/gesundheits-lieferengpaesse-fuer-medikamente-moeglich-dpa-urn-newsml-dpa-com-20090101-200907-99-459572). Zugegriffen: 7. Juli 2021
- WIdO (2021) Der GKV-Arzneimittelmarkt: Klassifikation, Methodik und Ergebnisse 2021. <https://wido.de/forschung-projekte/medizin/methoden/?L=0>

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Kapitel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.





AMNOG: Ziel, Funktionsweise und Ergebnisse

Daniel Erdmann, Wiebke Wittmüß und Jörn Schleeff

Inhaltsverzeichnis

- 17.1 Bewertung des Zusatznutzens – 274
- 17.2 Erstattungsbetrag: Der Zusatznutzenorientierte Preis – 278
- 17.3 AMNOG als lernendes System – 281
- 17.4 Fazit – 284

■ ■ Zusammenfassung

Seit nunmehr zehn Jahren werden neu eingeführte Arzneimittel in Deutschland auf ihren Zusatznutzen untersucht und Preise auf Basis dieser Bewertung vereinbart. Der Artikel fasst zunächst die veröffentlichten Nutzenbewertungen des G-BA zusammen und analysiert diese auf Ebene der Therapiegebiete. Hierbei wird ein verstärktes Augenmerk auf die regulativ bedingte Sonderrolle von Orphan Drugs gelegt. Im zweiten Teil werden die Verhandlungsergebnisse und der zu beobachtende starke Ausgabenanstieg neuer patentgeschützter Arzneimittel betrachtet. Der Artikel schließt mit einer Betrachtung zum AMNOG als weiterhin lernendes System.

17.1 Bewertung des Zusatznutzens

Im Zentrum des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) steht die Sicherstellung einer zweckmäßigen, qualitativ hochwertigen und wirtschaftlichen Arzneimittelversorgung. Das Gesetz verpflichtet pharmazeutische Unternehmer, für jedes ab dem 1. Januar 2011 in den deutschen Markt eingeführte erstattungsfähige Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff den Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen (§ 35a SGB V). Auf Basis des Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über die Nutzenbewertung verhandeln der GKV-Spitzenverband (GKV-SV) und der pharmazeutische Unternehmer für das Arzneimittel einen neuen Abgabepreis, den sog. Erstattungsbetrag (§ 130b SGB V), es sei denn, der G-BA hat das Arzneimittel direkt einer Festbetragsgruppe zugeordnet. Im ersten Jahr der Vermarktung darf der pharmazeutische Unternehmer den Preis für das Arzneimittel frei bestimmen. Ab dem zweiten Vertriebsjahr gilt dann der Erstattungsbetrag als höchstmöglicher Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers.

Die Zusatznutzenbewertung wird spätestens sechs Monate nach Markteintritt des Arzneimittels mit dem Beschluss des G-BA abgeschlossen und veröffentlicht. Der G-BA trifft darin sowohl eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit als auch über das Ausmaß des Zusatznutzens. In 60 % der 295 bis zum 1. März 2021 im Rahmen des § 35a SGB V bewerteten Arzneimittel (exkl. Festbetrags-Schnelleingruppierungen) hat der G-BA einen Zusatznutzen feststellen können, davon in gut 53 % der Fälle sogar in allen Patientengruppen des jeweiligen G-BA-Beschlusses. Die Ergebnisse der Bewertungen des G-BA nach Ausmaß und Wahrscheinlichkeit auf der Ebene der durch den G-BA vorgegebenen Patientengruppen sind in [Abb. 17.1](#), getrennt nach Arzneimitteln zur Behandlung seltener Krankheiten (sog. Orphan Drugs) und allen anderen Arzneimitteln (hier als „Nicht-Orphan-Arzneimittel“ bezeichnet), dargestellt.

Die 295 durch den G-BA untersuchten Arzneimittel werden in insgesamt 879 Patientengruppen eingesetzt. Einen echten Beleg für einen Zusatznutzen konnte der G-BA bei Nicht-Orphan-Arzneimitteln bis zum Stichtag 1. März 2021 nur für 9 von 720 Patientengruppen (ca. 1 %) ableiten. Bei allen anderen Patientengruppen war der attestierte Zusatznutzen nicht eindeutig belegt und mit Unsicherheit behaftet. Bei knapp 95 % aller bewerteten Patientengruppen von Nicht-Orphan-Arzneimitteln war es dem G-BA möglich, eine Quantifizierung des Zusatznutzens vorzunehmen (erheblicher, beträchtlicher, geringer oder nicht belegter Zusatznutzen). Bei den Orphan-Arzneimitteln bescheinigte der G-BA für 55 % aller Patientengruppen einen „nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“. Hierbei handelt es sich u. a. auch um Arzneimittel mit fehlenden oder extrem unsicheren Nachweisen aufgrund der gesetzlichen Verpflichtung, bei Orphan Drugs einen Zusatznutzen auszusprechen. Orphan-Arzneimittel, welche im Laufe eines Jahres mehr als 50 Mio. € innerhalb der GKV umsetzen, durchlaufen eine reguläre Vollbewertung, an deren Ende auch

17.1 · Bewertung des Zusatznutzens

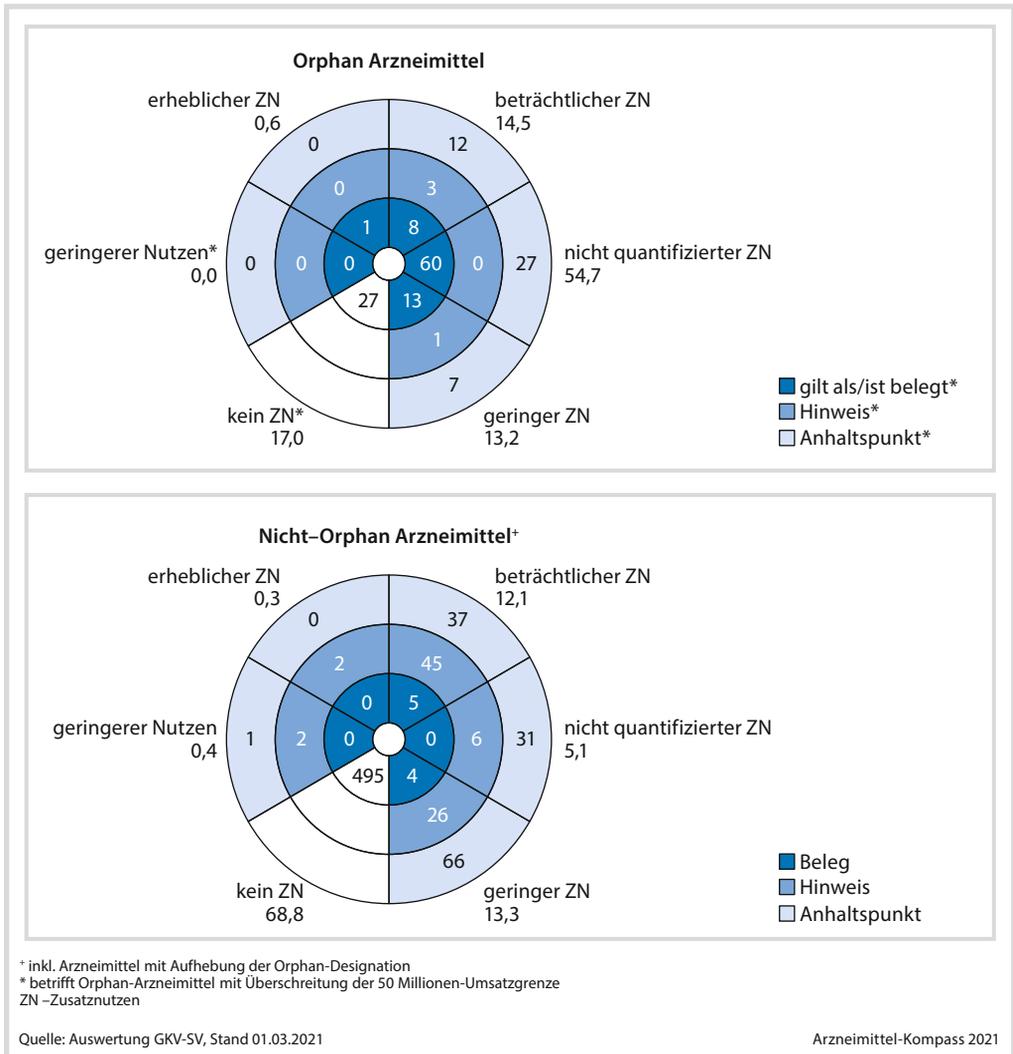


Abb. 17.1 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bei Nicht-Orphan-Arzneimitteln und Orphan-Arzneimitteln auf Patientengruppenebene, in % (Quelle: Eigene Auswertung der Nutzenbeschlüsse des G-BA, Stand: 01.03.2021)

der Beschluss stehen kann, dass der Wirkstoff für bestimmte oder sogar für alle Patientengruppen keinen Zusatznutzen aufweist.¹ Da zunehmend Orphan Drugs den Schwellenwert von 50 Mio. € übersteigen, liegt der Anteil der Patientengruppen von Orphan Drugs, für die kein Zusatznutzen feststellbar ist, bei mittler-

weile 17%. Somit weisen Orphan Drugs für knapp 72% aller bewerteten Patientengruppen entweder keinen Zusatznutzen oder einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen auf, was die Problematik der gesetzlichen Sonderstellung von Orphan-Arzneimitteln aufzeigt.

Für Orphan-Arzneimittel reichen die Daten der Zulassung somit regelmäßig nicht aus, um ihren patientenrelevanten Zusatznutzen in der G-BA-Nutzenbewertung zu beurteilen. Da-

1 Weitergehende Informationen zur rechtlichen Sonderstellung von Orphan-Arzneimitteln s. ► Kap. 8.

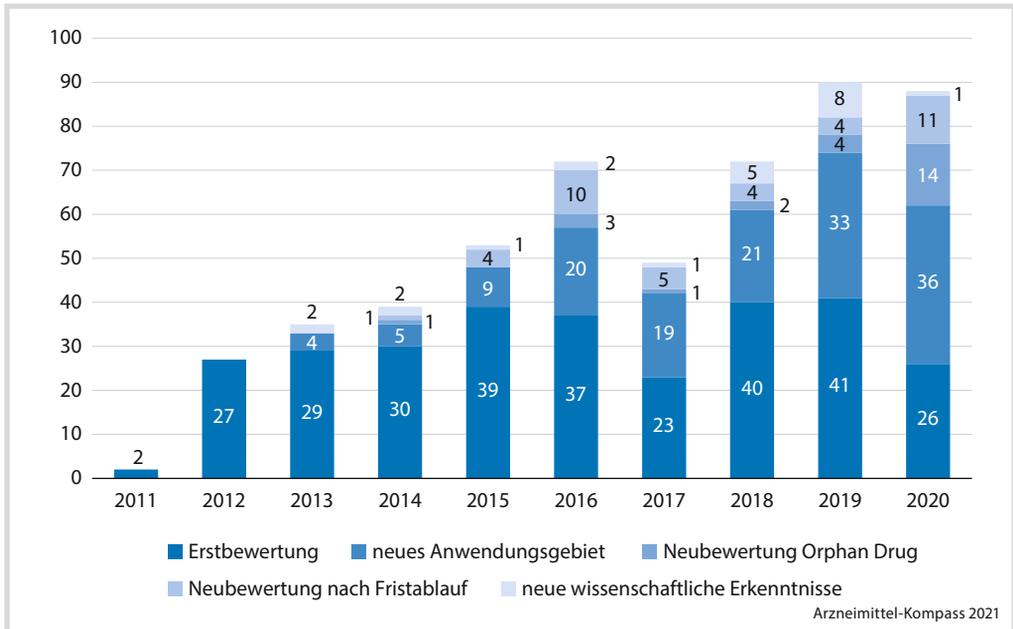
her ist es sinnvoll, auch nach der Zulassung für diese Arzneimittel weitere Evidenz zu Behandlungsergebnissen und Nebenwirkungen aufzubauen. Solange pharmazeutische Unternehmer derartige Belege nicht vorlegen können, sollte sich die fortbestehende Unsicherheit auch in entsprechend niedrigeren Preisen niederschlagen.

