

Faire Preisgestaltung bei neuen Medikamenten – hilft „unbundling“?

© Gina Sanders - Fotolia.com

Der Begriff „access to medicines“ war bis vor wenigen Jahren mit der Diskussion um günstigere, zum Teil generische und lebenswichtige Medikamente für Entwicklungsländer verbunden. Medikamente, die aufgrund ihrer hohen Kosten nicht allen Gesellschaftsmitgliedern zur Verfügung stehen, haben das Potential, einen Keil in die Gesellschaft zu treiben. Der aus der Entwicklungspsychologie stammende Begriff „social toxicity“ bringt diesen Sachverhalt treffend auf den Punkt. Seit einiger Zeit befassen sich nun auch westliche Länder und Institutionen (OECD¹, Europäisches Parlament^{2, 3} und US-Institutionen⁴) in zahlreichen Veranstaltungen und Berichten mit dem „Zugang zu Medikamenten“. Gemeinsames Ziel dieser Initiativen ist es, den untragbaren Medikamentenpreisen bei gleichzeitig oft fragwürdigem Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten neue, zukunftsorientierte Lösungen entgegenzusetzen. Eine Expertenkommission der Europäischen Kommission hat sich im Jahr 2017 mit den international diskutierten Lösungsansätzen und deren potentieller Wirkung auseinandergesetzt. Die Vorschläge der Expertenkommission umfassen in erster Linie regulatorische Ansätze, die mittelfris-

tig zu besseren, innovativen Medikamenten und zu sozial verträglichen Preisen führen sollen.⁵ Der Rolle von Forschung und Entwicklung (F&E) wird in dem Bericht besondere Aufmerksamkeit geschenkt: Die F&E-Ausgaben inklusive Investitionsrisiko werden zumeist als Begründung verwendet, um die eigentliche Motivation der Gewinnmaximierung zu verschleiern. Der Fall Gilead zeigt den Business-Case aber unverhüllt.⁶ Tatsächlich wenden Pharmaunternehmen für Marketing und Vertrieb doppelt so viel auf wie für F&E. Betont wird aber, dass gerade der Forschungsaufwand die hohen Preise verursache.

Öffentlicher Forschungsaufwand und „public return on investment“

Die ressourcenaufwendige und risikoreiche Grundlagenforschung findet überwiegend im öffentlichen Sektor, in Universitäten und entsprechenden öffentlich finanzierten Forschungseinrichtungen statt. Genaue Zahlen zur öffentlichen Finanzierung waren aber bislang nicht verfügbar. Eine Studie ging jüngst der Frage nach, wie hoch der Anteil des Fundings



Dr. Josef Probst
ist Generaldirektor des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger.



Priv.-Doz. Dr. Claudia Wild
ist Direktorin des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment (HTA).

1 Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Sustainable access to innovative therapies (under public consultation), 2018; <http://www.oecd.org/els/health-systems/sustainable-access-to-innovative-therapies-online-consultation.htm>.
 2 Europäisches Parlament, Directorate-General for Internal Policies, Policy Department A – Economic and Scientific Policy (ed.). Links between Pharmaceutical R&D Models and Access to Affordable Medicines. Study for the ENVI Committee, 2016; [http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2016/587321/IPOL_STU\(2016\)587321_EN.pdf](http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2016/587321/IPOL_STU(2016)587321_EN.pdf).
 3 Europäisches Parlament, ENVI Committee (ed.). Report on EU options for improving access to medicines (2016/2057 (INI)), 2017; <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//NONSGML+REPORT+A8-2017-0040+0+DOC+PDF+V0//EN>.
 4 National Academy of Sciences (ed.). Making Medicines Affordable: A National Imperative. National Academies Press. Washington, D.C.: 2018.
 5 European Commission, Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health (EXPH) (ed.). Innovative Payment Models for High-Cost Innovative Medicines. Brüssel: 2018; https://ec.europa.eu/health/expert_panel/sites/expertpanel/files/docsdir/opinion_innovative_medicines_en.pdf.
 6 United States Senate Committee on Finance. The Price of Sovaldi and its Impact on the US Health Care System, 2015; [https://www.finance.senate.gov/imo/media/doc/1%20The%20Price%20of%20Sovaldi%20and%20Its%20Impact%20on%20the%20U.S.%20Health%20Care%20System%20\(Full%20Report\).pdf](https://www.finance.senate.gov/imo/media/doc/1%20The%20Price%20of%20Sovaldi%20and%20Its%20Impact%20on%20the%20U.S.%20Health%20Care%20System%20(Full%20Report).pdf).

