

# Perspektiven der Präzisionstherapie

## Fortschritte in der Onkologie – bleibt der medizinische Fortschritt finanzierbar?

PROFESSOR DR. VOLKER ULRICH, LEHRSTUHL FÜR VWL III, INSB. FINANZWISSENSCHAFT, UNIVERSITÄT BAYREUTH



Inmitten des Gesundheitswesens findet gegenwärtig eine Diskussion über die Hochpreisigkeit neuer Verfahren und Produkte statt. Insbesondere im Arzneimittelbereich hält sich hartnäckig eine Mondpreisdiskussion bei Arzneimittel-Innovationen (AMI). Darin werden die als viel zu hoch empfundenen Preise und Therapiekosten für neue Medikamente thematisiert und seitens der Kostenträger wird vor einer finanziellen Überforderung des GKV-Systems gewarnt. Insbesondere neue Onkologika gelten als Kostentreiber in der Arzneimittelversorgung. Der Beitrag diskutiert wettbewerbliche Instrumente und Regulierungsansätze, die wirksame Maßnahmen zur Steuerung und auch zur Begrenzung der Arzneimittelausgaben darstellen. Sie können miterklären, warum es trotz des Preisauftriebs bei neuen Medikamenten bislang nicht zu einer Kostenexplosion in der Arzneimittelversorgung gekommen ist.

### Einleitung

Noch vor fünfzehn Jahren verstand man unter Individualisierter Medizin oder genauer Präzisionender Medizin (PM) eine recht allgemeine Einteilung von Patienten in schnelle und langsame Metabolisierer. Diese Definition diente insbesondere dem Zweck, Über- bzw. Unterdosierungen bestimmter Medikamente zu vermeiden. Heute steht die Beobachtung im Mittelpunkt, dass Patienten mit identischer Diagnose auf dieselbe Therapie unterschiedlich ansprechen. Während eine Therapiemaßnahme sich bei dem einen Patienten als wirksam erweist, erzielt sie bei einem anderen nicht die gewünschte Wirkung oder zeigt hier sogar unerwünschte Nebenwirkungen. Damit stellt die PM einen Ansatz dar, in dem der Patient und dessen genetische Risikofaktoren im Vordergrund der Betrachtung stehen. Im Mittelpunkt der PM steht letztlich der Versuch, eine präzise Therapie vor allem mit Hilfe arzneimittelbezogener Biomarker zu finden und zum Vorteil der Patienten zur Anwendung zu bringen (Ulrich 2012).

### Neue Forschungsergebnisse in der Onkologie: Präzisionsmedizin

Die forschenden pharmazeutischen Hersteller haben in den letzten Jahren ihre Forschungsaktivitäten neu ausgerichtet und sich strategisch dabei vor allem auf die Onkologie fokussiert (Ludwig 2013). Dies ist grundsätzlich zu begrüßen, angesichts der Entwicklung zahlreicher neuer Wirkstoffe mit innovativen Angriffspunkten. Da die Bestandspräparate den vorhandenen Behandlungsbedarf nicht vollständig abdecken, gewinnt die Entwicklung von

Spezial- und Nischenpräparaten in der Onkologie zunehmend an Bedeutung (sogenannte Nichebuster). Von diesem, vorwiegend auf Biomarkern basierenden, Konzept erhofft man sich, neue zielgerichtete Arzneimittel nicht mehr unterschiedslos allen Patienten mit einer speziellen Tumorerkrankung zu verabreichen, sondern für die Patienten das höchstmögliche Maß an therapeutischer Wirksamkeit bei gleichzeitiger Minimierung der Nebenwirkungen zu erreichen (Ludwig 2013).

Eine interessante Frage in diesem Kontext lautet, wie offen die Menschen in Deutschland für diese neuen Therapieformen sind. Die Beratungsgesellschaft PricewaterhouseCoopers (PwC) hat eine repräsentative Umfrage (2016) erstellt, die zeigt, dass sieben von zehn Menschen in Deutschland bereit sind, ihre persönlichen Krankheitsdaten zur Verfügung zu stellen, wenn sich dadurch bessere Therapiemöglichkeiten ergeben. Der Deutsche Ethikrat (2012) hat sich bereits im Jahr 2012 mit der PM auseinandergesetzt. Er stellt bei seiner Analyse den Patienten in den Vordergrund der Diskussion und wägt Chancen und Risiken der PM gegeneinander ab.

Letztlich sollen diejenigen vom Fortschritt der Medizin profitieren, die krank sind oder zu erkranken drohen, die leiden und Hilfe erwarten. Bei Beachtung des Schutzes ihrer Daten und ihrer Privatsphäre sollte ihre persönliche Integrität möglichst bewahrt werden und sie sollten sich auf die Teilhabe am Fortschritt und auf eine solidarische Gesellschaft verlassen können. Dem Ethikrat geht es dabei insbesondere um Selbstbestimmung, Fürsorge und Gerechtigkeit. Doch der Ethikrat stellt in seiner ausgewogenen Stellungnahme auch fest: Die Idee einer PM ist nicht unumstritten.

Von daher ist zu fragen, welchen Nutzen sie dem Patienten bringt und welche Pflichten für Patient und Arzt damit verbunden sind. Auch die Auswirkungen auf die Gesundheitskosten und auf das Solidarsystem der Krankenversicherung sind bei einer Bewertung zu beachten. De facto gilt es zu berücksichtigen, dass sehr teure Therapien für wenige Patienten weiterhin von der Solidargemeinschaft getragen werden können und auch sollen.

### Demografischer Wandel und technischer Fortschritt

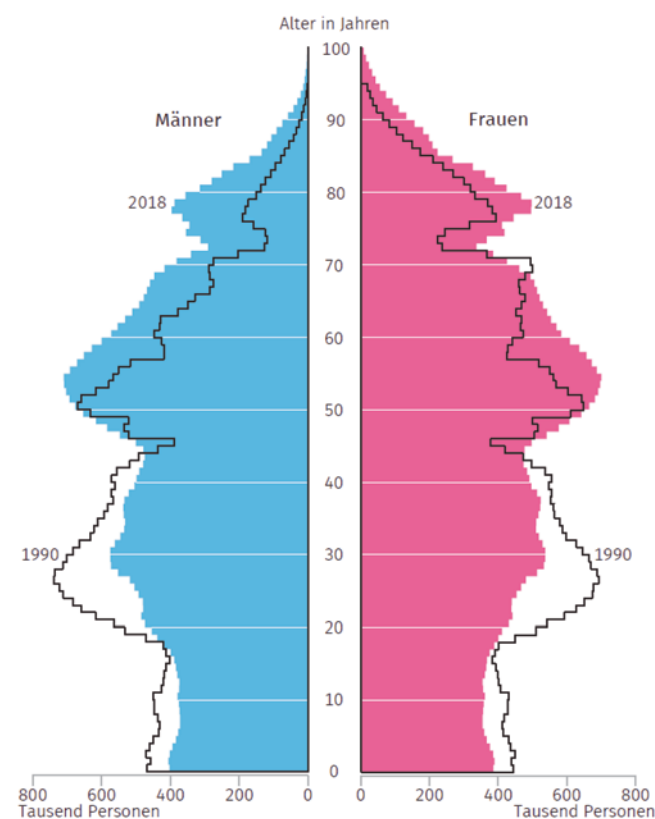
Diese Entwicklungsschritte hin zur PM vollziehen sich in einem sich schnell verändernden gesellschaftlichen Umfeld, das in den nächsten vier bis fünf Jahrzehnten vom demografischen Wandel in Kombination mit den Möglichkeiten des medizinisch-technischen Fortschritts geprägt sein wird. Die Alterung der Bevölkerung in Deutschland wird sich trotz hoher Nettozuwanderung und gesteigener Geburtenzahlen weiter verstärken. In den nächsten 20 Jahren sind durch den aktuellen Altersaufbau ein Rückgang der Bevölkerung im Erwerbsalter und ein Anstieg der Seniorenzahl vorgezeichnet. Dies ist das zentrale Ergebnis der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Statistisches Bundesamt 2019). Die neue Vorausberechnung zeigt, dass sich diese Prozesse trotz einer relativ weit gefassten Spannweite der Annahmen zur künftigen Entwicklung der demografischen Einflussfaktoren wie Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Nettozuwanderung nicht aufhalten lassen.