■ **Zur Entwicklung der G-BA-Beschlusszahlen in den ersten zehn Jahren AMNOG**

■ **Abb. 17.2** stellt die Anzahl der G-BA-Beschlüsse und deren jeweilige Verfahrensgrundlage für die Jahre 2011 bis 2020 dar.

Insgesamt lässt sich weiterhin ein ansteigender Trend bei der Gesamtzahl der durch den G-BA veröffentlichten Nutzenbeschlüsse feststellen. So nahm die Zahl der Bewertungen zwischen 2011 und 2019 (mit Ausnahme des Jahres 2017) von Jahr zu Jahr zu und auch im Jahr 2020 wurde die bisherige Höchstmarke an Beschlüssen aus dem Jahr 2019 nur knapp verfehlt.

Mit knapp 56 % aller jemals durchgeführten Bewertungen ist die Gruppe der erstmals bewerteten Wirkstoffe weiterhin am bedeutendsten. Absolut betrachtet kam es im Jahr 2020 allerdings mit „nur“ 26 entsprechenden Bewertungen zu einer deutlichen Reduktion im Vergleich zum Vorjahr mit dem bisherigen Allzeithoch von 41 Beschlüssen zu Erstbewertungen. Merklich an Bedeutung hinzugewonnen hat hingegen die Bewertung weiterer neuer Anwendungsgebiete. Die entsprechende Zahl wuchs von gerade einmal vier Bewertungen im Jahr 2013 nahezu stetig bis auf 36 im Jahr 2020 an. Somit lagen im Jahr 2020 zum ersten Mal mehr Bewertungen zu neuen Anwendungsgebieten von AMNOG-Arzneimitteln vor als zu erstmals bewerteten Arzneimitteln. Ebenfalls deutlich an Bedeutung hinzugewonnen hat die Vollbewertung von Orphan-Arzneimitteln, die zunächst unter der gesetzlichen (Zusatz-)Nutzenfiktion nur eingeschränkt bewertet worden sind (insgesamt 25). Der Großteil der entsprechenden Bewertungen (20) wurde dabei für Orphan-Arzneimittel durchgeführt, die inner-



■ **Abb. 17.2** Anzahl Nutzenbewertungen je Bewertungsanlass im Zeitverlauf (Quelle: Eigene Auswertung der Nutzenbeschlüsse des G-BA; Stand: 01.03.2021)

halb eines Jahres GKV-Umsätze von mehr als 50 Mio. € erzielten. Allein 13 entsprechende Vollbewertungen nach Überschreiten der 50 Mio. €-Grenze fanden dabei im Jahr 2020 statt. Immerhin fünf Vollbewertungen ehemaliger Orphan-Arzneimittel wurden zwischen 2011 und 2020 notwendig, nachdem der Orphan-Drug-Status seitens der europäischen Zulassungsbehörde aufgehoben wurde (davon ein Fall im Jahr 2020). Im Trend ebenfalls ansteigend sind Nutzenbewertungen infolge des Ablaufs einer durch den G-BA beauftragten Befristung eines Vorgängerbeschlusses. Derartige Befristungen werden regelmäßig seitens des G-BA ausgesprochen, wenn noch wichtige zusätzliche Evidenz benötigt wird, um bestehende Zusatznutzenunsicherheiten zu beseitigen. Zu guter Letzt erfolgten in den betrachteten zehn Jahren 22 Bewertungen aufgrund des Vorliegens neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse. Damit stellt diese Kategorie mit einem Anteil von etwa 4 % die kleinste der aufgeführten Kategorien dar. Die meisten dieser Verfahren wurden dabei von pharmazeutischen Unternehmen angestrengt (16), die übrigen durch den G-BA (6). 2019 war dabei mit acht Bewertungen bislang das Jahr mit den meisten entsprechenden Verfahren. Diese wurden jeweils zur Hälfte durch pharmazeutische Unternehmen (4) sowie durch den G-BA (4) initiiert.

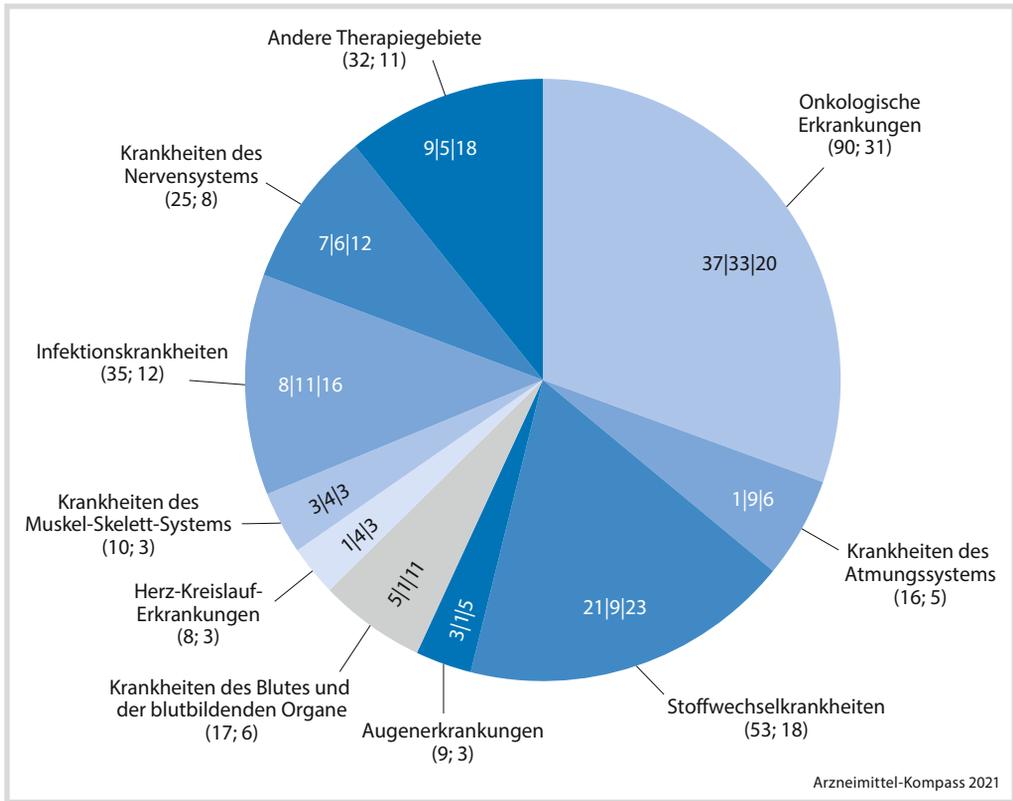
■ ■ Therapiegebietspezifische Analyse der G-BA-Bewertungen

Die folgende  Abb. 17.3 stellt die Verteilung der 295 durch den G-BA zum Stand 1. März 2021 bewerteten Arzneimittel auf einzelne Therapiegebiete dar und verdeutlicht zudem, wie viele Wirkstoffe je Therapiegebiet in allen bewerteten Patientengruppen einen Zusatznutzen aufweisen (1. Wert innerhalb des Tortendiagramms), bei wie vielen Wirkstoffen je Therapiegebiet zumindest teilweise (2. Wert) und für wie viele Wirkstoffe im jeweiligen Therapiegebiet kein Zusatznutzen festgestellt werden konnte (3. Wert).

Die Abbildung verdeutlicht, dass Onkologika mit knapp einem Drittel aller bewerteten Wirkstoffe das größte Therapiegebiet darstellen. Auffällig ist zudem, dass 37 der analysierten 90 Onkologika (= 41 %) für alle bewerteten Patientengruppen einen Zusatznutzen durch den G-BA anerkannt bekommen haben. Kein anderes Therapiegebiet weist einen höheren Anteil an Wirkstoffen mit 100 % Zusatznutzen auf.

Dies liegt u. a. auch daran, dass der Anteil der Orphan Drugs unter den Krebs-Arzneimitteln mit 38 % besonders hoch ausfällt und diese Arzneimittel *qua Gesetz einen Zusatznutzen zugesprochen bekommen*.

Am zweithäufigsten wurden bislang Wirkstoffe aus dem Therapiegebiet „Stoffwechselkrankheiten“ bewertet. Zu diesem Therapiegebiet zählen neben Volkskrankheiten wie Diabetes mellitus auch seltene, erblich bedingte Erkrankungen, wie z. B. Mukoviszidose. Auch in diesem Therapiegebiet liegt für 21 von 53 Wirkstoffen in allen Patientengruppen ein Zusatznutzen vor. Dies sind – abgesehen von einer Ausnahme – durchgängig Orphan Drugs, die bereits qua Gesetz für das komplette Anwendungsgebiet einen Zusatznutzen zugesprochen bekommen. Das drittgrößte Therapiegebiet unter den AMNOG-Arzneimitteln sind „Infektionskrankheiten“. Hierunter fallen insbesondere Arzneimittel, die gegen eine Form der Hepatitis wirken (14) und Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion (16). Unter den übrigen Therapiegebieten fällt auf, dass bei den „Augenerkrankungen“, den „Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe“ sowie in der Gruppe der „anderen Therapiegebiete“ mehr Wirkstoffe keinen Zusatznutzen aufweisen, als es Wirkstoffe mit einem (mindestens für eine Patientengruppe festgestellten) Zusatznutzen gibt. In den übrigen vier Therapiegebieten weisen hingegen mehr Wirkstoffe (zumindest teilweise) einen Zusatznutzen auf, als es Wirkstoffe ohne Zusatznutzen gibt.