durch das amerikanische National Institute of Health (NIH) ist. Untersucht wurde die Finanzierung aller 210 zwischen 2010 und 2016 von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zugelassenen Medikamente.⁷ Die Autoren fanden heraus, dass mehr als 100 Milliarden US\$ NIH-Forschungsgelder für die Grundlagenforschung der später zugelassenen 210 „new molecular entities“ (NMEs) aufgewendet wurden. Das waren etwa 20 Prozent der gesamten NIH-Forschungsausgaben. Allein die Grundlagenforschung für 84 der 210 „first-in-class“- Arzneimittel wurde mit 64 Milliarden US\$ NIH-Forschungsgeldern gefördert. Das heißt, durchschnittlich wurden diese Arzneimittel also mit 760 Millionen US\$ gefördert. Ähnliche Studien, die die europäischen biomedizinischen Forschungsausgaben mit späteren Arzneimittelzulassungen verknüpfen, liegen für Europa nicht vor. Dennoch wird, wie in den USA und Kanada, in Europa der Ruf nach „public return on investment“ zunehmend lauter.^{8,9} Die Forderung lautet, dass öffentlich finanzierte Forschung in kostenfreier Nutzung und in einem breiten Zugang zu erschwinglichen Medikamenten resultieren muss.¹⁰ Erst kürzlich wurde in den USA ein Rechtsverfahren gegen die Patenhalter von Nusinersen, Markenname Spinraza®, überlegt. Das Medikament wurde von Ionis Pharmaceuticals weiterentwickelt und von Biogen mit Jahrestherapiekosten von 750.000 US\$ für das erste Therapiejahr und 375.000 US\$ für die Folgejahre vermarktet. Die Grundlagenforschung wurde maßgeblich durch NIH-Forschungsgelder finanziert. Da dies bei der Patentierung nicht entsprechend deklariert wurde, kann dies nach US-Recht zu einer Aberkennung des Patentschutzes führen. Dieses Rechtsverfahren wird aber offensichtlich nicht weiterverfolgt.^{11,12} Knowledge Ecology International (KEI) berechnete, basierend auf öffentlich bei der FDA zugänglichen Dokumenten, die Entwicklungskosten für die Nusinersen-Zulassungsstudien (10. Phase, 1–3 Studien mit insgesamt 437 Patienten) mit 17,8 Millionen US\$. Bei einer Steuerbefreiung von 50 Prozent aufgrund des „orphan drug“-Status reduzierten sich die Kosten auf 8,9 Millionen US\$ und nach Kapitalisierung der Risiken von Fehlschlägen auf 35 Millionen US\$.

Zu tatsächlichen F&E-Kosten herrscht völlige Intransparenz: Das der Pharmaindustrie nahestehende Tufts Center kalkulierte 2.558 Millionen US\$ Forschungs- und Entwicklungskosten pro Medikament.¹³ Die Open Innovation Initiative of Product Development Partnerships (PDPs) for Neglected Diseases berichtet von 50 Millionen US\$ Entwicklungskosten für „repurposing“ und Kombinationstherapien und bis zu 170 Millionen US\$ für die gesamte F&E¹⁴, um ein Medikament auf den Markt zu bringen. Diese Berechnungen enthalten keine Kapitalkosten.

Entflechtung („delinkage“) und Entkoppelung („unbundling“) in der Arzneimittelbranche

Die bisherigen Geschäftsmodelle im gegebenen multinationalen, europäischen und nationalen Rechtsrahmen haben in einigen Bereichen zu suboptimalen Ergebnissen geführt. Der mögliche Rahmen wurde gerade in den letzten Jahren exzessiv ausgenutzt, Gewinnmaximierung war die maßgebliche Triebfeder der Pharmakonzerne. Öffentlich finanzierte Gesundheitssysteme wurden an die Grenzen der Finanzierbarkeit gebracht. Das Instrument des extensiven Patentschutzes hat darüber hinaus bei der Stimulierung von notwendigen Innovationen teilweise versagt. Inzwischen wird auch für die Arzneimittelbranche die Forderung nach Entflechtung („delinkage“) und Entkoppelung („unbundling“) von einzelnen Produktionsstufen diskutiert. Im Telekommunikations- und im Bahnbereich wurde die Trennung der mit hohen Investitionen verbundenen Leitungs- und Schienenwege von der Benützung unter dem Stichwort „unbundling“ europaweit wirksam umgesetzt. Das war ein echter Paradigmenwechsel, der zu einer völligen Neuregulierung der Branchen geführt hat. Die tragenden Gedanken dieser neuen Geschäftsmodelle sollten kritisch auf ihre Anwendbarkeit in der Arzneimittelbranche geprüft werden. Die Phasen der Entwicklung eines Medikaments sind in Abbildung 1 dargestellt, anzufügen wäre noch die Post-Marketing-Phase.