Die demografische Alterung ist schon lange kein Zukunftsthema mehr, sondern ist in Deutschland bereits weit vorangeschritten. Im Jahr 2018 war das Durchschnittsalter

der Bevölkerung in Deutschland mit 44 Jahren um fünf Jahre höher als im Jahr der deutschen Vereinigung (1990: 39 Jahre). Besonders anschaulich zeigen sich die Veränderungen anhand der Alterung der stark besetzten Jahrgänge von 1955 bis 1970, die zur sogenannten Babyboom-Generation gehören (siehe Abbildung 1).

Im Jahr 2018 waren sie zwar immer noch die größte Altersgruppe, sie sind aber in das höhere Erwerbsalter gekommen und werden in den nächsten zwei Jahrzehnten aus dem Erwerbsalter ausscheiden. Die Anzahl der Personen im Alter ab 70 Jahren ist zwischen 1990 und 2018 von 8 auf 13 Mio. gestiegen. Bei den höheren Altersklassen macht sich bemerkbar, dass mittlerweile nicht nur Frauen, sondern auch Männer ein höheres Lebensalter erreichen. Im Zuge der seit 2014 außergewöhnlich stark gestiegenen Zuwanderung kamen per Saldo insgesamt 2,6 Mio. überwiegend junge Menschen nach Deutschland: 37 Prozent

### Altersaufbau der Bevölkerung 2018 im Vergleich zu 1990



Quelle: Statistisches Bundesamt 2019, S. 11



**Abbildung 1: Im Jahr 2018 ist das Durchschnittsalter in Deutschland fünf Jahre höher gewesen als noch 1990.**

von ihnen waren im Alter unter 20 Jahre und 53 Prozent im Alter von 20 bis 39 Jahren. Diese Zuwanderung hat der Schrumpfung der Bevölkerungszahl entgegengewirkt, die ohne die Nettozuwanderung unvermeidlich wäre. Die Zuwanderung hat aber auch die jungen Jahrgänge gestärkt und zur Verjüngung des Erwerbspersonenpotenzials beigetragen. Auf die Alterung der Gesamtbevölkerung, die vor allem durch das Aufsteigen der Babyboom-Generation ins höhere Alter und die gestiegene Lebenserwartung bestimmt ist, hatte sie dagegen kaum Einfluss.

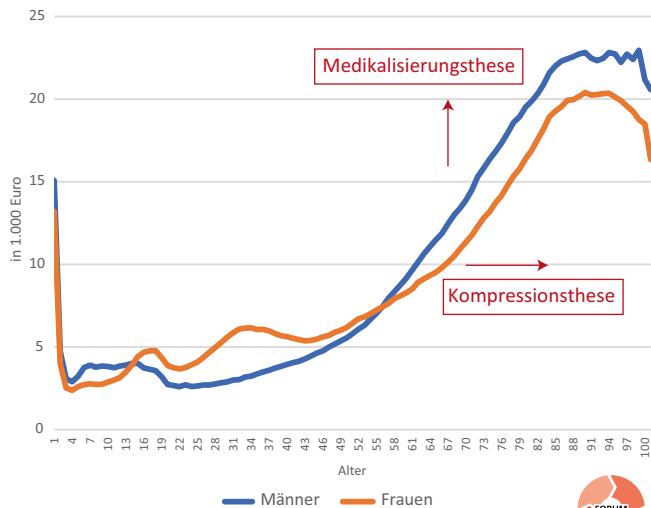
Die Bevölkerung im Ausgangsjahr der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung ist somit einerseits durch die zahlenmäßig verstärkten jüngeren Jahrgänge und andererseits durch eine deutlich vorangeschrittene Alterung gekennzeichnet. Die bevorstehenden Veränderungen in der Bevölkerungsgröße und im Altersaufbau dürften deshalb im Vergleich zum Basiszeitraum weniger drastisch ausfallen als in früheren Vorausberechnungen. Die Bevölkerungsvorausberechnungen auf Basis der 1990er und 2000er Jahre sind mit einer damals viel jüngeren Bevölkerung gestartet und der Alterungsprozess bis zum gegenwärtigen Stand lag damals noch in der Zukunft.

Zur Erklärung der möglichen Entwicklung der künftigen Leistungsanspruchnahme im demografischen Wandel werden insbesondere die Medikalierungs- und die Kompressionsthese herangezogen (Fetzer/Raffelhüschen/Slawik 2005, S. 8). Hier sind vor allem zwei Thesen von Belang (Arentz/Ulrich 2017, S. 6): Die Medikalierungsthese (Verbrugge 1984) geht davon aus, dass mit dem Alter die (Multi-) Morbidität und damit die Ausgaben zunehmen.

Die Kompressionsthese (Fries 1980) besagt hingegen, dass die Gesundheitsausgaben vor allem mit der Nähe zum Tod zusammenhängen. Bei steigender Lebenserwartung verschiebt sich die kostenintensive Phase nach hinten, steigt aber nicht. In Relation zur gestiegenen Lebenserwartung könnten die Ausgaben durch diese eher gesunde Alterung sogar leicht abnehmen (schwache Kompressionsthese). Die starke Kompressionsthese geht sogar von einer absoluten Verkürzung der kostenintensiven Phase und einer Kostendämpfung durch die Alterung aus. Breyer et al. (2015) vermuten hingegen, dass die gesündere Lebensweise und die damit verbundene höhere Lebenserwartung zu höheren Ausgaben führen könnten, weil die Ärzte ältere Personen dann intensiver als heute behandeln, da deren fernere Lebenserwartung steigt und sie damit von der Behandlung länger profitieren können

## Ausgabenprofile analog der Medikalisierungsthe- und der Kompressionsthese

Gesamtausgabenprofile nach Alter und Geschlecht in der GKV (2017)



Quelle: Eigene Darstellung nach Daten des BVA 2019.

Abbildung 2: Aus beiden Thesen lassen sich unterschiedliche altersspezifische Profile von Leistungsausgaben ableiten.

(sog. Eubie-Blake-Effekt). Abbildung 2 skizziert die Wirkungsweisen beider Hypothesen auf das altersspezifische Leistungsausgabenprofil. Das zur Kompressionsthese gehörende Leistungsprofil ist in der Horizontalen gestreckt. Die gleichen altersspezifischen Ausgaben finden einfach Jahre später statt. Demgegenüber steigt das Profil nach der Medikalisierungsthese immer weiter an, es verläuft im Vergleich zum Status quo steiler. Die moderne Medizin kann immer mehr und das kommt auch verstärkt den höheren Altersgruppen zu Gute.

### Finanzierbarkeit des GKV-Systems

Die künftigen Rahmenbedingungen, welche durch Demographie und Fortschritt (mit-) bestimmt werden, haben eine Diskussion über die Finanzierbarkeit des GKV-Systems ausgelöst. Zum einen werden die Grenzen des Umlagesystems unter diesen Bedingungen diskutiert, zum anderen die Hochpreisigkeit neuer Verfahren und Produkte, welche mit einem erheblichen Budget Impact für die GKV einhergehen können (Hagist/Raffelhüschchen 2010, Breyer et al. 2012, Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2012, Fetzer/Hagist 2014, Monopolkommission 2017, Drabinski et al. 2018).

Im Arzneimittelbereich hält sich trotz der AMNOG-Preisregulierung<sup>1</sup> hartnäckig eine Mondpreisdiskussion bei Arzneimittel-Innovationen (AMI). Darin werden die als viel zu hoch empfundenen Preise und Therapiekosten für neue Medikamente thematisiert und seitens der Kostenträger wird immer wieder vor einer finanziellen Überforderung des GKV-Systems gewarnt (Ludwig/Schildmann 2015, Schwabe et al. 2018).