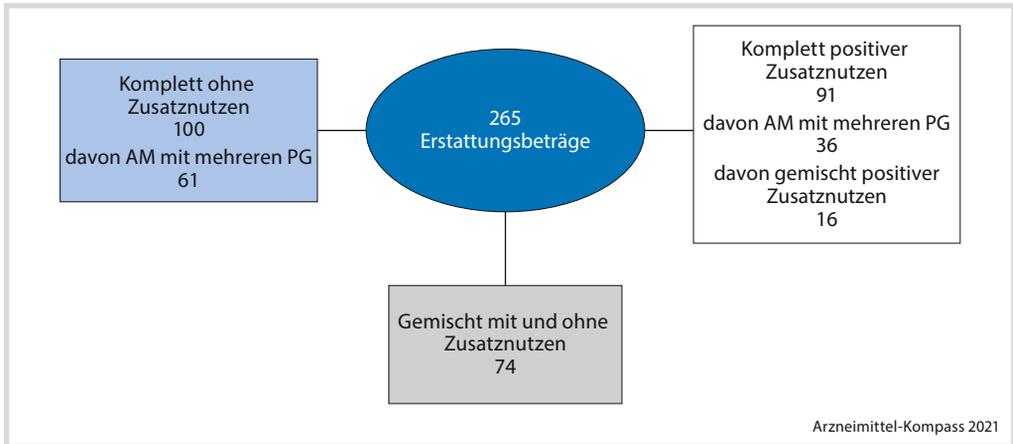
■ **Abb. 17.3** Nutzenbewertungen aufgeteilt nach Therapiegebieten, in % (Quelle: Eigene Auswertung der Nutzenbeschlüsse des G-BA; Stand: 01.03.2021)

17.2 Erstattungsbetrag: Der zusatznutzenorientierte Preis

■ **Abb. 17.4** enthält eine Übersicht zu den Arzneimitteln mit Erstattungsbetrag, aufgeteilt nach den Ergebnissen der Zusatznutzenbewertung. Demnach weisen zum Stichtag 1. März 2021 bereits 265 Wirkstoffe einen Erstattungsbetrag auf. Die Differenz zu den jemals im G-BA bewerteten Arzneimitteln ergibt sich dabei aus den noch laufenden Verhandlungen und der Zahl an Marktaustritten (sog. „Opt-out“).

Von den Arzneimitteln mit Erstattungsbetrag weisen 62 % wenigstens in einer Patientengruppe einen Zusatznutzen auf (165 von

265), die Mehrzahl davon sogar für das gesamte Arzneimittel (91). Die übrigen 74 Arzneimittel dieser Gruppe weisen hingegen lediglich teilweise einen Zusatznutzen auf, sodass für sie ein angemessener Mischpreis zwischen den Vertragspartnern vereinbart werden muss, der einerseits den fehlenden Zusatznutzen mit dem Preisdeckel aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie und andererseits den preissteigernden Effekt eines Zusatznutzens berücksichtigt. Für exakt 100 Arzneimittel liegt demnach in keiner Patientengruppe ein Zusatznutzen vor. Für 61 dieser Arzneimittel ohne Zusatznutzen existiert mehr als eine Patientengruppe, woraus die Herausforderung erwächst, etwaige Unterschiede im Preisniveau der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den einzelnen Patientengruppen angemessen bei



■ **Abb. 17.4** Anzahl gültiger Erstattungsbeträge aufgeteilt nach Ergebnis der Nutzenbewertung (Quelle: Eigene Auswertung der Nutzenbeschlüsse des G-BA und Verträge nach § 130b SGB V; Stand: 01.03.2021)

der Findung eines einheitlichen Erstattungsbetrages zu berücksichtigen.

■ ■ Unterschiedliche Gründe für Marktrücknahmen

Pharmazeutische Unternehmen können nutzenbewertete Arzneimittel mittels der rahmenvertraglich geregelten Option des „Opt-outs“ vom Markt nehmen. Diese zum 1. März 2021 insgesamt zwölfmal genutzte Option ermöglicht es pharmazeutischen Unternehmen, den deutschen Markt ohne Vereinbarung eines Erstattungsbetrages zu verlassen.² Für weitere 20 Arzneimittel mit Erstattungsbetrag haben die Hersteller mittlerweile alle ursprünglich am Markt erhältlichen Packungen aus den Verzeichnisdiensten gelöscht. Die Gründe für entsprechende Marktrückzüge sind dabei vielfältig. So besteht für mehr als ein Dutzend dieser Arzneimittel bspw. keine Zulassung mehr. Bestimmte Arzneimittel wurden mittlerweile durch wirksamere Produkte am Markt abgelöst, was insbesondere auf dem Markt für Arzneimittel gegen Hepatitis C zu beobachten ist. Für wiederum andere Arzneimittel mö-

gen wirtschaftliche Aspekte, also ein seitens des Unternehmens als zu niedrig empfundener Preis oder aber deutlich unterhalb der Erwartung liegende Verkaufszahlen, eine Rolle für den Marktrückzug gespielt haben. Teilweise ändert sich jedoch auch die Einschätzung der betroffenen Unternehmen zur Wirtschaftlichkeit im Zeitverlauf wieder, wie Wiedereintritte im Markt für Antidiabetika und Antiepileptika zeigen.

■ ■ Zur Ausgabenrelevanz von AMNOG-Arzneimitteln

■ **Abb. 17.5** und **17.6** stellen die wirtschaftliche Bedeutung von AMNOG-Arzneimitteln im ambulanten Sektor der GKV in Abhängigkeit ihres Zusatznutzens im Zeitraum von 2011 bis 2020 dar. Dabei werden in der oberen Teilgraphik für alle AMNOG-Wirkstoffe die aufsummierten monatlichen Absatzzahlen (gemessen in DDD; Defined Daily Doses) und in der unteren Teilgraphik die entsprechenden monatlichen Umsatzzahlen abgetragen. Insgesamt beliefen sich demnach im Jahr 2020 die GKV-Ausgaben für AMNOG-Arzneimittel brutto auf 14,3 Mrd. €, was einem Anteil an den entsprechenden Gesamtausgaben von etwa 28 % entspricht.

² Zum 1. Mai 2021 wurde zusätzlich auch für den Wirkstoff Alpelisib ein „Opt-out“ an die IFA-Datenbank gemeldet.

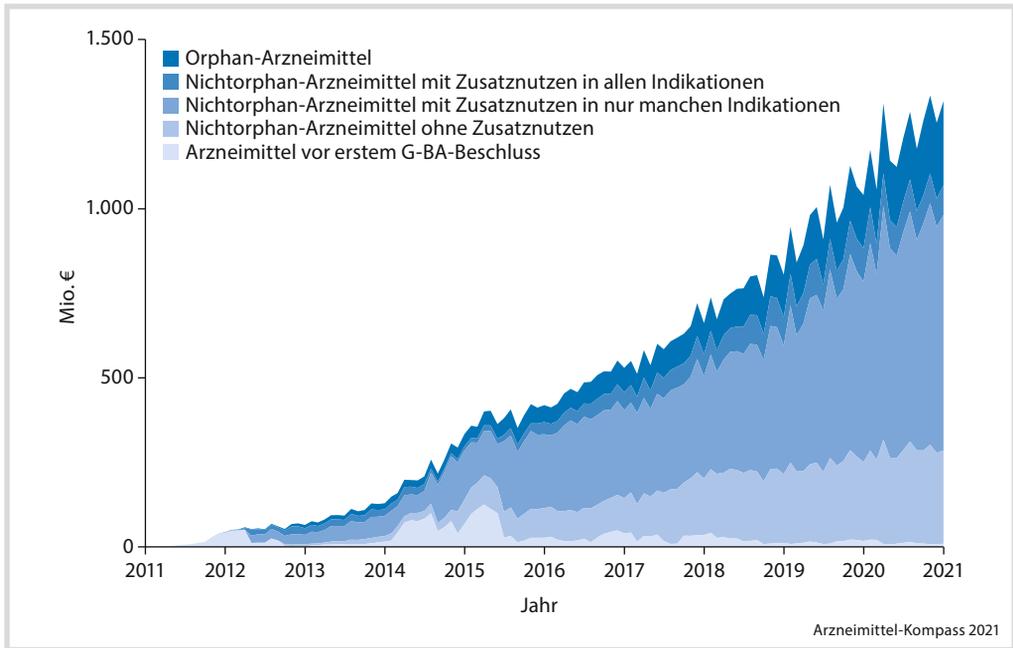


Abb. 17.5 Umsatz je Monat von AMNOG-Arzneimitteln im Zeitverlauf (Quelle: GAmSi Daten nach § 84 SGB V, Stand 01.03.2021; eigene Berechnung)

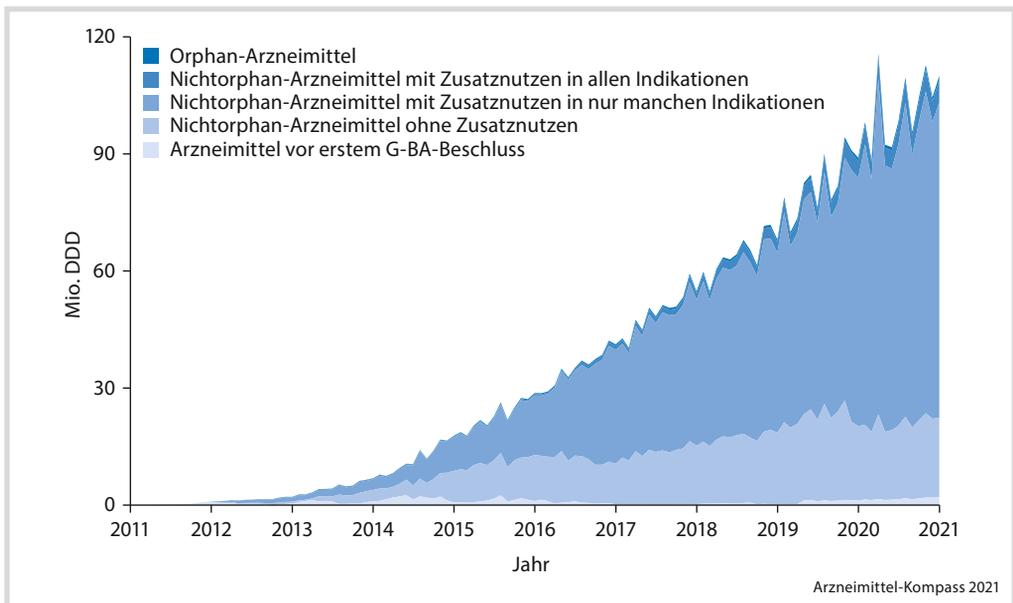


Abb. 17.6 Verordnungsmenge je Monat von AMNOG-Arzneimitteln im Zeitverlauf (Quelle: GAmSi Daten nach § 84 SGB V, Stand 01.03.2021; eigene Berechnung)

Arzneimittel mit gemischtem Zusatznutzen weisen demnach die größte Versorgungsrelevanz für die GKV auf. Im Jahr 2020 lag ihr Anteil an verordneten DDDs bezogen auf alle abgegebenen AMNOG-Arzneimittel bei 73 % und ihr Umsatzanteil immerhin bei 53 %. Es folgen Arzneimittel ohne Zusatznutzen mit einem 19 %igen DDD- und 23 %igen Umsatzanteil. Orphan Drugs standen im Jahr 2020 zwar lediglich für 0,85 % DDD-Anteil, aber für 16,3 % des mit AMNOG-Produkten erzielten Umsatzes (2,3 Mrd. €). Somit liegt ihr Umsatzanteil im Jahr 2020 bereits 19,3-mal über ihrem Verordnungsanteil. Dieser Faktor nahm in den vergangenen Jahren kontinuierlich zu. So betrug der Orphan-Drug-Umsatzanteil bei 1,0 Mrd. € Umsatz im Jahr 2017 noch das 16,3-Fache des Absatzanteils, stieg dann 2018 auf das 16,9- (Umsatz: 1,3 Mrd. €) und 2019 auf das 18,1-Fache (Umsatz: 1,8 Mrd. €). Auch dies zeigt, dass die Kostenexplosion von Orphan Drugs ein immer gravierenderes Problem für die GKV-Arzneimittelausgaben darstellt.