Auch das High-Level Panel on Access to Medicines

Inzwischen wird auch für die Arzneimittelbranche die Forderung nach Entflechtung („delinkage“) und Entkoppelung („unbundling“) von einzelnen Produktionsstufen diskutiert.

7 Cleary, E., Beierlein, J., Khanuja, N., et al. Contribution of NIH funding to new drug approvals 2010–2016. Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS), 2018, Feb 12.

8 Stieglitz, J. Wealth before health? Why intellectual property laws are facing a counterattack. The Guardian, 2017, Oct 19.

9 't Hoen, E. Private Patents and Public Health: Changing Intellectual Property Rules for Access to Medicine. Health Action International (HAI), 2016; <http://haiweb.org/wp-content/uploads/2016/07/Private-Patents-Public-Health.pdf>.

10 Health Action International (HAI). Keys to Improving Access & Innovation of Needed Medicines, 2017;

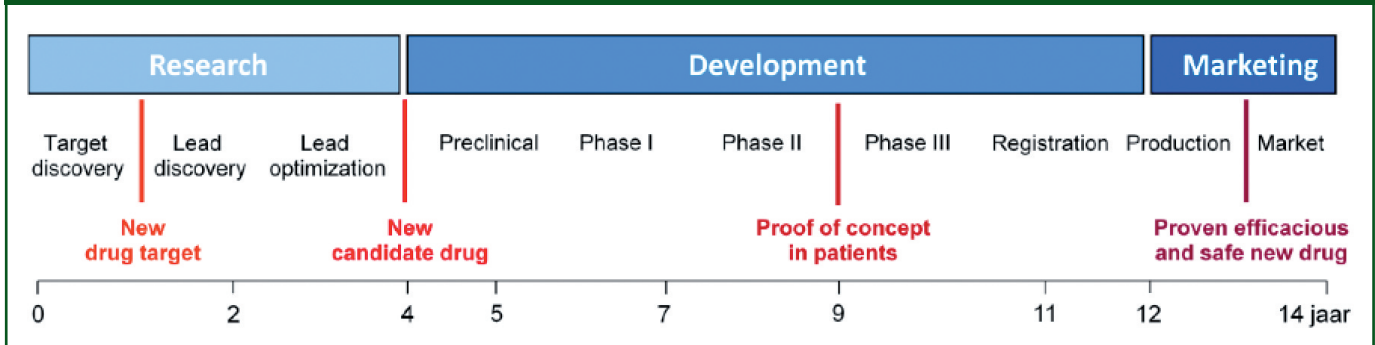
<http://haiweb.org/wp-content/uploads/2016/07/Keys-to-Improving-Access-and-Innovation-of-Needed-Medicines.pdf>.

11 Love, J. Spinraza: KEI asks DHHS Office of the Inspector General (OIG) to investigate a failure to disclose federal funding in patents. Knowledge Ecology International (KEI), 2017; <https://www.keionline.org/23249>.

12 Struver, Z. HHS Office of Inspector General Declines to Investigate Failure to Disclose Federal Funding in Ionis Pharmaceuticals' Spinraza. Knowledge Ecology International (KEI), 2017; <https://www.keionline.org/23298>.

13 DiMasi, J. A., Grabowski, H. G., Hansen, R. W. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. J Health Econ, 2016, 47, S. 20–33.

14 Maxmen, A. Busting the billion-dollar myth: how to slash the cost of drug development. Nature, 2016, 536, S. 388–390.

Abbildung 1: Phasen der Entwicklung eines Medikaments¹⁵

Grundlagenforschung wird überwiegend von der öffentlichen Hand finanziert.

der Vereinten Nationen hat eine Entflechtung der F&E-Kosten vom Endpreis von Gesundheitstechnologien im Allgemeinen gefordert.¹⁶ Ein erst unlängst veröffentlichter Expertenbericht der Europäischen Kommission ist noch einen Schritt weitergegangen und hat eine vollkommene Entkoppelung der Arbeitsschritte in der Wertschöpfungskette diskutiert.¹⁷ Eine Entkoppelung der einzelnen Arbeitsschritte hat in der Pharmabranche längst stattgefunden.¹⁸