Diese Diskussionen finden nicht nur in Deutschland statt. Der Schweizer Pharmakonzern Novartis hat unlängst in den USA die Zulassung für eine Gen-Therapie erhalten, die mit einem Preis von 2,1 Mio. Dollar (1,87 Mio. Euro) pro Einmaldosis das teuerste Arzneimittel der Welt ist (Kühn 2019). Die Behörde FDA genehmigte den Einsatz von Zolgensma bei Kindern unter zwei Jahren zur Behandlung der Erbkrankheit Spinale Muskelatrophie (SMA). Diese führt zu einer fortschreitenden Verkümmern der Muskeln und zu einem frühen Tod oder zu lebenslanger Behinderung. Die Muskelkrankheit kommt bei rund einem von 10.000 lebend geborenen Babys vor. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr beträgt zwischen 70 und 80, so dass trotz des hohen Preises kein allzu großer Budget Impact zu erwarten ist.

Insbesondere neue Medikamente gegen seltene Erkrankungen (Orphan Drugs) erweisen sich als teuer mit Jahrestherapiekosten über 50.000 Euro. Die aktuell beiden teuersten Medikamente in Deutschland, Kymriah® und Yescarta®, kommen auf über 330.000 Euro pro Jahr. Beide Gentherapien nutzen CAR-T-Zellen, um hartnäckige B-Zell-Lymphome zu bekämpfen.

Mit dem AMNOG ist Anfang 2011 eine neue Preisregulierung für patentgeschützte Arzneimittel in Kraft getreten. Seitdem wird der Preis neu zugelassener Medikamente in der ambulanten Versorgung nur noch im ersten Jahr vom Hersteller gesetzt. Danach gilt ein zwischen ihm und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) vereinbarter Erstattungsbetrag. Der ökonomische Kern des AMNOG besteht also in einer nutzenbasierten Preisvereinbarung für neue Medikamente nach dem Prinzip Money for Value (Cassel/Ulrich 2019). Durch dieses Verfahren soll den Patienten eine qualitativ hochwertige, innovative und bezahlbare Arzneimittelversorgung garantiert und der forschenden Pharmaindustrie der dazu nötige Handlungsrahmen gewährt werden.

Mit Blick auf die durchgeführten AMNOG-Verfahren kommt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den

acht Jahren von 2011 bis 2018 in 44 Prozent der Verfahren zu dem Ergebnis, dass kein Zusatznutzen (ZN) belegt ist. Das Glas ist somit halbvoll bzw. halbleer, je nachdem, wie man dieses Ergebnis betrachtet. Kein belegter ZN findet er auch in 61 Prozent der Subgruppen und in 77 Prozent jener Patientenpopulationen, die grundsätzlich für eine Therapie mit den neuen Medikamenten in Frage kommen. Die meisten Präparate mit nachgewiesenem ZN erhalten vom G-BA einen geringen oder nicht quantifizierbaren ZN attestiert.

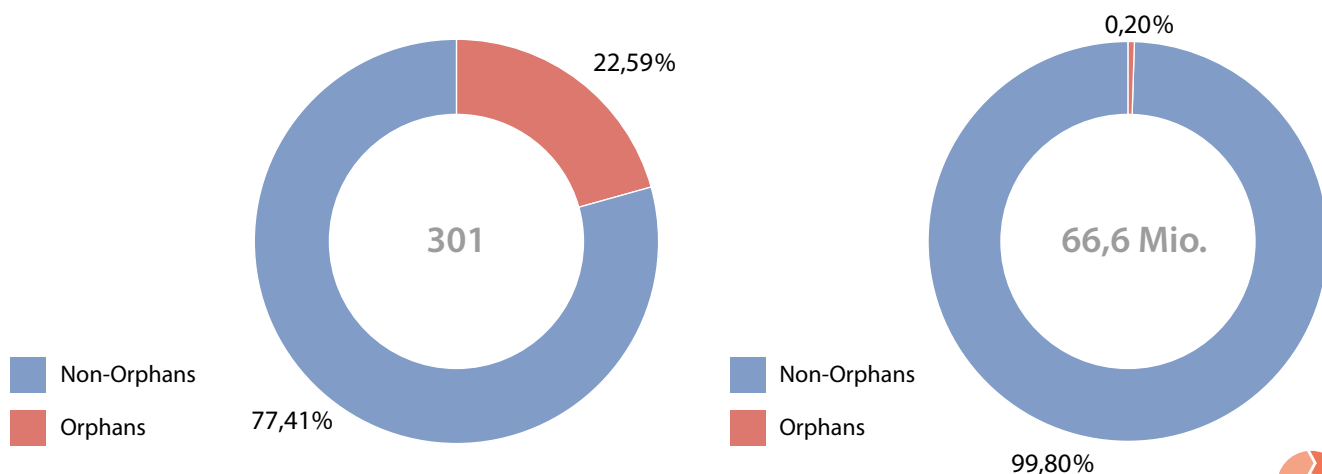
Von Interesse ist auch die Frage, warum kein ZN nachgewiesen wurde. Bislang durchlief nur ein kleiner Teil der AMI ohne belegten ZN ein reguläres Bewertungsverfahren (15 Prozent). Dagegen attestierte der G-BA in den übrigen Fällen (85 Prozent) aus sehr unterschiedlichen Gründen keinen ZN. Da in diesen Fällen materiell gar keine Bewertung erfolgte, gilt hier der ZN als nicht belegt. Zur Begründung führt der G-BA unter anderem an, dass die vom Hersteller erbrachten Nachweise unvollständig, die vorgelegten Daten nicht geeignet oder die durchgeführten Studien unzureichend gewesen seien. Wenn kein ZN attestiert wird, hat das also in der weit überwiegenden Zahl der Fälle nach wie vor rein formale oder methodische Gründe. Sie können – abgesehen von den Fällen, in denen gar kein Dossier eingereicht wurde – aus Abweichungen von den Anforderungen des G-BA bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT), der bestverfügbaren Evidenz, bei direkten oder indirekten Vergleichen, im Studiendesign, bei Surrogatparametern und anderes mehr resultieren.

Von daher ist nicht ausgeschlossen, dass Arzneimittel ohne attestierten ZN nicht doch im Versorgungsalltag von therapeutischem Vorteil sein können. Zudem lassen sich die wachsende Zahl von erneuten Nutzenbewertungen und ihre von der Frühen Nutzenbewertung (FNB) nicht selten abweichenden Ergebnisse als Zeichen dafür deuten, dass mit der Nutzenbewertung des G-BA noch kein abschließendes Urteil über den therapeutischen Wert neuer Arzneimittel gefällt werden kann.

Rund ein Fünftel der Arzneimittel, die jährlich in der EU zugelassen werden, sind Orphan Drugs. Der pharmazeutische Unternehmer kann für ein derartiges Produkt bereits lange vor der Zulassung den Orphan-Status beantragen. Wird es danach zugelassen, erhält es in der EU eine zehnjährige Marktexklusivität, die unabhängig vom Patentschutz gilt und ähnliche Konkurrenzprodukte vom Markt fernhält, solange diese nicht therapeutisch überlegen sind.

Wie bei anderen AMI auch, muss der Hersteller beim Launch eines Orphan-Medikaments dem G-BA ein Dossier einreichen, das Angaben zum Präparat und seinem ZN enthält. Auch vereinbart der Hersteller mit dem GKV-SV einen Erstattungsbetrag, nachdem der G-BA den ZN quantifiziert hat. Bei Orphan-Medikamenten unterscheidet sich das AMNOG-Verfahren allerdings dahingehend, dass sich der Hersteller im Dossier auf die Bewertung im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens berufen kann. Das wird ihm deshalb zugestanden, weil der von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) festgestellte Orphan-Status

**Orphan Drugs in der Nutzenbewertung nach Verfahren und Patienten (2011–2018)**



Quelle: Cassel/Ulrich 2019.

**Abbildung 3: Mehr als jedes fünfte Nutzenbewertungsverfahren entfiel auf ein Orphan Drug. Der Anteil an der Zielpopulation aller Verfahren ist mit 0,2 Prozent erwartungsgemäß gering.**



den Nachweis eines signifikanten therapeutischen Nutzens bereits voraussetzt. Bei Orphans, die einen Jahresumsatz von 50 Mio. Euro überschreiten, gilt jedoch das normale AMNOG-Verfahren.