Neue Arzneimittel sind ab dem ersten Tag des Marktzugangs in Deutschland erstattungsfähig. Der nutzenorientierte AMNOG-Erstattungsbetrag gilt jedoch erst ab dem zweiten Jahr nach Inverkehrbringen, sodass Arzneimittel im ersten Vertriebsjahr völlig losgelöst von ihrem Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten bepreist werden dürfen. Die entgangenen Einsparungen für Arzneimittel ohne einen in der Erstbewertung im G-BA festgestellten Zusatznutzen addieren sich seit 2011 auf inzwischen 647 Mio. €. Für Arzneimittel mit Zusatznutzen über alle Patientengruppen beläuft sich der Wert auf 547 Mio. €, bei Arzneimitteln mit einem gemischten Bewertungsergebnis auf 276 Mio. €. Somit sind der GKV durch diese gesetzliche Regelung in den letzten zehn Jahren des AMNOG knapp 1,5 Mrd. € an vermeidbaren Mehrausgaben entstanden.

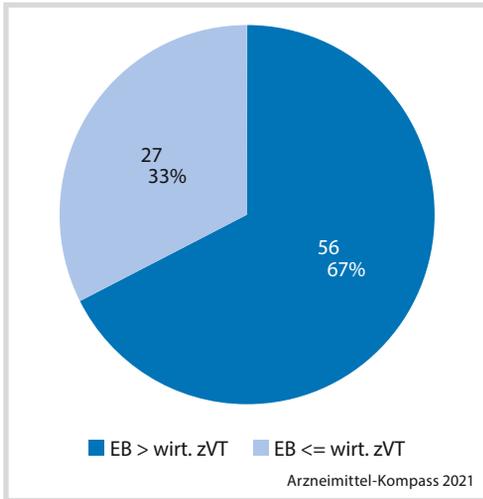
Die mit dem Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVSG) 2017 eingeführte Öffnung der Kosten-Obergrenze für Arzneimittel ohne Zusatznutzen „im begründeten Einzel-

fall“ zeigt in der Praxis Wirkung. So wird bei Arzneimitteln ohne Zusatznutzen mit mehreren Alternativen in der zweckmäßigen Vergleichstherapie heutzutage regelmäßig eine Diskussion zur Gleichwertigkeit der Alternativen geführt. Auch die Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V hat in der Vergangenheit bereits Erstattungsbeträge festgesetzt, die oberhalb der wirtschaftlichsten Alternative der zweckmäßigen Vergleichstherapie lagen (vgl. Schiedsverfahren zu Opicapon AZ 130b-Sst. 13–17). Vor diesem Hintergrund werden Abweichungen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch in den Erstattungsbetragsverhandlungen teilweise akzeptiert und finden in verschiedenen Varianten ihre Umsetzung. Über alle Verfahren mit fehlendem Zusatznutzen in der Zeit vom 13.05.2017 (Inkrafttreten des AMVSG) bis 01.03.2021 betrachtet zeigt sich, dass der Erstattungsbetrag in zwei Drittel aller Fälle die Kosten der wirtschaftlichsten Alternative der zweckmäßigen Vergleichstherapie übersteigt (■ Abb. 17.7). Somit sorgt diese Lockerung der Kosten-Obergrenze zum einen dafür, dass die Ausgaben für Arzneimittel ohne Zusatznutzen auf ein nicht nutzenadäquates Niveau steigen. Zum anderen stellen sich zusätzlich preisstärkende Zweit- und Rundeneffekte ein, da andere AMNOG-Wirkstoffe im gleichen Anwendungsgebiet dann von diesem entsprechend höheren Preissockel preislich profitieren können. Beide Effekte konterkarieren den AMNOG-Leitgedanken, dass der Preis dem Nutzen folgt, weshalb diese Lockerung wieder zurückgenommen werden sollte.

17.3 AMNOG als lernendes System

■ ■ Geltungsbeginn des Erstattungsbetrages ohne gesetzliche Vorgabe zum Geltungsbeginn

Der Gesetzgeber gibt vor, dass der zu vereinbarende Erstattungsbetrag eines neuen Wirkstoffs erst ab dem zweiten Jahr gilt. Im ersten Jahr darf der Unternehmer sein Produkt hingegen zu einem frei gewählten Preis vermarkten.



■ **Abb. 17.7** Abweichung von der wirtschaftlichsten Obergrenze bei fehlendem Zusatznutzen seit Inkrafttreten des AMVSG (Quelle: GKV-Spitzenverband; eigene Berechnung; Stand: 01.03.2021; EB = Erstattungsbetrag; wirt. = wirtschaftlichste; zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie)

Für Verhandlungen, die auf Basis einer Nutzenbewertung zu einem neuen Anwendungsgebiet geführt werden, legte der Gesetzgeber analog fest, dass in den ersten zwölf Monaten nach dem auslösenden Ereignis (hier also der Zulassung, die eine Vermarktung des Arzneimittels im neu zugelassenen Anwendungsgebiet ermöglicht) zunächst einmal der alte Preis (hier also der zuvor vereinbarte Erstattungsbetrag) weiter gelten solle und erst ab dem ersten Tag des 13. Monats nach dem auslösenden Ereignis der neue Erstattungsbetrag gilt. Dieses gesetzliche Prinzip „Auslösendes Ereignis + 12 Monate“ überführte die Schiedsstelle in den Verfahren zu Nintedanib (Ofev®) und Radium-223-dichlorid (Xofigo®) auch auf die Verhandlungsgrundlagen „Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreiten der 50 Mio. €-Umsatzschwelle“ und „Neubewertung auf Grundlage neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse“. Bei Nintedanib (Ofev®) wurde als auslösendes Ereignis das Datum der Überschreitung der 50 Mio. €-Umsatzschwelle und bei Radium-223-dichlorid (Xofigo®) das Da-

tum des Beschlusses des G-BA, in welchem er den pharmazeutischen Unternehmer zur Einreichung eines Dossiers aufforderte, festgelegt. In der Vergangenheit einigten sich die Vertragspartner hingegen regelmäßig auf den ersten Tag des siebten Monats nach Datum des G-BA-Beschlusses als Geltungsbeginn des Erstattungsbetrages. Dieses Datum liegt regelmäßig zeitlich nach dem Datum, welches sich auf Basis des durch die Schiedsstelle festgelegten Prinzips „auslösendes Ereignis + 12 Monate“ ergibt. Die Schiedssprüche führen folglich dazu, dass im Falle einer Preisanpassung etwaige Nacherstattungszeiträume länger werden: Im Falle einer Anhebung des Erstattungsbetrages zugunsten des pharmazeutischen Unternehmers und im Falle einer Absenkung des Erstattungsbetrages zugunsten der Krankenkassen. Zum Stichtag 1. März 2021 lassen sich die monetären Konsequenzen dieser Entscheidung erst für fünf Verfahren abschließend ermitteln. Summiert man die jeweils höheren Nacherstattungsansprüche der Krankenkassen und der pharmazeutischen Unternehmer im Vergleich zum Status quo ante gegeneinander auf, weisen derzeit die Krankenkassen eine Erhöhung ihrer Nacherstattungsansprüche um 8,5 Mio. € auf. Vor dem Hintergrund, dass ausweislich der ■ Abb. 17.2 zuletzt etwa 30 % aller Verhandlungen eine Verhandlungsgrundlage ohne konkrete gesetzliche Bestimmung des Geltungsbeginns des Erstattungsbetrages aufwiesen, wird dieser Festlegung der Schiedsstelle auch in Zukunft eine wichtige Bedeutung zukommen.

■ ■ Erstattungsbetrag im Krankenhaus

In den ersten Jahren nach seinem Inkrafttreten blieb unklar, welche rechtliche Bindungswirkung das AMNOG-Verfahren auf die Arzneimittelversorgung im stationären Sektor ausübt. Dies änderte sich jedoch durch das im Jahr 2017 in Kraft getretene GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVSG). Dieses stellte klar, dass Arzneimittel auch im stationären Sektor höchstens zu dem zwischen pharmazeutischem Unternehmer und GKV-

■ **Tab. 17.1** Wirkstoffe und Umsätze von AMNOG-Wirkstoffen im stationären Sektor (Quelle: Eigene Auswertung der Daten nach § 21 KHEntgG)

Therapiegebiet	Anzahl Wirkstoffe	Anteil der Wirkstoffe je Therapiegebiet an allen Wirkstoffen mit (NUB-)Entgelt in %	Ausgaben aller Wirkstoffe innerhalb eines Therapiegebiets in Mio. €	Anteil Ausgaben je Therapiegebiet in %
Onkologische Erkrankungen	61	62	403,3	55
Krankheiten des Nervensystems	3	3	285,3	39
Stoffwechselkrankheiten	7	7	19,0	3
Infektionskrankheiten	8	8	7,3	1
Hauterkrankungen	5	5	1,6	0
Andere	14	14	23,2	3
Summe	98	100	739,7	100

Arzneimittel-Kompass 2021

Spitzenverband vereinbarten Erstattungsbetrag abgegeben werden dürfen. Die steigende Relevanz des Erstattungsbetrages für den stationären Sektor wird u. a. auch dadurch deutlich, dass ausweislich der Daten nach § 21 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) allein im Jahr 2019 knapp 740 Mio. € für AMNOG-regulierte Arzneimittel ausgegeben wurden. Diese Ausgaben verteilten sich auf insgesamt 98 Wirkstoffe. Der Anstieg der Ausgaben für AMNOG-Produkte betrug somit im stationären Sektor gegenüber 2018 ca. 40 %. Leider liegen dem GKV-Spitzenverband zum derzeitigen Zeitpunkt noch keine Daten für das Jahr 2020 vor, sodass der zu erwartende Kostenanstieg durch Einmal-(Gen)therapien in diesen Daten noch nicht enthalten ist. Ein Indiz für die hohe Kostendynamik bei Gentherapien

stellt jedoch beispielsweise die Feststellung des G-BA vom 3. Dezember 2020 dar, wonach der Umsatz für das Orphan Drug Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®) bereits ca. ein halbes Jahr nach der entsprechenden Zulassung mehr als 50 Mio. € erreicht hatte. Lediglich die Wirkstoffe Nivolumab, Pembrolizumab und Nusinersen erreichten im Jahr 2019 ebenfalls einen über entsprechende (NUB-) Entgelte (NUB: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) ermittelbaren Umsatz von mehr als 50 Mio. € im stationären Sektor.