Forschungspartnerschaften mit öffentlichen Forschungseinrichtungen und kleinen Biotech-Startups sind branchenüblich. Die Beauftragung von „contract research organizations“ (CROs) zum Outsourcing von Entwicklung und klinischen Studien werden immer häufiger in Niedrigkostländern durchgeführt. Die großen Pharmakonzerne schicken Drug-Hunter und Patent-Scouts los und kaufen erfolgversprechende Entwicklungen. Bezahlt werden diese nach definierten Meilensteinen („asset transfer agreements“). Die Zulassung und Markteinführung erfolgt dann durch die globalen Pharmafirmen. Ein Beispiel aus Österreich zeigt das Muster: Grundlagenforschung erfolgt im öffentlichen Be-

reich mit hohen öffentlichen Förderungen, danach erfolgt eine Weiterentwicklung in Biotech-Unternehmen, die für Meilensteine von großen Pharmafirmen bezahlt werden (vgl. Kasten zu Denosumab). Die Forderung der Zivilgesellschaft nach Transparenz der in den einzelnen Phasen der Medikamentenentwicklung anfallenden Kosten ist jedenfalls berechtigt, weil es sich bei der Forschung und bei den Ausgaben für Medikamente durch die Solidargemeinschaft um öffentliche Gelder handelt.

Der RANKL-Inhibitor Denosumab (Prolia®, Xgeva®) hemmt die Knochenresorption und ist für die Behandlung von Osteoporose (Prolia®) und bei skelettbezogenen Komplikationen bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumore (Xgeva®) zugelassen. Im Jahr 2018 soll nun die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) die Indikation auf Patienten ausweiten, bei denen es infolge einer Cortisonbehandlung zu Knochenanbau kommt. Grunderkrankungen für eine Cortisonbehandlung sind zum Beispiel COPD, Asthma, multiple Sklerose oder auch rheumatische Erkrankungen. Denosumab wurde in den 90er Jahren in der Arbeitsgruppe von Josef Penninger in Toronto und in der Folge dann in den 2000er Jahren am Institut für Molekulare Biotechnologie (IMBA) der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (ÖAW) in Wien erforscht. Die Forschungsergebnisse wurden von Amgen übernommen und der Wirkstoff 2010 von der EMA als Prolia®, 2011 als Xgeva® zugelassen. Die Umsatzentwicklung war enorm.¹⁹ Die Jahrestherapiekosten für Denosumab betragen im Jahr 2017 in Österreich zwischen 430 Euro und 4.335 Euro. Die 100.000

15 Council for Public Health and Society (Raad voor Volksgezondheid en Samenleving –RVS) (ed.). Development of new medicines. Better, faster, cheaper. Den Hague: 2017; https://www.raadrvs.nl/uploads/docs/Recommendation_Development_of_New_Medicines.pdf.

16 United Nations (UN). Report of the United Nations Secretary-General's High-Level Panel on Access to Medicines: Promoting Innovation and Access to Health Technologies, 2016; <https://static1.squarespace.com/static/562094dee4b0d00c1a3ef761/v/57d9c6ebf5e231b2f02cd3d4/1473890031320/UNSG+HLP+Report+FINAL+12+Sept+2016.pdf>.

17 Siehe Fußnote 5.

18 A.T. Kearney. Unleashing Pharma from the R&D Value Chain: Quick fixes won't solve the pharmaceutical industry's innovation crisis, 2013; <https://www.atkearney.com/documents/20152/435482/Unleashing%2BPharma.pdf/e5c6b7c0-a1bb-41b4-ac70-d0b60efb7a96>.

19 Amgen. Annual Report 2017: Letter to Shareholders, 2018; http://www.annualreports.com/HostedData/AnnualReports/PDF/NASDAQ_AMGN_2017.pdf.

Verordnungen von Denosumab im Jahr 2017 haben für die Sozialversicherung Kosten von 28 Millionen Euro verursacht.