In Deutschland gab es bis Ende 2018 bei 301 abgeschlossene Bewertungsverfahren immerhin 68 Verfahren (22,6 Prozent), die einen Wirkstoff mit Orphan-Status zum Zeitpunkt des G-BA-Beschlusses zum Gegenstand hatten (Cassel/Ulrich 2019, S. 46). Da es sich dabei um Wirkstoffe gegen seltene Leiden handelt, überrascht es nicht, dass nur 0,2 Prozent der Zielpopulation aller Verfahren für eine Behandlung damit in Frage kommen (Abbildung 3).

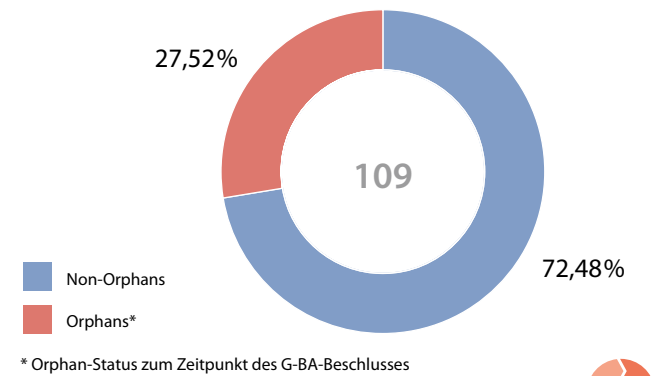
Nicht zuletzt durch diese Entwicklung sind die Orphan Drugs stärker in den Fokus der Gesundheitspolitik gerückt: So sieht der Gesetzentwurf für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) bei Orphan Drugs unterhalb der Umsatzschwelle von 50 Mio. Euro künftig vor, dass auch Umsätze außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung erfasst werden. Dadurch fallen künftig mehr Orphans als bisher aus der Sonderregelung heraus und müssen somit das reguläre FNB-Verfahren durchlaufen. Des Weiteren kann künftig für Orphan-Medikamente sowie für Arzneimittel mit bedingter oder unter außergewöhnlichen Umständen gewährter Zulassung zur Nutzenbewertung eine begleitende Erhebung von Daten verlangt werden.

Das wichtigste Einsatzgebiet für Orphan-Medikamente ist das Therapiegebiet der Krebsleiden (Onkologie), auf das knapp die Hälfte aller Medikamente entfällt, die derzeit in der EU den Orphan-Status haben (vfa 2019, 1 und 2). Hierzulande wurden seit dem AMNOG in der Onkologie 109 (36,2 Prozent) der insgesamt 301 Bewertungsverfahren abgeschlossen. Davon beziehen sich mit 30 Verfahren mehr als ein Viertel (27,5 Prozent) auf Orphans (Abbildung 4).

Für die Häufung der Anwendung neuer Orphan-Medikamente in der Krebstherapie dürften im Wesentlichen folgende Faktoren ausschlaggebend sein:

- Erstens gibt es unter den Teilgebieten der Onkologie vergleichsweise viele seltene, noch nicht behandelbare Leiden;
- zweitens wird deshalb die Entwicklung von Orphans schon seit den 1980er Jahren in den USA und seit der Jahrtausendwende auch in der EU wirtschaftlich und regulatorisch gefördert;
- drittens machen es der wissenschaftliche Fortschritt im

### Anteil von Orphan Drugs in der Onkologie (2011-2018)



Quelle: Cassel/Ulrich 2019.

**Abbildung 4: In der Onkologie repräsentieren Orphan Drugs fast ein Drittel aller Bewertungsverfahren.**

Verständnis von Krebserkrankungen möglich, auch Orphans gezielter zu entwickeln; und

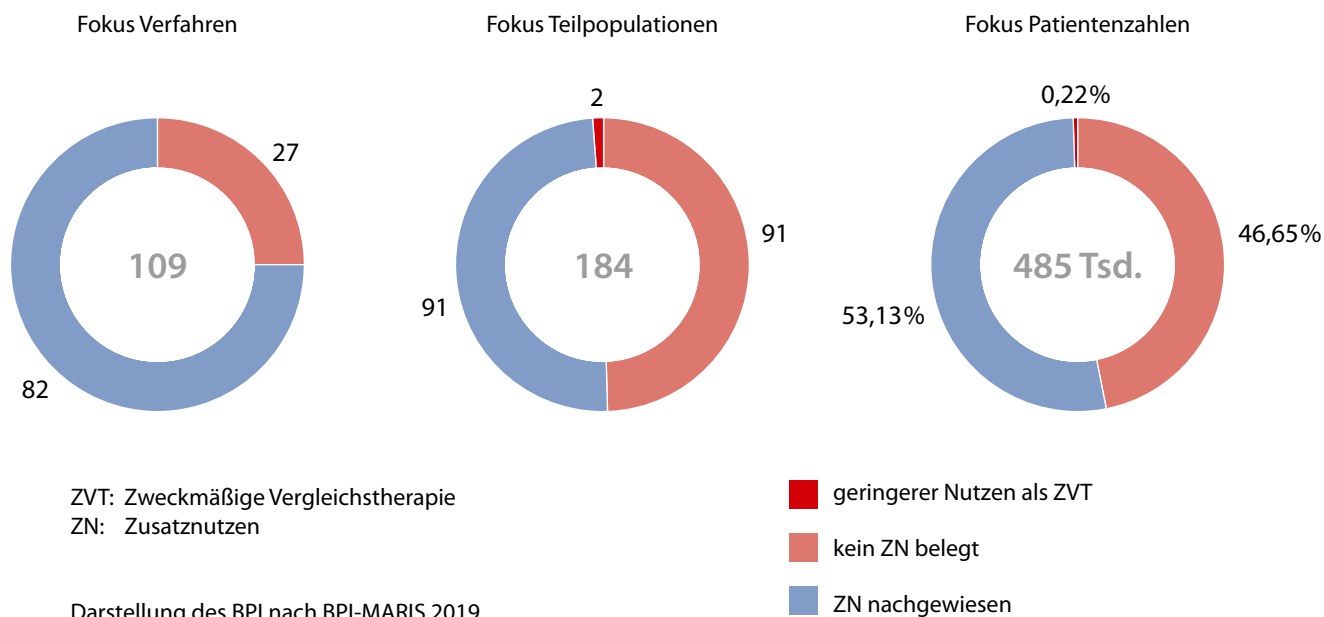
- viertens steigt als Folge dessen die Zahl der auf bio- und gentechnologischer Grundlage entwickelten Biopharmaka und Gentherapeutika mit Orphan-Status schnell an.

Ähnlich wie die neuen Orphan-Medikamente schneiden auch die neuen Krebsmittel (Onkologika) bei der Nutzenbewertung überdurchschnittlich gut ab. Dies gilt für alle Untersuchungsebenen (Verfahren, Teilpopulationen, Patientenzahlen, Abbildung 5). Aufgrund dieser Bewertungen wird den Krebspatienten in knapp der Hälfte der Populationen eine für sie vorteilhafte neue Therapie in Aussicht gestellt; dagegen sind es bei den Patienten über alle Indikationen weniger als 40 Prozent.

Die relativ gute Bewertung der onkologischen Präparate wird noch deutlicher, wenn man einzelne Nutzenkategorien heranzieht (Abbildung 6): Hierbei wird ersichtlich, dass auf der Patientenebene nach Einschätzung des G-BA immerhin über die Hälfte (53,1 Prozent) der Krebspatienten auf einen nachgewiesenen ZN und sogar ein Drittel (33,4 Prozent) auf einen beträchtlichen oder erheblichen ZN hoffen können. Wenn die Chance der Krebspatienten auf neue Präparate mit hohem Zusatznutzen um so viel höher ist als die der Patienten insgesamt, stellt sich ernsthaft die Frage, ob dies wirklich an den besseren Krebsmittel-Innovationen liegt oder zumindest zum Teil auch an einem methodischen Bias des Bewertungsverfahrens zu Gunsten der Onkologika.



### Bewertungsergebnisse nach Untersuchungsebenen (2011-2018)



Quelle: Cassel/Ulrich 2019.



Abbildung 5: Aufgrund der überdurchschnittlich guten Bewertungen von Onkologika kann Krebspatienten in knapp der Hälfte der Populationen eine für sie vorteilhafte neue Therapie in Aussicht gestellt werden.