■ **Tab. 17.1** stellt die Häufigkeit von Wirkstoffen mit abgerechneten (NUB-)Entgelten sowie Gesamtumsatz dieser Wirkstoffe je Therapiegebiet dar.

Aus ■ **Tab. 17.1** geht klar hervor, dass mit 62 % die allermeisten AMNOG-Arzneimittel

mit einem (NUB-)Entgelt dem Therapiegebiet „onkologische Erkrankungen“ zuzurechnen sind und auch mit 55 % der Großteil der Ausgaben auf Onkologika entfällt. Dem Therapiegebiet „Krankheiten des Nervensystems“ fällt im stationären Sektor mit 39 % Ausgabenanteil ebenfalls eine bedeutsame Rolle zu. Dies liegt insbesondere an hohen Umsätzen des Wirkstoffs Nusinersen (Spinraza®). Folgerichtig stellte auch der G-BA im Jahr 2020 fest, dass die Jahresumsätze des Orphan Drugs Nusinersen den Schwellenwert von 50 Mio. € überschritten hatten. Dies hatte zur Folge, dass für Nusinersen eine Vollbewertung (ohne gesetzliche Orphan-Privilegierung) durchgeführt und für Mitte Mai 2021 eine Beschlussfassung erwartet wird.

Somit entfallen 93 % aller Ausgaben für (NUB-)Entgelte von AMNOG-geregelten Arzneimitteln auf die beiden Therapiegebiete „Onkologische Erkrankungen“ und „Krankheiten des Nervensystems“. Die übrigen 34 Wirkstoffe mit NUB-Entgelt vereinen nur noch 7 % der entsprechenden Ausgaben auf sich.

17.4 Fazit

Die Nutzenbewertung und die Preisverhandlungen bewegen sich weiterhin in einem dynamischen Umfeld. So steigt die Zahl der jährlich durchgeführten G-BA-Bewertungen tendenziell weiter an und entsprechend auch die daran anschließenden Verhandlungsserien zum Erstattungsbetrag. Der Umsatz von AMNOG-Arzneimitteln wächst weiterhin stark an, zunehmend auch im stationären Sektor. Insbesondere die Nutzenbewertung und die auf deren Basis ermittelten Erstattungsbeträge von Orphan Drugs zeigen die Grenzen des derzeitigen Systems deutlich auf. Hieraus erwächst der Bedarf, das AMNOG im Hinblick auf die aktuellen Herausforderungen weiterzuentwickeln, um auch in Zukunft aussagekräftige Bewertungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimitteltherapien zu ermöglichen und dabei die wirtschaftliche Leistungsfähigkeit der GKV zu bewahren.

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Kapitel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.



Serviceteil

Die Autorinnen und Autoren – 286

Stichwortverzeichnis – 304

Die Autorinnen und Autoren

Carina Abels

Universität Duisburg-Essen
Lehrstuhl für Medizinmanagement



Carina Abels studierte Betriebswirtschaftslehre an der Universität Duisburg-Essen und absolvierte im Anschluss daran ihren Master im Studiengang Medizinmanagement, ebenfalls an dieser Universität. Seit 2015 arbeitet sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Lehrstuhl für Medizinmanagement, geleitet durch Prof. Dr. Jürgen Wasem, in der AG Gesundheitspolitik und Management von Gesundheitseinrichtungen.

Dr. Jana Bauckmann

Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)
Berlin



Jana Bauckmann ist Projektleiterin im Bereich Arzneimittelrabattverträge im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO). Nach dem Studium der Informatik an der Humboldt-Universität zu Berlin promovierte sie am Hasso-Plattner-Institut im Bereich Informationssysteme und arbeitet seit 2012 als wissenschaftliche Mitarbeiterin im Forschungsbereich Arzneimittel im WIdO.

Elisa Beggerow

GKV-Spitzenverband
Berlin



Elisa Beggerow ist Apothekerin und Diplom-Pharmazeutin. Seit 2014 ist sie als Referentin für den Bereich AMNOG EBV in der Abteilung Arznei- und Heilmittel des GKV-Spitzenverbands tätig.

Britta Bickel, MPH

Kassenärztliche Bundesvereinigung
Dezernat Versorgungsmanagement
Geschäftsbereich Ärztliche und
veranlasste Leistungen
Berlin



Britta Bickel studierte von 1992 bis 1997 Pharmazie in Marburg und erhielt die Approbation als Apothekerin im Jahre 1998.

Zeitgleich mit ihrer Tätigkeit als Apothekerin in der Apotheke am Südsterne in Berlin absolvierte sie den Postgraduierten-Studiengang Public Health an der Technischen Universität Berlin, den sie 2002 mit Magistra of Public Health abschloss.

Nach dem Public-Health-Studium arbeitete sie zunächst als wissenschaftliche Mitarbeiterin für das Mitglied im Bundestag Dr. Wolfgang Wodarg. Von 2004 bis 2007 leitete sie das Team Arzneimittelinformation bei der AOK Berlin. Seit 2007 ist sie bei der Kassenärztlichen Bundesvereinigung im Arzneimittelbereich beschäftigt. Seit 2014 ist sie dort hauptsächlich als Expertin für die frühe Nutzenbewertung als Vertreterin für Vertragsärztinnen und Vertragsärzte in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) tätig.

Maximilian Benedikt Blindzellner

GKV-Spitzenverband
Berlin



Maximilian Blindzellner ist Apotheker. Seit 2017 ist er als Referent für den Bereich AMNOG G-BA in der Abteilung Arznei- und Heilmittel des GKV-Spitzenverbands tätig. Neben dem Hauptberuf arbeitet er als Fachlicher Leiter im Corona-Impfzentrum Berlin Velodrom und studiert Jura zum LL.B. an der Fernuniversität in Hagen. Zuvor war er an der LMU München, in einer öffentlichen Apotheke und in der pharmazeutischen Industrie im Bereich Market Access beschäftigt.

Dr. Jana Bogum

AOK-Bundesverband
Berlin



Dr. Jana Bogum arbeitet seit 2012 beim AOK-Bundesverband als Referentin für Arzneimittel.

tel. Nach dem Studium der Pharmazie in Berlin war sie im Rahmen des Praktischen Jahres in einem Krankenhaus im Malta sowie einer öffentlichen Apotheke tätig. Ihre Promotion zur renalen Regulation des Wasserhaushaltes erfolgte an der Freien Universität Berlin in Zusammenarbeit mit dem FMP und MDC in Berlin-Buch.

Prof. Dr. med. Reinhard Busse MPH

Technische Universität Berlin



Prof. Dr. med. Reinhard Busse ist Universitätsprofessor für Management im Gesundheitswesen an der Fakultät *Wirtschaft und Management* der Technischen Universität Berlin sowie Co-Direktor des European Observatory on Health Systems and Policies. Seine Forschungsschwerpunkte sind Gesundheitssystemforschung, insbesondere im europäischen Vergleich, zum Spannungsfeld zwischen Markt und Regulation sowie zum Performance Assessment, Versorgungsforschung, Gesundheitsökonomie sowie Health Technology Assessment (HTA). Seit 2011 ist er Editor-in-Chief des internationalen Peer-Review-Journals „Health Policy“, seit 2012 Leiter des BMBF-geförderten Gesundheitsökonomischen Zentrums Berlin (BerlinHECOR) und seit 2018 Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats des WIdO. Er war Sprecher des Direktoriums der Berlin School of Public Health (BSPH; 2015–2018) und Vorsitzender

der Deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie (dggö; 2016/17).

Dr. Daniel Erdmann

GKV-Spitzenverband
Berlin



Daniel Erdmann ist Volkswirt. Seit 2012 arbeitet er in der Abteilung Arznei- und Heilmittel des GKV-Spitzenverbands und leitet das Team für Querschnittsaufgaben innerhalb des Referats AMNOG EBV.

Nora Franzen

The Netherlands Cancer Institute,
Amsterdam, Niederlande



Nora Franzen ist Doktorandin am Niederländischen Krebsinstitut und der University of Twente (NL). Sie forscht unter Anwen-

dung von Forschungsmethoden der Entscheidungsanalyse, Modellierung, Simulation und Spieltheorie an Ansätzen zur nachhaltigen Finanzierbarkeit von Onkologika. Vor Beginn ihrer Promotion arbeitete sie als Analystin für Gesundheitssysteme bei der strategischen Managementberatung McKinsey & Company (DE). Sie hat einen Bachelor in Public Health von der University of California, Berkeley (USA) und einen Master of Science in Gesundheitsökonomie von der Maastricht University (NL).

Prof. Dr. Wolfgang Greiner

Universität Bielefeld
Fakultät für Gesundheitswissenschaften
AG Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement



Prof. Dr. Wolfgang Greiner ist Inhaber des Lehrstuhls für „Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement“ an der Universität Bielefeld. Seit Mitte 2010 ist er Mitglied im Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen beim Bundesgesundheitsministerium. Zudem gehört er den wissenschaftlichen Beiräten des Bundesamtes für Soziale Sicherung (BAS) zur Weiterentwicklung des Risikostrukturausgleichs sowie des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) an. Die wissenschaftlichen Schwerpunkte Prof. Greiners liegen im Bereich der Evaluation von Gesundheitsleistungen, der Lebensqualitätsfor-

schung, des Health Technology Assessments sowie des Risikostrukturausgleichs.

Dr. med. Antje Haas

GKV-Spitzenverband
Berlin



Dr. med. Antje Haas ist Fachärztin für Innere Medizin, Hämatologie, internistische Onkologie und Hämostaseologie. Seit 2012 leitet sie die Abteilung Arznei- und Heilmittel des GKV-Spitzenverbands. Von 2008 bis 2012 war sie als Referatsleiterin in der Abteilung Krankenhäuser des GKV-Spitzenverbands tätig. Nach berufsbegleitendem postgraduellem Studium erwarb sie 2007 den MBA Health Care Management. Von 1987 bis 2008 arbeitete sie klinisch und wissenschaftlich in der stationären und ambulanten Krankenversorgung in Berlin und Potsdam.

Anne Hendrickx

Solidaris

Mitglied der Arbeitsgruppe für Arzneimittel und Medizinprodukte bei AIM
Brüssel, Belgien



Anne Hendrickx hat einen Masterabschluss in Ökonomie von der Université Libre de Bruxelles. Nach neun Jahren in Nichtregierungsorganisationen wurde sie 2003 Beraterin für Arzneimittelpolitik im Kabinett des Ministers für Soziales und Gesundheit. Seit 2015 ist sie Beraterin der Forschungsabteilung des Belgischen Investmentfonds Solidaris und zuständig für nationale Angelegenheiten im Bereich Arzneimittel. Sie ist Mitglied des Ausschusses für Erstattung von Arzneimitteln im Landesinstitut für Kranken- und Invalidenversicherung, dem zentralen Ausschuss für Arzneimittelbewertung in Belgien. Sie ist Mitglied der Arbeitsgruppe für Arzneimittel und Medizinprodukte der International Association of Mutual Societies (AIM) und verantwortet die technische Leitung des Projekts „European model for fair prices of medicines“.