Im Lauf der vergangenen 15 Jahre baute Josef Penninger das IMBA an der ÖAW auf, um neue Erkenntnisse zu Osteoporose und onkologischen Erkrankungen zu gewinnen. Auch das Wiener Start-up-Biotech-Unternehmen Apeiron, im Jahr 2003 als Verwertungsgesellschaft errichtet, wurde von Josef Penninger gegründet. Das Unternehmen wird unter anderem mit Zuschüssen aus der Österreichischen Forschungsförderungsgesellschaft, der Wirtschaftskammer Österreich, der Wirtschaftagentur Wien, dem Austria Wirtschaftsservice, der Europäischen Investitionsbank und Direktförderungen der Gemeinde Wien unterstützt. Apeiron entwickelte den monoklonalen Antikörper Dinutuximab zur Marktreife weiter, im Jahr 2017 wurde dieser zugelassen. Dinutuximab wird bei der Behandlung eines Neuroblastoms eingesetzt. Weitere Produkte befinden sich derzeit in der Pipeline. Die grundlegende Erforschung erfolgte in allen Fällen am IMBA. In Apeiron werden die Forschungsergebnisse verwertet, zur Marktreife gebracht sowie Gewinn erwirtschaftet. Apeiron arbeitet mit Kapital von Glaxo Smith Kline, Paladin, Medison und Dexcel Pharma.



© Minerva Studio - Fotolia.com

Die Gesundheitspolitik ist auf allen Ebenen gefordert, bei Forschungsinstitutionen und im Rahmen der Forschungsförderung explizit gesundheitspolitische Schwerpunkte einzubringen.

fungen für neue Medikamente, die anschließend zu „generischen“ Preisen vertrieben werden. Die Preise müssten Produktionskosten, Marketingaufwand und Gewinn enthalten, der Forschungsaufwand wird aber nicht mehr Tablette für Tablette bezahlt. Erste Initiativen zu Patentpools und Forschungsplattformen haben gezeigt, dass es möglich ist, Medikamente auch außerhalb der Konzernwelt herzustellen.²³

Grundlegend zu überdenken ist die Vertragsgestaltung öffentlicher Forschungseinrichtungen beim Verkauf von Forschungsergebnissen, damit ausreichend sichergestellt ist, dass die Mittel der Steuerzahler in entsprechender Form auch den Patienten zugutekommen.

Die Gesundheitspolitik ist auf allen Ebenen gefordert, bei Forschungsinstitutionen und im Rahmen der Forschungsförderung explizit gesundheitspolitische Schwerpunkte einzubringen. Es wäre eine lohnende Aufgabe der EU, in der nächsten Budgetperiode konkrete Forschungsinvestitionen zu definieren. Mitteleinsatz und Ergebnis sowie Patientennutzen müssten dabei transparent kommuniziert werden. Der Nutzen der EU-Projekte muss unmittelbar den europäischen Bürgern und Steuerzahlern zugutekommen, anders als das beim 5,7 Milliarden Euro schweren Innovative-Medicines-Initiative(IMI)-Projekt der Fall ist.^{24, 25} Vertiefende Analysen des Themas „unbundling“ sind geboten.

Forschungsaufwand darf nicht nach dem Prinzip „Tablette für Tablette“ bezahlt werden.

Paradigmenwechsel? Innovative Modelle der Entwicklung und Zulassung

Der Wirtschaftsnobelpreisträger Joseph Stiglitz hat bereits vor einiger Zeit gemahnt, dass es wegen der Preispolitik zu einer Implosion des ganzen Pharmsystems kommen könnte. Als Alternative schlägt er eine deutlich aktivere Rolle der Staatengemeinschaften bei der Medikamentenentwicklung und -prüfung vor.²⁰ Sowohl das belgische HTA-Institut KCE (Belgian Health Care Knowledge Centre)²¹, wie auch das niederländische Council for Public Health and Society²² befassten sich mit alternativen Modellen der Medikamentenentwicklung. Einmalige Abgeltungen bei echten Innovationen könnten lange Patentlaufzeiten ersetzen. Denkbar sind auch Ausschreibungen zur Durchführung klinischer Prü-

20 Stiglitz, J., Jayadev, A. Medicine for tomorrow: Some alternative proposals to promote socially beneficial research and development in pharmaceuticals. *Journal of Generic Medicines*, 2010; https://www8.gsb.columbia.edu/faculty/jstiglitz/sites/jstiglitz/files/2010_Medicine_For_Tomorrow_pub.pdf.

21 Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). Future scenarios about drug development and drug pricing, 2016; https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_271_Drug_Pricing_Report.pdf.

22 Siehe Fußnote 16.

23 Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi). DNDi Partnership, o. J.; <https://www.dndi.org/partnership>.

24 European Commission Expert Group Report. The final evaluation of the Innovative Medicines Initiative Joint Undertaking (2008–2016) operating under the 7th Framework Programme, 2017; <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/c5e7e915-ae31-11e7-837e-01aa75ed71a1/language-en>.

25 European Social Insurance Platform (ESIP). Public return on public investment in health R&I: Open letter regarding the preparation of Framework Programme 9, 2018.