### Kostenexplosion durch Arzneimittel in der präzisierenden Medizin?

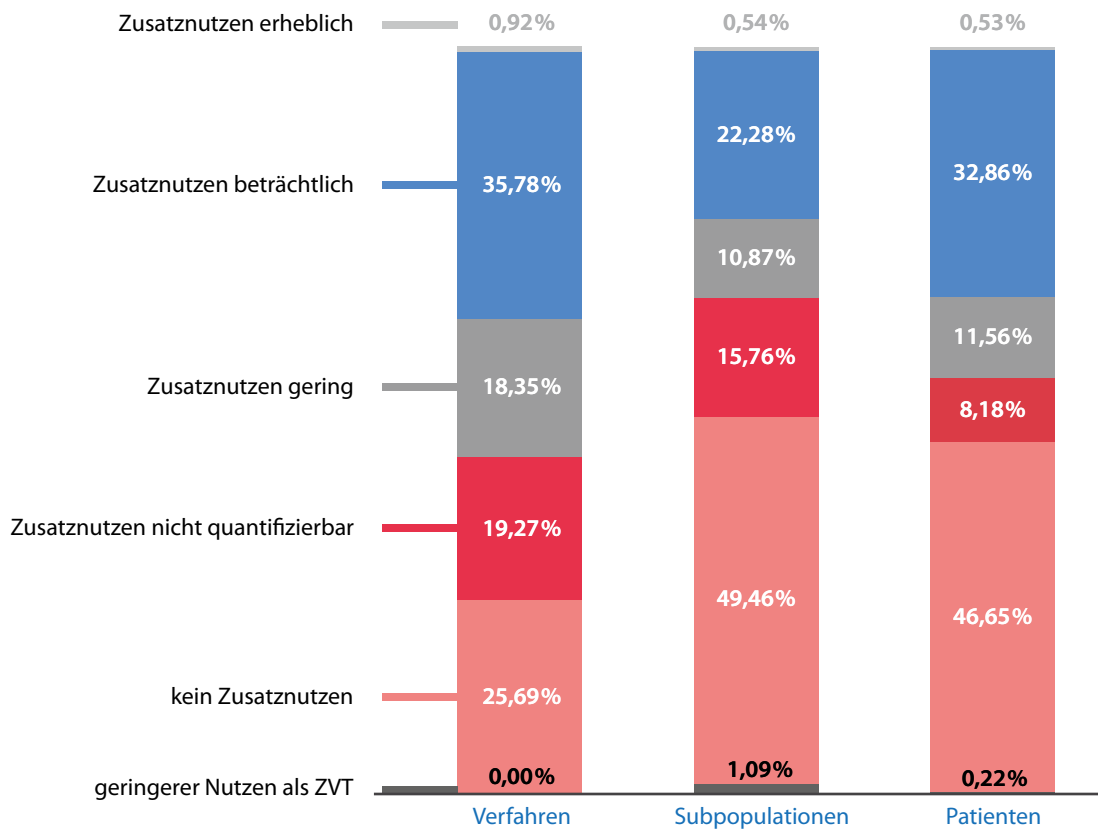
Auslöser der wieder aufgeflammt Diskussion war zuletzt die Markteinführung eines Medikaments gegen chronische Leberentzündung (Hepatitis C) mit dem Namen Sovaldi® und dem Wirkstoff Sofosbuvir der amerikanischen Firma Gilead im Februar 2014. Rechnet man, wie vielfach in der Mondpreisdebatte geschehen, die Netto-Kosten der zwölfwöchigen Standardtherapie von etwa 50.000 Euro auf die Zielpopulation hoch, hätte sich die GKV auf jährliche Mehrbelastungen in Milliardenhöhe einstellen müssen. Allerdings kam es anders: Zum einen, weil solche Schätzungen auf hypothetischen Berechnungen des (maximalen) epidemiologischen Marktpotenzials beruhen<sup>2</sup>, zum anderen aber auch, weil ökonomische und pharmatherapeutische Wirkungsmechanismen gegriffen haben.

Das häufigste Missverständnis in dieser Diskussion besteht darin, dass die Preise und Ausgaben auf dem Generikamarkt zur Messlatte für die Gegebenheiten auf dem Patentmarkt gemacht werden. Diese sind jedoch in den Marktsegmenten der patentgeschützten und der

nicht patentgeschützten bzw. generischen Arzneimittel höchst verschieden: Während Generika zu einem niedrigen Preis in Höhe der Grenzkosten (Grenzkostenpreis) ausbezahlt werden können, müssen neue Präparate auch Deckungsbeiträge für die Forschungs- und Entwicklungskosten (F&E-Kosten) sowie der Kosten der Markterschließung der nächsten Produktgeneration abwerfen, solange sie noch patentgeschützt sind und der Preiswettbewerb auf dem Generikamarkt noch nicht wirksam ist (Cassel/Ulrich 2015, S. 87 ff.).

Im Falle von Sovaldi® lag der Listen- bzw. Herstellerabgabepreis abzüglich des Zwangsabschlags beim Launch bei 581 Euro pro Tablette und wurde in den Verhandlungen zwischen GKV-SV und Gilead um 16 Prozent abgesenkt. Das entsprach einem Erstattungsbetrag von 488 Euro, was die Therapiekosten zu Netto-Apothekenverkaufspreisen auf rund 50.000 Euro drückte (Cassel 2018, S. 7). Dies ist jedoch immer noch ein recht hoher Betrag für einen Behandlungszyklus, selbst wenn das Leiden wie im Falle Sovaldi® und seinen Folgeprodukten in den allermeisten Fällen geheilt werden kann und damit die Eradikation der Krankheit möglich erscheint.

## Bewertungsergebnisse bei Krebsmitteln nach Untersuchungsebenen und Nutzenkategorien (2011-2018)



ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Cassel/Ulrich 2019.



**Abbildung 6: Nach Einschätzung des G-BA kann mehr als die Hälfte der Krebspatienten auf einen nachgewiesenen Zusatznutzen und ein Drittel der Patienten sogar auf einen beträchtlichen oder erheblichen Zusatznutzen hoffen.**

Aus Sicht einer umfassenden Kosten-Nutzen-Bewertung (KNB), welche auch den gesellschaftlichen Vorteil solcher bahnbrechender Medikamente erfassen würde – im Falle der Hepatitis C-Therapien z. B.: Vermeidung von Leberzirrhosen, Lebertransplantationen und Frühverrentungen –, müssen Therapiekosten in der genannten Größenordnung nicht unbedingt zu viel Geld sein.<sup>3</sup> Der entstehende Nutzen unter Einschluss der sonst auftretenden Schäden muss nur die anfallenden Kosten der neuen Therapie kompensieren bzw. übertreffen. Ein solches Ergebnis lässt sich aber nicht aus der medizinisch-pharmakologischen Beurteilung allein oder gar in kurzfristiger Perspektive ableiten. Hierzu bedarf es einer längerfristigen Sichtweise, die z. B. auch Effekte auf den Arbeitsmarkt oder in anderen sozialen Sicherungssystemen erfasst und berücksichtigt (Philipson/Kamal-Bahl/Jena 2017).