Dennis Henzler, M.Sc.

Universität Bayreuth

Institut für Medizinmanagement und Gesundheitswissenschaften



Dennis Henzler ist wissenschaftlicher Mitarbeiter und Promovend am Institut für Medizinmanagement und Gesundheitswissenschaften an der Universität Bayreuth. Hier beschäftigt er sich vor allem mit ökonomischen und normativen Fragestellungen zur Evaluationsforschung und Gesundheitssystemanalyse, denen er auch im Rahmen seines Engagements für die International Society for Priorities in Health Care (ISPH) nachgeht. Er studierte „Philosophy and Economics“ und „Gesundheitsökonomie“ an der Universität Bayreuth und der Dalhousie University.

Melanie Hoberg

Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO)
Berlin



Melanie Hoberg studierte Betriebswirtschaft an der Fachhochschule Schmalkalden. Sie ist seit 2018 im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO) im Backoffice tätig und u. a. verantwortlich für den Satz der WiDO-Publikationen und die Webseiten-Pflege.

Heike Hoffmeister

Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO)
Berlin



Heike Hoffmeister absolvierte ein Studium der Neueren/Neuesten Geschichte und Skandinavistik (M.A.) und eine Ausbildung als pharmazeutisch-technische Assistentin. Seit 2016 ist sie im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO) im Forschungsbereich Arzneimittel tätig.

Theresa Hüer

Universität Duisburg-Essen
Lehrstuhl für Medizinmanagement



Theresa Hüer studierte Betriebswirtschaftslehre im Gesundheitswesen an der Hochschule Osnabrück und absolvierte im Anschluss daran ihren Master im Studiengang Medizinmanagement an der Universität Duisburg-Essen. Seit 2019 arbeitet und forscht sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Lehrstuhl für Medizinmanagement in der AG Gesundheitspolitik und Management von Gesundheitseinrichtungen.

Sabine Jablonka

AOK-Bundesverband
Berlin



Sabine Jablonka ist Apothekerin und Dipl. Biologin und seit 2006 beim AOK-Bundesverband, zuletzt als Abteilungsleiterin

Arzneimittel im Geschäftsbereich Versorgung. Zuvor war sie in einem Beratungsinstitut mit Projekten in der beruflichen Bildung, der Gesundheitsforschung sowie in der Unternehmensberatung tätig.

Dr. Jasmina Kirchoff

Institut der deutschen Wirtschaft
Köln

Thomas Kanga-Tona

International Association of Mutual Benefit Societies (AIM)
Brüssel, Belgien



Thomas Kanga-Tona hat ein Diplom der Politikwissenschaften vom Institut für Politikwissenschaften in Lille, Frankreich. Seine Laufbahn begann als Referent am Brüsseler Sitz der internationalen Beratungsagentur Burson-Marsteller (heute: Burson Cohn & Wolfe). Nach vier Jahren Arbeit mit Klient:innen aus dem Gesundheitswesen, wie Pharmaunternehmen oder Verbänden, wechselte Thomas Kanga-Tona ins Generalsekretariat der International Association of Mutual Benefit Societies (AIM). Hier koordiniert er die Arbeit der Arbeitsgruppe für Arzneimittel und Medizinprodukte. Dabei unterstützt er die Entwicklung der Verbandspositionen zu einer Vielzahl an Sachverhalten im Zusammenhang mit Arzneimitteln und Medizinprodukten. Außerdem koordiniert er sowohl die Aktivitäten der Arbeitsgruppe im Kampf gegen Betrug als auch die der AIM-Mitglieder in Afrika und dem Mittleren Osten.



Dr. rer. pol. Jasmina Kirchoff, Projektleiterin für die Forschungsstelle Pharmastandort Deutschland am Institut der deutschen Wirtschaft (IW), wurde 1977 in Lübbecke geboren und absolvierte ein Studium der Volkswirtschaftslehre an der Universität Bielefeld. Von 2003 bis 2009 war sie wissenschaftliche Mitarbeiterin am Lehrstuhl für Volkswirtschaftspolitik der Universität Bielefeld. 2006 hatte sie einen Forschungsaufenthalt an der Universität Lund in Schweden. 2009 promovierte sie an der Universität Bielefeld und seit September 2009 arbeitet Dr. Jasmina Kirchoff im IW im Arbeitsbereich Pharmastandort Deutschland und Gesundheitswirtschaft.

Dr. rer. pol. Michael Lauerer

Universität Bayreuth
Institut für Medizinmanagement und Gesundheitswissenschaften



Dr. Michael Lauerer ist Akademischer Rat und Habilitand am Institut für Medizinmanagement und Gesundheitswissenschaften der Universität Bayreuth. Zudem engagiert er sich in Ausschüssen und ist etwa gewähltes Mitglied im Management Committee sowie Secretary der International Society on Priorities in Health Care (ISPH). Zuvor studierte er an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg Sozialwissenschaften und promovierte im Anschluss an der Universität Bayreuth zu Verteilungsentscheidungen bei der Organtransplantation.

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig

Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Berlin



Dr. Wolf-Dieter Ludwig begann seine ärztliche Tätigkeit im Jahr 1979 als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Pharmakologischen Institut der FU Berlin. Ab 1981 war er zunächst wissenschaftlicher Mitarbeiter der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Steglitz der FU Berlin und ab 1988 bis 1993 Oberarzt dieser Abteilung. Seit 1994 ist er Professor für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und angewandte Molekularbiologie im Universitätsklinikum Rudolf Virchow (Bereich Berlin-Buch) und ab 2001 bis 2018 Chefarzt der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie im Helios Klinikum Berlin-Buch. Seit 2018 geht er der ambulanten ärztlichen Tätigkeit nach, derzeit in der Schwerpunktpraxis Hämatologie Onkologie in Berlin-Mitte.

Weitere ausgewählte aktuelle Funktionen: Herausgeber des unabhängigen Informationsblattes „DER ARZNEIMITTELBRIEF“; Fachredakteur für das Gebiet „Innere Medizin, Hämatologie und Arzneimitteltherapie“ der medizinisch-wissenschaftlichen Redaktion des Deutschen Ärzteblattes; Mitglied des Management Board der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) als Vertreter der europäischen Ärzteschaft (CPME), Vorsitzender der

„Working Group on Pharmaceuticals“ des CPME.

Aktuelle wissenschaftliche Schwerpunkte: Zulassungsverfahren neuer Arzneimittel, Evidenz-basierte Arzneimitteltherapie, Arzneimitteltherapiesicherheit. Umgang mit Interessenkonflikten in der Medizin.

Dr. med. LL.B Thomas Mayer

GKV-Spitzenverband
Berlin



Dr. med. Thomas Mayer ist Facharzt für Anästhesiologie und Intensivmedizin. Nach berufsbegleitendem Studium erwarb er 2013 den Bachelor of Law mit Schwerpunkt Arbeits- und Sozialrecht. Seit 2015 leitet er das Referat AMNOG G-BA des GKV-Spitzenverbands. Von 2013 bis 2015 war er als Fachreferent im Referat AMNOG des GKV-Spitzenverbands tätig. Davor arbeitete er langjährig klinisch im Bereich der traumatologischen Intensiv- und Verbrennungsmedizin und von 1996 bis 2001 in der klinischen Arzneimittelforschung.

Kai Mosebach

Hochschule für Wirtschaft und Gesellschaft
Abt. für Sozial- und Gesundheitswesen
Ludwigshafen am Rhein



Dipl. Pol. Kai Mosebach ist Politik- und Gesundheitswissenschaftler. Er absolvierte ein Studium der Politikwissenschaft, Soziologie und Volkswirtschaftslehre mit Schwerpunkt Internationale Politische Ökonomie. Seine beruflichen Stationen umfassen die wissenschaftliche Mitarbeit an der Medizinischen Hochschule Hannover (Institut für Bevölkerungsmedizin und Public Health) und der Universitätsklinik Frankfurt a.M. (Institut für Medizinsoziologie). Derzeit ist er Hochschuldozent für Gesundheitspolitik, Gesundheitsökonomie und Gesundheitswissenschaft am Fachbereich Sozial- und Gesundheitswesen der Hochschule für Wirtschaft und Gesellschaft, Ludwigshafen am Rhein.

Prof. Dr. Dr. med. habil. Dr. phil. Dr. theol. h.c. Eckhard Nagel

Universität Bayreuth
Institut für Medizinmanagement und Gesundheitswissenschaften



Eckhard Nagel ist Geschäftsführender Direktor des Instituts für Medizinmanagement und Gesundheitswissenschaften der Universität Bayreuth sowie Ärztlicher Direktor der Sonderkrankenanstalt für Kinder und Jugendliche vor und nach Organtransplantation „Ederhof“. Er ist Gastprofessor an der Tongji Medizinischen Fakultät der Huazhong Universität für Wissenschaft & Technologie und deutscher Präsident des Tongji Klinikums, Wuhan, China sowie Mitglied im Management Committee der International Society on Priorities in Health Care (ISPH). Von 2001 bis 2008 war der habilitierte Transplantationschirurg Mitglied des Nationalen Ethikrats und von 2008 bis 2016 des Deutschen Ethikrats.

Andreas Nickel

GKV-Spitzenverband
Berlin



Andreas Nickel ist Apotheker. Seit 2013 ist er als Referent für den Bereich AMNOG EBV in der Abteilung Arznei- und Heilmittel des GKV-Spitzenverbands tätig.

Dr. rer. medic. Katja Niepraschk-von Dollen

Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO)
Berlin



Katja Niepraschk-von Dollen ist Apothekerin. Seit 2015 arbeitet sie als Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO) im Forschungsbereich Arzneimittel. Im WiDO beschäftigt sie sich mit zentralen Fragen der Arzneimittelversorgung.

Gina Opitz

AOK-Bundesverband
Berlin



Gina Opitz ist Apothekerin und arbeitet seit 2018 beim AOK-Bundesverband als Referentin für Arzneimittel. Nach dem Studium der Pharmazie in Berlin war sie im Rahmen des Praktischen Jahres in einer Krankenhausapotheke sowie einer öffentlichen Apotheke tätig.

Dr. Sabine Richard

AOK-Bundesverband
Berlin



Dr. Sabine Richard ist Diplom-Volkswirtin und leitet seit 2015 den Geschäftsbereich Versorgung beim AOK-Bundesverband. Zuvor war sie bei der AOK Nordost und beim BKK-Bundesverband beschäftigt.