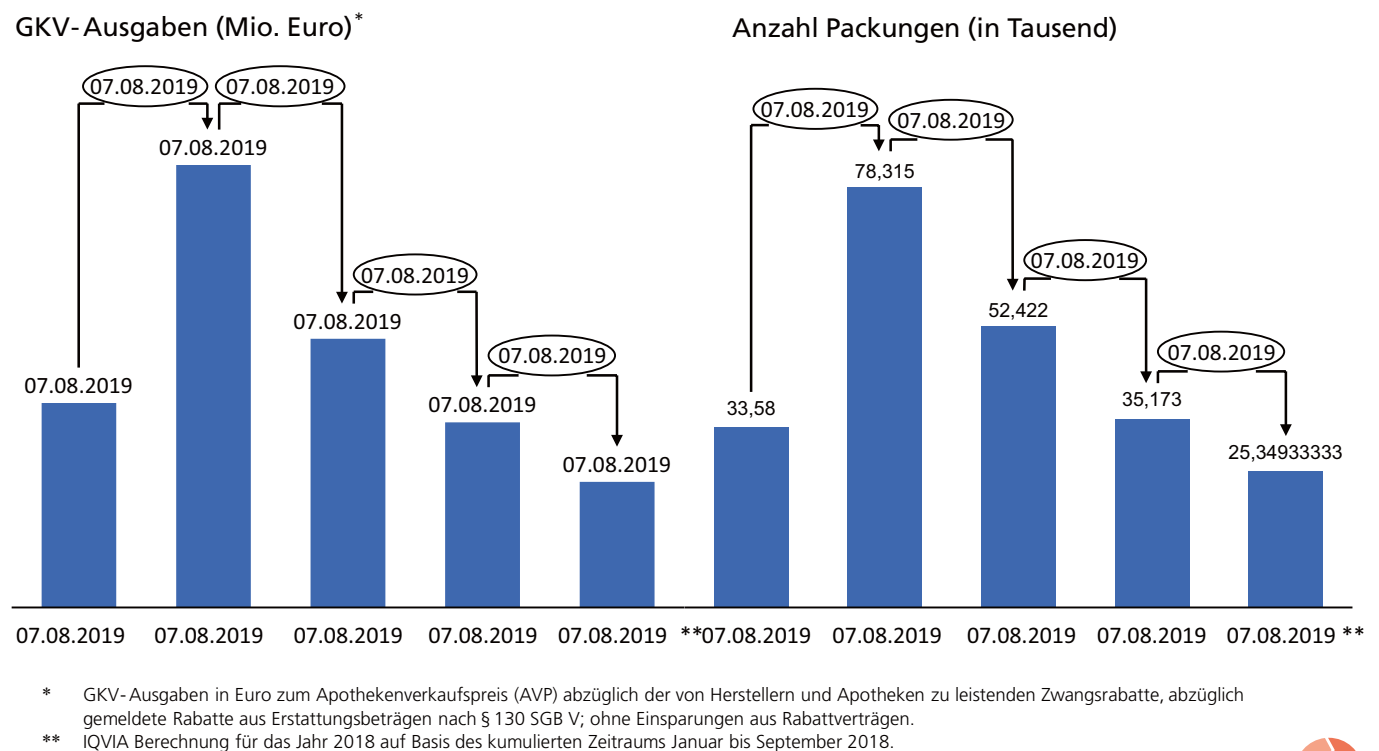
Im Übrigen zeigt gerade das Beispiel Sovaldi®, dass das Monopol selbst hochwirksamer patentgeschützter

Präparate jederzeit durch Medikamente mit vergleichbaren oder gänzlich neuartigen Wirkstoffen oder Wirkstoffkombinationen bestreitbar ist: So kam es schon im Jahr der Markteinführung von Sovaldi® zu einem scharfen Innovationswettbewerb, weil drei weitere Substanzen – darunter Harvoni® mit einer Wirkstoffkombination aus Sofosbuvir und Ledipasvir vom selben Hersteller – mit ähnlicher oder verbesserter Wirkung ausgebaut wurden.<sup>4</sup> Sie kamen teilweise mit niedrigeren Preisen oder Therapiekosten auf den Markt und konkurrieren zunehmend auch mit selektivvertraglich vereinbarten Rabatten um Marktanteile.

Außerdem wurde die gesamte Wirkstoffgruppe quasi Opfer ihres eigenen Erfolgs, weil der Markt durch Heilung bisher chronisch Kranker in relativ kurzer Zeit tendenziell auf den Bedarf der Neuerkrankten schrumpfte. Dies lässt sich aus der kontinuierlichen Abnahme der Anzahl der in der GKV verordneten Packungen schließen, wie aus Abbildung



## Jährliche GKV-Ausgaben und Absatz von Hepatitis C-Therapien



Quelle: IMS 2019.



**Abbildung 7: Die Befürchtungen eines ausufernden Ausgabenanstiegs bei Hepatitis C-Therapien haben sich nicht bewahrheitet.**

7 (rechts) zu entnehmen ist. Schon seit längerem von den Ärzten zur Verordnung erwartet, erzielten die vier in 2014 zugelassenen Hepatitis C-Präparate insgesamt bereits im ersten Jahr einen ansehnlichen Verkaufserfolg, dem 2015 der therapeutische Durchbruch mit mehr als einer Verdopplung der Packungszahl folgte. Aber schon im darauffolgenden Jahr begann der Nachfrigestau sich schrittweise aufzulösen, weil die Patienten mit der Standardtherapie meist schon nach drei Monaten geheilt waren und sich das epidemiologische Marktpotenzial zunehmend erschöpfte. Bis zur erhofften Eradikation der chronischen Hepatitis C dürften aber auch hierzulande noch viele Jahre bei rückläufigen Verordnungsmengen vergehen.

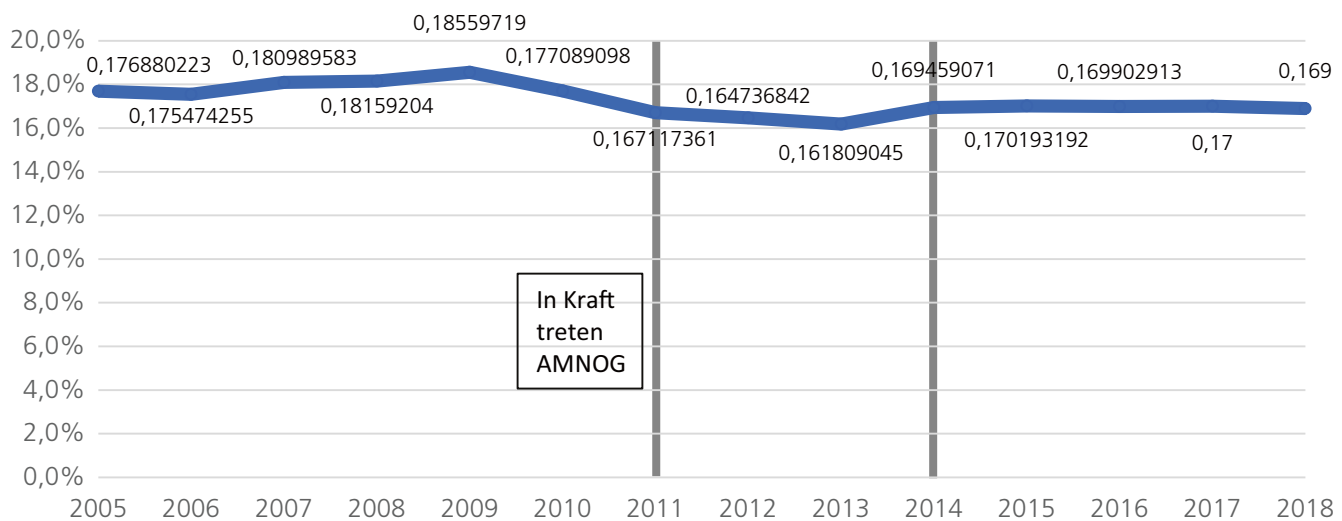
Analog dazu verläuft in Abbildung 7 (links) die Ausgabenentwicklung. Infolge der beschriebenen Preis- und Mengeneffekte sind die GKV-Ausgaben schon im zweiten Jahr nach der Zulassung (2015) kräftig gestiegen. Bemerkenswert ist daran, dass ihr Anstieg um 116 Prozent deutlich unter dem der Packungsmenge von 133 Prozent lag. Dies ist offensichtlich auf die niedrigeren Preise bzw. Therapiekosten pro Patient der fünf Folgeprodukte zurück-

zuführen, die bis Ende 2015 neu auf den Markt kamen (Cassel/Ulrich 2017, S. 155).

In den Jahren danach waren die Ausgaben parallel zu den Packungen stark rückläufig. Dabei lag der prozentuale Rückgang der Ausgaben mit Ausnahme von 2017 jeweils deutlich über dem der Packungsmengen, was wieder auf den Entlastungseffekt der Preise zurückgeführt werden kann. Jedenfalls haben sich die Erwartungen eines ausufernden Ausgabenanstiegs in dieser Indikation erfreulicherweise nicht bestätigt. Im Gegenteil: Nachdem die Ausgaben zu Lasten der GKV in 2015 sprunghaft auf rund 1,3 Mrd. Euro gestiegen waren, lagen sie 2018 – also nur drei Jahre später – bei schätzungsweise 345 Mio. Euro, d.h. gut einem Viertel (27 Prozent) des 2015er Rekordwertes.