Dipl.-Soz. Jörg Schaaber, MPH

Pharma-Brief
Bielefeld



Jörg Schaaber ist Soziologe und Gesundheitswissenschaftler (MPH). Er arbeitet seit 40 Jahren für die BUKO Pharma-Kampagne, die die globale Geschäftspolitik der Pharmaindustrie beobachtet und sich für den Zugang zu unentbehrlichen Arzneimitteln einsetzt. Jörg Schaaber ist Chefredakteur des von der Kampagne herausgegebenen *Pharma-Brief* und des Verbraucher:innenmagazins *Gute Pillen – Schlechte Pillen*. Er ist Mitbegründer von Health Action International (HAI) und war 1988–2001 Vorstandsmitglied von HAI-Europa. Von 2008–2016 war Jörg Schaaber Präsident der International Society of Drug Bulletins (ISDB). Er ist Patientenvertreter im Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA).

Jörn Schleeff

GKV-Spitzenverband
Berlin



Jörn Schleeff ist Philosoph und Sinologe. Seit 2008 ist er als Referent im Stabsbereich Vertragsanalyse des GKV-Spitzenverbands tätig.

Helmut Schröder

Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)
Berlin



Helmut Schröder ist Diplom-Soziologe und stellvertretender Geschäftsführer des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO). Nach seinen beruflichen Stationen beim Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung (WZB), dem Zentrum für Umfragen, Methoden und Analysen e. V. (ZUMA) in Mannheim sowie dem Institut für Sozialforschung der

Universität Stuttgart ist er seit 1996 im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) und dort insbesondere in den Bereichen Arzneimittel, Heilmittel, Betriebliche Gesundheitsförderung sowie Versorgungsforschung tätig.

Dr. rer. pol. Melanie Schröder

Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)
Berlin



Melanie Schröder ist Diplom-Volkswirtin und arbeitet seit 2017 als wissenschaftliche Mitarbeiterin im Forschungsbereich Arzneimittel im WIdO. Nach ihrem Diplom im Jahr 2009 war sie zunächst als Referentin im Institut der deutschen Wirtschaft (IW) in mehreren Drittmittelprojekten des BMWI beschäftigt. Es folgten Beschäftigungen in Lehre und Forschung an der Europa-Universität Viadrina sowie der Universität Hamburg, an der sie auch 2018 in Volkswirtschaftslehre promovierte.

Maïke Schulz, M.Sc.

Fachbereichsleiterin Verordnungsdaten
Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung
in der Bundesrepublik Deutschland
Berlin



Maïke Schulz studierte von 2003 bis 2009 Soziologie, Medienwissenschaften und interkulturelle Wirtschaftskommunikation an der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Nach dem Abschluss als Magistra Artium nahm sie eine Stelle als wissenschaftliche Mitarbeiterin an der FSU an. 2012 wechselte sie an das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland, wo sie zunächst im Fachbereich „Versorgungsatlas“ tätig war. 2017 übernahm sie die Leitung des Fachbereichs „Verordnungsdaten“. Parallel zu ihrer beruflichen Tätigkeit absolvierte sie den postgradualen Masterstudiengang „Consumer Health Care“ an der Charité Berlin, welchen sie 2014 erfolgreich abschloss.

Susanne Sollmann

Wissenschaftliches Institut der AOK (WIDÖ)
Berlin



Susanne Sollmann studierte Anglistik und Kunsterziehung an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn und am Goldsmiths College, University of London. Von 1986 bis 1988 war sie wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Informatik der Universität Bonn. Seit 1989 ist sie im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIDÖ) tätig, u. a. im Projekt Krankenhausbetriebsvergleich und im Forschungsbereich Krankenhaus. Sie ist verantwortlich für das Lektorat der WIDÖ-Publikationen.

Dr. med. Sibylle Steiner, M.B.A

Kassenärztliche Bundesvereinigung
Dezernat Versorgungsmanagement
Geschäftsbereich Ärztliche und
veranlasste Leistungen
Berlin



Dr. Sibylle Steiner studierte von 1987 bis 1993 Humanmedizin in Regensburg und München und erhielt die Approbation als Ärztin im Jahr 1995. Sie promovierte an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Nach der Tätigkeit als Ärztin in der Allgemein- und Unfallchirurgie am Städtischen Krankenhaus München-Schwabing absolvierte sie die Ausbildung zum „Master of Business Administration with concentration in Health Care Management“ in Boston, USA. Nach der Rückkehr aus den USA arbeitete Frau Dr. Steiner als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Gesundheitsökonomie, Medizin und Gesellschaft an der Universität zu Köln sowie am IGES-Institut in Berlin. Es folgten leitende Funktionen in der pharmazeutischen Industrie sowie in der Auftragsforschung und Beratung in In- und Ausland. Bei der Kassenärztlichen Bundesvereinigung leitete sie von 2008 bis 2013 die Abteilung Arzneimittel und ist seit Juni 2013 Dezernentin des Geschäftsbereichs Ärztliche und Veranlasste Leistungen.

Han Steutel

Verband der forschenden Pharma-
Unternehmen (vfa)
Berlin



Han Steutel, geboren 1959, ist seit 2019 Präsident des Verbandes der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa). Seit 2009 war er in dessen Vorstand und seit 2016 Vorsitzender dieses Gremiums.

Er begann seine Karriere 1987 bei AstraZeneca in den Niederlanden, seit 1999 war er bei Bristol-Myers Squibb beschäftigt. Bevor er 2008 in Deutschland die Geschäftsführung des Unternehmens übernahm, leitete Han Steutel fünf Jahre als General Manager die niederländische Zentrale von Bristol-Myers Squibb. Er war zudem in den Niederlanden in führender Position in unterschiedlichen Industrieverbänden aktiv, darunter als Vorsitzender der Pharmagruppe der American Chamber of Commerce der Niederlande und später als Präsident des niederländischen Verbandes der Forschenden Arzneimittelunternehmen Nefarma.

Han Steutel ist im Vorstand des BDI (Bundesverband der Deutschen Industrie) und Mitglied des Board of Directors of the American Chamber of Commerce (AmCham). Er ist außerdem Mitglied des wissenschaftlichen Beirats von Vision 0, Mitglied des Präsidiums der B-MS-Immunonkologie-Stiftung und Mitglied des strategischen Beirats der Walter-Siegen-thaler-Gesellschaft.

Dr. Anja Tebinka-Olbrich

GKV-Spitzenverband
Berlin



Dr. Anja Tebinka-Olbrich ist Volkswirtin und Gesundheitsökonomin. Seit 2012 leitet sie das Referat AMNOG des GKV-Spitzenverbands und seit 2015 das Referat AMNOG EBV. Von 2008 bis 2012 war sie in der Abteilung Arznei- und Heilmittel des GKV-Spitzenverbands als Referentin beschäftigt. Davor arbeitete sie in Forschung und Lehre an verschiedenen Universitäten im In- und Ausland.

Dr. Carsten Telschow

Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO)
Berlin



Carsten Telschow ist Apotheker. Nach seinem Pharmazie-Studium und der Promotion in Pharmazeutischer Biologie an der Universität

des Saarlandes durchlief er Stationen in mehreren öffentlichen Apotheken. Von 2008 bis 2012 war er im Bereich Arzneimittel des iges Instituts tätig und seit 2013 leitet er den Forschungsbereich Arzneimittel im WiDO. Dort beschäftigt er sich mit dem Arzneimittelmarkt der GKV und untersucht Markttrends und deren Auswirkungen auf die Versorgung.

Prof. Dr. med. Petra Thürmann

Philipp Klee-Institut für Klinische
Pharmakologie
Helios Universitätsklinikum Wuppertal
Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie



Nach dem Studium der Humanmedizin in Frankfurt am Main arbeitete sie bis zur Habilitation 1997 am Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt/M. Seit 1997 ist sie am Helios Universitätsklinikum in Wuppertal und Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie der Universität Witten/Herdecke tätig. Seit 2011 ist Prof. Petra Thürmann Mitglied im Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Ihre Forschungsschwerpunkte umfassen Arzneimitteltherapiesicherheit und Medikamente im Alter.

Prof. MD. Ph.D. Wim van Harten

The Netherlands Cancer Institute
Amsterdam, Niederlande



Professor Dr. Wim H. van Harten ist Vorstandsvorsitzender des Krankenhauses Rijnstate (NL) und Leiter der Forschungsgruppe Gesundheitsökonomie, Health Technology Assessment und Qualitätsmanagement am Niederländischen Krebsinstitut.

Als ausgebildeter Arzt (Tropenmedizin und Public Health) praktizierte er fünf Jahre in Kamerun. Von 1992 bis 2001 leitete er eine Rehaklinik in Enschede (NL) und war von 2001 bis 2015 Vorstandsmitglied des Niederländischen Krebsinstituts. Zudem war Dr. van Harten von 2011 bis 2014 Vorsitzender der OECI (European Organisation of Cancer Institutes), bei der er bis jetzt Mitglied des Aufsichtsrats und Leiter der Arbeitsgruppe Gesundheitsökonomie ist.

Mag. Dr. Sabine Vogler

Gesundheit Österreich GmbH
Wien, Österreich



Dr. Sabine Vogler leitet die Abteilung „Pharmakonomie“ an der Gesundheit Österreich GmbH (GÖG), dem nationalen Public-Health-Institut für Österreich. Außerdem ist sie Direktorin des an der Abteilung angesiedelten WHO-Kooperationszentrums für Arzneimittelpreisbildung und -erstattung. Ihre Forschungsschwerpunkte sind Arzneimittelpreise, Arzneimittelsystemanalyse und -vergleich, insbesondere hinsichtlich der Preisbildung und Erstattung von Medikamenten, sowie Reformen der Arzneimittelpolitik.

Prof. Dr. iur. et Dr. med. Kerstin Noëlle Vokinger, LL.M.

Universität Zürich



Kerstin Noëlle Vokinger ist Professorin an der Universität Zürich. Im Rahmen ihrer Forschungstätigkeit setzt sie sich unter anderem mit Herausforderungen zur Verbesserung des Zugangs zu Arzneimitteln, insbesondere Onkologika, auseinander. Sie hat Humanmedizin und Jurisprudenz an der Universität Zürich und Harvard Law School studiert, an der Universität Zürich promoviert und an der Harvard Medical School ein Postdoc Fellowship absolviert.

Prof. Dr. Jürgen Wasem

Universität Duisburg-Essen
Lehrstuhl für Medizinmanagement



Jürgen Wasem leitet seit 2003 den Lehrstuhl für Medizinmanagement. Er war unter anderem von 2015 bis 2019 Vorsitzender der Schiedsstelle für Arzneimittelpreise.

Lisa Wing

Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)
Berlin



Lisa Wing studiert Sozialwissenschaften im Master an der Humboldt-Universität in Berlin. Bis zum Februar 2021 arbeitete sie am Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung in der Forschungsgruppe Globalisierung, Arbeit und Produktion. Seit Februar 2021 arbeitet sie als studentische Mitarbeiterin im Forschungsbereich Betriebliche Gesundheitsförderung und Heilmittel des WIdO.

Dr. Julian Witte

Vandage GmbH
Bielefeld



Dr. Julian Witte ist Geschäftsführer und Mitgründer der Vandage GmbH, einer auf gesundheitsökonomische Evaluation, Datenanalyse und Statistik spezialisierten Boutique-

Beratung in Bielefeld. Bis Anfang 2021 war er wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement an der Universität Bielefeld (Prof. Dr. Greiner), an welchem er zu Preisbildungsdeterminanten neuer Arzneimittel promovierte.

Dr. Wiebke Wittmüß

GKV-Spitzenverband
Berlin



Wiebke Wittmüß ist Wirtschaftsmathematikerin. Seit 2011 ist sie als Referentin im Stabsbereich Vertragsanalyse des GKV-Spitzenverbands tätig.

Constanze Wolf

AOK-Bundesverband
Berlin



Constanze Wolf ist seit 2012 beim AOK-Bundesverband als Referentin für Arzneimittel beschäftigt. Nach dem Studium der Pharmazie an der Freien Universität Berlin war sie im Rahmen des Praktischen Jahres in einer öffentlichen Apotheke sowie in der Zulassungsabteilung eines pharmazeutischen Unternehmens tätig.

Dr. rer. nat. Anette Zawinell

Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO)
Berlin



Anette Zawinell ist Fachapothekerin für Arzneimittelinformation. Seit 2002 arbeitet sie als Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO) im Forschungsbereich Arzneimittel. Im WiDO beschäftigt sie sich mit zentralen Fragen der Arzneimittelversorgung.

Stichwortverzeichnis

A

- Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) 20–22, 25, 28, 80
- Agreements
 - Financial 27
 - Managed Access 28
 - Patient Level 27
- Aids 229
- „All-You-Can-Treat“-Modell 132
- AMNOG 20, 22, 24, 25, 247, 274
 - Verfahren 43, 44
- Anker-Effekt 158
- Antibiotika 132
- Anwendungsgebiete, neue 276
- Approval under Exceptional Circumstances (AEC) 110
- Arzneimittel
 - neue 4, 10, 11, 20, 22, 193, 244, 281
 - patentgeschützte 216
 - unentbehrliche 226
- Arzneimittelausgaben 216
- Arzneimittelinformationen-Verordnung (EAMIV) 203
- Arzneimittlinnovationen 38
- Arzneimittelmarkt 179
- Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) 5, 6, 179, 193, 203–205, 213, 216
- Arzneimittelpreis 157
 - fairer 158, 159, 165, 167
- Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) 199, 200, 202
- Arzneimitteltherapien, neue 72
- Arzneimittelumsätze 72

B

- Behandlungslücken 233
- Beobachtungsstudien 115
- Beschaffungen, gemeinsame 135
- Best Supportive Care (BSC) 194
- Besteuerung 141
- Bewertungen 276
- Bezahlbarkeit 53, 168
- Big Pharma 38
- Biologika 257
- Biosimilar 134, 193, 198, 228
- Bruttowertschöpfung 96, 101

C

- Clustering 112
- Compassionate Use 186
- Conditional Marketing Authorisation (CMA) 108
- Corona 96

- Cost of Capital (COC) 212, 214
- Coverage with Evidence Development (CED) 119
- COVID-19 235, 266

D

- Daten, fehlende 233
- Datenqualität 112
- Defined Daily Dose (DDD) 81, 83
- Delinkage 132
 - Modell 132
- Diskriminierung 57
- Distribution, faire 57

E

- Early Access Scheme 136
- EBIT-Marge 75, 213, 214, 265
- Effizienzgrenzenkonzept 24
- Einzeldosis 59
- Endpunkte, patientenrelevante 236
- Entwicklungskosten 148
- Entwicklungsziele, nachhaltige 226
- Equitable Licensing 236
- Erkrankungen, seltene 167
- Erstattungsbetrag 44, 120, 274
- Erstattungsbetragsverhandlungen 180
- Erstattungsfähigkeit 120
- Erstattungshöhe 213
- Erstattungsmarkt 128
- Evidence-by-Design 113
- Evidenzgrundlage, fehlende 152
- Evidenzprognose 186

F

- F & E-Ausgaben 38
- fairer Preis 6, 10
- Fair-Innings 58
- Fairness 55
- Fallpauschale 73
- Fallzahlen, hohe 59
- Fehlansätze 233
- Finanzialisierung 41, 47
- Finanzierbarkeit 140
- Finanzierung, nachhaltige 53, 59
- Forschung und Entwicklung (F & E) 38, 80, 85, 147, 159, 210, 211, 214
- Forschungs- und Entwicklungskosten 43, 44, 230
- Forschungsaufwendungen 99
- Forschungsgelder, staatliche 232
- Forschungslücke 233

Forschungsmodelle, alternative 235
 Forschungsstandort 98
 Freistellung von der Preisregulierung 135
 frühe Nutzenbewertung (FNB) 5, 6, 11, 23, 43, 80, 87,
 193, 194, 202, 203, 206

G

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 193, 194, 196,
 199, 205
 Generika 134
 Gesamtüberleben 231
 Gesundheitskonditionalität 53
 Gewinnprinzip 214
 GKV-Arzneimittelindex 81
 GKV-Spitzenverband 201

H

Hauptindikationsgruppen 244
 Health Technology Assessment (HTA) 113, 133, 164
 Hedge Fonds 41
 Hepatitis C 59, 69, 230
 Herfindahl-Hirschman-Index 262
 Heterodoxie 42
 Hochpreis 70
 Hochpreisigkeit 126
 Horizon Scanning 133, 162

I

Impfstoffe 134
 Indikationsausweitung 167
 Industrieförderung 111
 Infektionskrankheiten 277
 Innovationsbonus 160, 164
 Innovationskraft 99
 Innovationsmodell 210, 212
 Innovationsprozesse 37
 Insulin 228
 Interimspreis 182
 Intermedikamenteneffekt 68
 Investitionsgüter 210, 219
 Investitionskreislauf 212
 Investitionsrendite 158

K

Kapitalmarkttheorie 215
 Kapitalrendite 215
 Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 201
 Komponentenerlegung 67, 242
 Kooperation 184
 Kostenanstieg 140
 Kostenexplosion 281
 Kosten-Nutzen-Analysen (KNA) 45

Kosten-Nutzen-Bewertung 11
 Kostenübernahme 57
 Krankenhaus 72
 Krebsmedikamente 227
 Krisenresistenz 96

L

Liste unentbehrlicher Arzneimittel 227
 Listenpreise 126
 Literaturanalyse, systematische 141

M

Managed Entry Agreements (MEA) 118
 Markteinführung 67, 163
 Markteinstiegspreise 38
 Marktmacht 37, 39, 42
 Marktrücknahmen 279
 Marktzugang 178
 Marktzulassung 170
 Medicines Patent Pool 229
 Menschenrecht 226
 Me-too-Arzneimittel 40
 Me-too-Mentalität 84
 Mikroökonomik, neoklassische 37

N

Neue Arzneimittel 194
 Nichebuster 111
 Nutzenbewertung 111, 113, 231, 247, 274
 – späte 120

O

Ökonomik, heterodoxe 36
 Ökonomisierung 58
 Onkologika 80, 81, 84, 86, 234, 277
 Opportunitätskosten 56
 Orphan Disease 110
 Orphan Drugs 21, 110, 167, 185, 231, 274
 – Zugang 111
 Orphan-Arzneimittel 81, 85, 86, 255
 Outcome-based Pricing 28, 30, 31

P

Patentanmeldungen 99
 Patente 99, 141, 232, 246
 Patentierung 39
 Patentlaufzeit 162
 Patentmarkt 179
 Patentrechte 39
 Patentschutz 210, 212
 Patientengruppen 274

Performance-based Pricing 28
 Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information (PPRI) 127
 Pharmaforschung 232
 Pharmamarkt, europäischer 100
 Pharmerring Countries 228
 Post-Approval Evidence Generation (PAEG) 114
 Post-Authorisation Measures (PAM) 115
 Preis
 – fairer 212
 Preisbildung 52, 144, 181
 – faire 11, 13
 – nutzenbasierte 4, 5, 14
 Preisentwicklung 66
 Preisfestsetzung 164
 – faire 168
 Preisfestsetzungsmodell, faire 159
 Preisfestsetzungsverfahren 157
 Preisfindung 20, 24
 Preiskomponenten 119
 Preis-Mengen-Regelungen 118
 Preismoratorium 248
 Preisreferenzierung 119
 Preisregulierung, indirekte 129
 Preistransparenz 131
 Preisvergleich, externer 131
 Preisvergleichsstudien 126
 Preisverhandlungen 54, 131
 – gemeinsame 134
 Preiswettbewerb 181
 PRISCUS-Liste 202
 Produktions- und Gemeinkosten 163
 Produktionsstandort, europäischer 100
 Public Private Partnerships 235

Q

QALY 25, 29

R

Rabatte 127
 Rabattverträge 131, 259
 Referenzpreise 44
 Regulierung 55
 Return On Invested Capital (ROIC) 214
 Risk-Sharing-Modelle 45
 Rote-Hand-Briefe 202
 Rückzahlungen 129

S

Schiedsstelle 281
 Schutzrechte, erweiterte 141
 Selbstbehalt 52
 Selektivverträge 184
 Significant Benefit 86

Slicing 111
 Solidargemeinschaft 186
 Solidaritätsgefühl 56
 Sozialsystem 220
 Spezialpräparate, hochpreisig 140
 Spinale Muskelatrophie 56
 Steuerungsmechanismen 53
 Stoffwechselkrankheiten 277
 Studien
 – randomisierte kontrollierte (RCT) 21
 – registerbasierte, randomisierte (rRCT) 116
 Surrogatendpunkte 232

T

Tauschgerechtigkeit 54
 Teilhabe 58
 Toxizität, finanzielle 84, 90
 Transparenz 136, 230
 TRIPS-Vertrag 228

U

Umsatzwachstum 67
 Ungleichheit 53
 Unmet Medical Need (UMN) 86, 109

V

Value-based Pricing 29, 46, 131, 157, 167, 172, 213
 Vergleichstherapie 44, 45, 194, 202, 204, 205, 274
 Vergütung 52
 Vergütungsmodelle, erfolgsabhängige 119
 Verhandlungspositionen 144
 Verordnungsdaten 193, 197, 200, 206
 Versorgungsqualität 52
 Verteilungsgerechtigkeit 54
 Vollbewertung 276
 Vorgehen, evidenzbasiert 141
 Vorleistungen 97
 Vulnerabilität 56

W

Weltgesundheitsorganisation (WHO) 227, 234
 Welthandelsorganisation 228
 Weltpharmamarkt 100
 Wertabschöpfen 42
 Wertschöpfungskette 133
 Wettbewerb 141
 Wirkstoffe
 – nachrangige 201
 – Reserve 201
 – Standard 201
 Wirtschaftsstandort 95

Z

- Zulassung 57
- bedingte 21, 26
 - beschleunigte 21
 - reguläre 21, 26

- Zulassungsdaten 275
- Zusatznutzen 43, 44, 87, 89, 164, 193, 194, 196, 202,
205, 274
- zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) 7, 9, 23, 87,
182, 193
- Zweitanbietermarkt 257