### Das AMNOG-Paradoxon

Dagegen scheinen die Onkologika ihrem Ruf als eigentliche Kostentreiber in der Arzneimittelversorgung gerecht zu werden (Schwabe et al 2018, S. 7 ff.): Nachdem ihr Umsatzanteil am GKV-Gesamtumsatz mit Arzneimitteln in den

**Anteil der Arzneimittelausgaben an GKV-Gesamtausgaben (in Prozent, 2005 bis 2018)\***

\* Inkl. Patientenzuzahlungen.

Quelle: Eigene Darstellung.

**Abbildung 8: Der Anteil der Arzneimittelausgaben in der GKV hat sich seit dem Jahr 2005 nur geringfügig verändert.**

ersten beiden Jahren nach Inkrafttreten des AMNOG noch bei zehn Prozent lag, ist er über 11,2 Prozent mittlerweile auf 16 Prozent (2018) gestiegen (Cassel/Ulrich 2017, S. 54). Diese Entwicklung ist zum einen auf die steigende Zahl neuer kostspieliger Therapieansätze – darunter immer häufiger die multimodalen Behandlungen (Kombinationstherapien) – und zunehmende Verordnungen (Mengeneffekt), zum anderen aber auch auf die immer höheren Launch- und Erstattungspreise (Preiseffekt) zurückzuführen.

So kamen beispielsweise neun der zehn im Jahr 2017 in Deutschland zugelassenen Krebsmittel auf Therapiekosten von über 60.000 Euro (Schwabe et al. 2018, S. 13). Das erst 2018 eingeführte onkologische Gentherapeutikum Kymriah® aus der Gruppe der vielversprechenden CAR-T Zelltherapien brachte es sogar auf 320.000 Euro und Yescarta®, ein Onkologikum gegen B-Zell-Lymphom, auf über 328.000 Euro (Laschet 2019, S. 5). Diese Tendenz ist aber auch in anderen Therapiegebieten beobachtbar, insbesondere dort, wo verstärkt bio- und gentechnologische Therapien zum Einsatz kommen.<sup>5</sup>

Bemerkenswert ist jedoch, dass es trotz des Preis- und Kostenauftriebs bei neuen Medikamenten nicht zu der Kostenexplosion bzw. Ausgabenlawine in der Arzneimittelversorgung insgesamt gekommen ist, wie vielfach in der Diskussion um ihre angeblichen Mondpreise und deren Folgen für die Finanzstabilität der GKV befürchtet wurde (Häussler

2019). Tatsächlich ist die Entwicklung der GKV-Arzneimittelausgaben völlig unauffällig. Ihr prozentualer Anteil an den GKV-Ausgaben ist über die letzten Jahre hinweg praktisch gleichgeblieben: Er liegt in den Jahren von 2005 bis 2018 vergleichsweise konstant bei rund 18 Prozent (Abbildung 8).

**Ausblick**

Dass die Launchpreise und Erstattungsbeträge neuer Medikamente trotz AMNOG weiter zunehmen, liegt vor allem daran, dass die weltweit immer stärker steigenden F&E-, Regulierungs- und Vermarktungskosten rein rechnerisch auf immer geringere Verordnungsmengen (epidemiologisches Marktpotenzial) der einzelnen Produkte mit attestiertem Zusatznutzen umgelegt werden müssen. Dazu tragen maßgeblich die stark zunehmenden Markteintritte von Orphan-Medikamenten (Orphans), die immer subtilere Bildung kleinster stratifizierter Patientenpopulationen, die hohen Anteile schlechter oder diffuser Bewertungen (kein Zusatznutzen; geringerer Nutzen als die zweckmäßige Vergleichstherapie) und nicht zuletzt eine unzureichende Marktdurchdringung (Diffusion) bei.

Wenngleich das AMNOG den Trend zu immer höheren Launchpreisen nicht zu stoppen oder gar umzukehren vermag<sup>6</sup>, trägt es doch zur Dämpfung der effektiven Preise bei, zu denen in Deutschland AMNOG-Präparate erstattet

werden. Dies lässt sich aus den prozentualen Differenzen zwischen Launchpreis und Erstattungsbetrag schließen, der im Durchschnitt 36 Prozent beträgt, bei den onkologischen Präparaten sogar bis auf 52 Prozent steigt (Cassel/ Ulrich 2019).

Soweit dies auf die AMNOG-Regulierung zur Nutzenbewertung und Preisfindung selbst zurückzuführen ist, könnte man darin auch einen *Circulus vitiosus* sehen: Je erfolgreicher das AMNOG beim Versuch ist, mit seiner Regulierung die Kosten von Arzneimittel-Innovationen zu dämpfen, desto mehr besteht Anlass für noch höhere Preise der nachfolgenden Produktgeneration, die gesundheitspolitisch mit einer noch strengeren Regulierung beantwortet werden und damit paradoxerweise den nächsten Preisschub auslösen (AMNOG-Paradoxon; Cassel/Ulrich 2019,2, S. 2 ff.).

In den entwickelten Volkswirtschaften ist es daher eine gesellschaftliche Entscheidung, wieviel man für innovative Arzneimittel ausgegeben möchte, was auch von Zahlungsfähigkeiten und Zahlungsbereitschaften mitbestimmt wird. Die Frage nach der Finanzierbarkeit des medizinisch-technischen Fortschritts kann aus ökonomischer Perspektive eindeutig mit ja beantwortet werden. Mit den geschilderten Instrumenten des Innovationswettbewerbs und den Regulierungen des AMNOG stehen zudem wirksame Maßnahmen zur Steuerung und auch zur Begrenzung der Arzneimittelausgaben zur Verfügung.

E-Mail-Kontakt: Volker.Ulrich@uni-bayreuth.de

### Anmerkungen

1. AMNOG: Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz, in Kraft getreten am 1.1.2011.
2. Tatsächlich sind die Verordnungen u. a. deshalb deutlich unter dem Marktpotenzial geblieben, weil dieses Indikationsgebiet einen hohen Anteil an vulnerablen Patienten aufweist, die einer Therapie schwer zugänglich (z. B. Drogenabhängige) und noch unversorgt geblieben sind (Hinz 2017).
3. So kostet allein die Lebertransplantation über 200.000 Euro; dazu kommen noch die Kosten lebenslang erforderlicher Immunsuppressiva und der (temporären) Arbeitsunfähigkeit. Zur KNB siehe Zentner/Busse 2006.
4. Von 2016 bis 2018 wurden bereits sechs Hep C-Präparate (DAAs) – darunter drei mit beträchtlichem ZN – wieder vom Markt genommen (Anfang 2019 auch noch Daklinza® mit dem Wirkstoff Daclatasvir, das stichtagsbedingt in Abbildung 36 nicht enthalten ist). Ende 2018 waren hierzulande noch sechs AMNOG-bewertete DAAs als Mono- oder Kombinationspräparate verfügbar, die teilweise nur für bestimmte Patientensubgruppen bestimmt sind; siehe Cassel/ Ulrich 2017 (S. 48, 155 ff.).
5. Aktuell betragen z. B. die Therapiekosten der beiden teuersten nichtonkologischen Produkte 594.000 Euro (Strimvelis® gegen Immundefekte) und gut 726 Tsd. Euro (Luxturna® gegen vererbliche Blindheit). Generell gelten die sogenannten Advanced Therapy Medical Products (ATMPs) gemäß EU-Verordnung 1394/2007, wozu auch die neuartigen Gen- und Zelltherapeutika zählen, als besonders teuer. Dabei ist zu beachten, dass es sich häufig um Einmaltherapien oder verschwindend geringe Prävalenzen handelt (Überblick bei Paul-Ehrlich-Institut 2012). Für Deutschland wird z. B. die jährliche Fallzahl von Strimvelis® auf 2-4 Patienten geschätzt.

6. Letzteres wäre schon deshalb eine Mission Impossible, weil der Pharmamarkt wie kaum ein anderer Markt globalisiert ist und sich die Preise der neuen Produkte bei allen Differenzen zwischen den nationalen Märkten weltweit im Gleichschritt bewegen.

### Literatur

1. Arentz, C. und Ulrich, V. (2017): Entwicklung des GKV-Beitragsatzes in mittlerer und langer Frist (2030/2060). Mögliche Pfade und Szenarien, Universität Bayreuth, Rechts- und Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät, Wirtschaftswissenschaftliche Diskussionspapiere, Diskussionspapier 04-17, Oktober 2017, Bayreuth.
2. Breyer, F., Henke, K.-D., Jacobs, K., Walendzik, A. und Wasem, J. (2012): Dualität aus gesetzlicher und privater Krankenversicherung überholt?, in: Wirtschaftsdienst, 92. Jahrgang, 2012, Heft 10, S. 651-666.
3. Breyer, F., Lorenz, N. und Niebel, T. (2015): Health Care Expenditures and Longevity: Is There a Eubie Blake Effect?, in: The European Journal of Health Economics ; 16 (2015), S. 95-112.
4. Cassel, D. (2018): „Vom AMNOG- zum TRUMP-Paradoxon“, Interview mit MA&HP-Chefredakteur Peter Stegmaier, in: market access & health policy, 8(2018,03), S. 5-10.
5. Cassel, D. und Ulrich, V. (2015): AMNOG-Check 2015: AMNOG auf dem ökonomischen Prüfstand, Baden-Baden 2015.
6. Cassel, D. und Ulrich, V. (2017): AMNOG-Check 2017. Gesundheitsökonomische Analysen der Versorgung Arzneimittel-Innovationen; Themenschwerpunkt: Gefährdungsmomente der GKV-Versorgung mit AMNOG-Präparaten, Baden-Baden 2017.
7. Cassel, D. und Ulrich, V. (2019): AMNOG-Daten 2019: Funktionsweise und Ergebnisse der Preisregulierung für neue Arzneimittel in Deutschland. Herausgeber: BPI – Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.; Autoren: Cassel, D.; Ulrich, V.; Daten: BPI-MARIS, Stand 31.12.2018, Juli 2019, Berlin.
8. Deutscher Ethikrat (2012): Personalisierte Medizin – der Patient als Nutznießer oder Opfer? Vorträge der Jahrestagung des Deutschen Ethikrates 2012.
9. Drabinski, T. et al. (2018): Diskussion um die Krankenversicherung: Wie könnte ein effizientes und solidarisches Gesundheitssystem funktionieren?, in: ifo Schnelldienst 5 /2018 71. Jahrgang 8. März 2018, S. 1-15.
10. Fetzer, S., Raffelhüschen, B. und Slawik, L. (2008): Wie viel Gesundheit wollen wir uns eigentlich leisten?, Diskussionsbeiträge des Forschungszentrums Generationenverträge, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, 2, erschienen in: ifo Schnelldienst, 58(18), S. 3-7.
11. Fetzer, S. und Hagist, C. (2014): Einkommensabhängiger Zusatzbeitrag in der GKV: Verteilungs- und Anreizwirkungen, Wirtschaftsdienst, 94(3), S. 203-209.
12. Fries, J. F. (1980): Aging, natural death, and the compression of morbidity, in: The New England Journal of Medicine, 303, S. 130- 136.
13. Hagist, C. und Raffelhüschen, B. (2010): Gesundheitsversorgung und Demografie - Die Nachhaltigkeitslücke der Gesetzlichen Krankenversicherung. Politische Bildung, 4, S. 23-40; ebenfalls erschienen in: Schieren, S. (Hrsg.): Gesundheitspolitik - Hintergründe, Probleme und Perspektiven, Schwalbach, S. 31-53.
14. Häussler, B. (2019): „Es gibt keine Ausgabenlawine“. Interview des Leiters des IGES Instituts, Berlin, in: market access & health policy, 9(2019), S. 5-8.
15. Hinz, P. T. (2017): Hepatitis C: Keine Heilung für alle, in: Deutsche Aidshilfe, magazin.hiv, Gastbeitrag vom 25. Juli 2017; <https://magazin.hiv/2017/07/25/hepatitis-c-keine-heilung-fuer-alle/>.
16. Kühn, H. (2019): Neue Gentherapien locken Anleger, Ärzte Zeitung online, 15.06.2019.
17. Laschet, H. (2019): Der dynamische Evidenzpreis. Das Erstattungsmodell der Techniker Krankenkasse für ATMPse, in: IMPLICON – Gesundheitspolitische Analysen (2019,03), S. 1-8.
18. Ludwig, W.-D. (2013): Diagnose- und Therapieoptionen in der Onkologie: kritische Analyse und Ausblick, in: in: Frankfurter Forum für gesellschafts- und gesundheitspolitische Grundsatzfragen (Hrsg.), Chancen und Risiken individualisierter Medizin, Heft 7, April 2013, S. 34-46.
19. Ludwig, W.-D. und Schildmann, J. (2015): Kostenexplosion in der medikamen-

- tösen Therapie onkologischer Erkrankungen. Ursachen, Lösungsansätze und medizinethische Herausforderungen, in: *Onkologe* 2015(21), S. 708–716.
20. Monopolkommission (2017): Stand und Perspektiven des Wettbewerbs im deutschen Krankenversicherungssystem, Sondergutachten 75, Bonn.
21. Philipson, T. J., Kamal-Bahl, S. und Jena, A. B. (2017): Defining Value: The Need for a Longer, Broader View, in: *PharmacoEconomics*, 35(2017), S. 669-672/QVIA 2018, S. 2.
22. Paul-Ehrlich-Institut (2012): Arzneimittel für neuartige Therapien ATMP – Advanced Therapy Medicinal Products. Regulatorische Anforderungen und praktische Hinweise, Bonn.
23. PricewaterhouseCoopers - PwC (2016): Personalisierte Medizin - ohne persönliche Daten keine optimale Therapie, Düsseldorf.
24. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (2012): Wettbewerb an der Schnittstelle zwischen ambulanter und stationärer Gesundheitsversorgung, Sondergutachten 2012, Verlag Hans Huber, Bern.
25. Schwabe, U. et al. (2018): *Arzneiverordnungsreport 2018*, Springer.
26. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2019): Bevölkerung im Wandel. Annahmen und Ergebnisse der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Wiesbaden.
27. Ulrich, V. (2012): Ökonomische Aspekte – bessere Versorgung bei gleichzeitiger Kostendämpfung, in: *Frankfurter Forum für gesellschafts- und gesundheitspolitische Grundsatzfragen* (Hrsg.), Chancen und Risiken individualisierter Medizin, Heft 6, Oktober 2012, S. 22-32.
28. Verbrugge, L. M. (1984): Long Live but Worsening Health? Trends in Health and Mortality of Middle-aged and Older Persons, in: *Milbank Memorial Fund Quarterly*, 62, S. 195-233.
29. vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller (2019,1): Medikamente gegen seltene Erkrankungen. Stand: 29. Januar 2019; [www.vfa.de/publikationen](http://www.vfa.de/publikationen).
30. vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller (2019,2): Forschung für die Waisen des Gesundheitssystems. Medikamente für Menschen mit seltenen Erkrankungen. Stand: Februar 2019, Berlin; [www.vfa.de/publikationen](http://www.vfa.de/publikationen).
31. Zentner, A. und Busse, R. (2006): Internationale Standards der Kosten-Nutzen-Bewertung, in: *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement*, 11(2006,6), S. 368-373.

.....

**PROF. DR. RER. POL. VOLKER ULRICH**

.....



*Ordinarius für Volkswirtschaftslehre, insbesondere Finanzwissenschaft an der Universität Bayreuth. Er ist Mitglied des Ausschusses für Gesundheitsökonomie der Gesellschaft für Wirtschafts- und Sozialwissenschaften – Verein für Socialpolitik –, Mitglied im wissenschaftlichen Beirat des Bundesversicherungsamts zur Weiterentwicklung des Risikostrukturausgleichs und Vorsitzender des wissenschaftlichen Beirats des Bundesverbands Managed Care (BMC). Im akademischen Turnus 2010/11 war er Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie (DGGÖ). Seit 2015 ist der Präsident der Gesellschaft für Recht und Politik im Gesundheitswesen (GRPG).*

