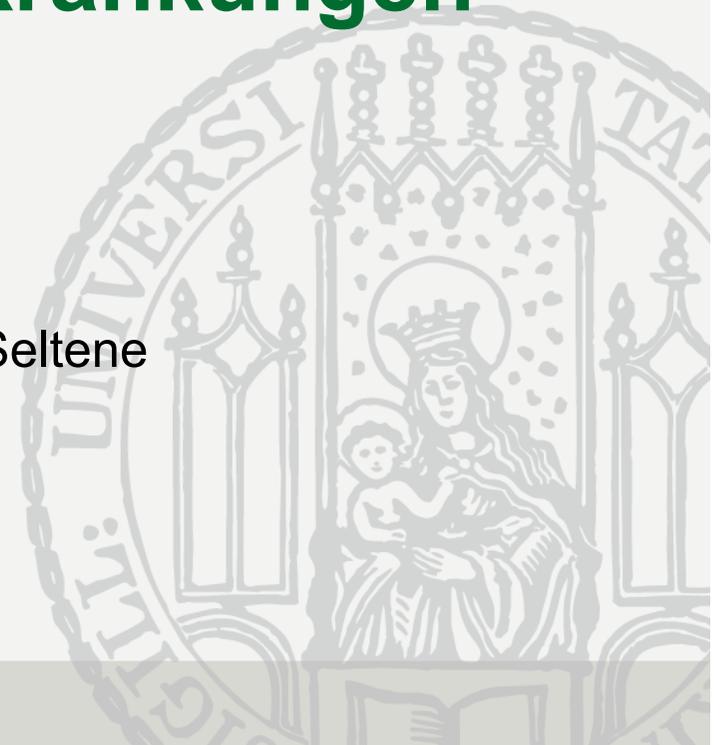


Georg Marckmann  
Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin

# Herausforderungen bei der Behandlung seltener Erkrankungen aus ethischer Sicht

Annual Meeting der Deutschen Akademie für Seltene  
Neurologische Erkrankungen (DASNE)

Eisenach, 28. November 2019





- Fokus: Ethische Herausforderungen durch **hohe Medikamentenpreise** bei seltenen Erkrankungen
  - Ein schwieriger „Fall“ ... 🤔
    - Empirisch: Preisbildung bei Medikamenten intransparent, vielgestaltig, komplex
    - Ethisch: Ambivalenz, Kernfrage inhaltlich kaum zu beantworten
    - Pragmatisch: Handlungsspielräume gering
  - ...genau richtig für die DASNE! 😊
- ⇒ **Keine einfachen Antworten, sondern Beitrag zum Diskurs!**

BILD DEUTSCHLAND • 24. OKTOBER 2019

# Was steckt in der 2-Mio.-Euro-Medizin für Baby John?

**Spinale Muskelatrophie! Teuerstes Medikament der Welt soll kleinen Jungen retten**

Jana Brandt (30) mit ihrem kleinen John (7 Monate). Weil er von beiden Eltern teilen ein defektes Gen geerbt hat, leidet er an spinaler Muskelatrophie

Von M. DEUTSCHMANN und T. FISCHER

Dresden - Es klingt wie Science-Fiction, ist aber (teure) Medizin-Realität. Ein genetisch veränderter Virus schleust ein spezielles Gen in eine Körperzelle und repariert so defektes Erbgut.

So soll ein 2-Millionen-Euro-Medikament das Leben des kleinen John retten!

Der sieben Monate alte Junge aus Sebnitz (Sachsen) leidet an der seltenen Erbkrankheit spinale Muskelatrophie (BILD berichtete). Bestimmte Nervenzellen, die Befehle des Gehirns an die Muskeln weitergeben, sterben frühzeitig ab.

Bei der schwersten Verlaufsform Typ 1, an der auch John leidet,

setzt irgendwann die Atmung aus. Lebenserwartung: 18 Monate!

Johns einzige Rettung ist eine Infusion mit dem teuersten Medikament der Welt: Zolgensma. Es kostet zwei Millionen Euro, wird nur einmal verabreicht.

Doch warum kostet ein Medikament so viel? Grund seien die hohen Entwicklungskosten und die äußerst geringe Anwenderzahl, so der Pharmakonzern Novartis. In Deutschland etwa soll es derzeit nur sieben weitere Erkrankungsfälle geben.

So wirkt Zolgensma: Ein umgebauter Virus dringt in die Nervenzellen im Rückenmark ein, ersetzt das defekte Gen durch eine funktionierende Kopie.

In den USA ist Zolgensma erst seit Mai zugelassen.

Doch dortige Studien sind Erfolg versprechend: Testpatienten waren 24 Monate nach Behandlung noch am Leben, Muskeln hatten sich wieder aufgebaut.

Monatelang hatte Johns Familie dafür gekämpft, dass er das Medikament bekommt. Mithilfe von Anwalt Johannes Kaiser sagte die Krankenkasse schließlich die Kostenübernahme zu.

Mama Jana Brandt (30): „Wir sind fast sprachlos. Es ist die schönste Nachricht, die wir uns überhaupt vorstellen konnten.“

Wie geht es jetzt weiter? Die Uniklinik Dresden wird die Behandlung von John übernehmen. Aber: „Die in Deutschland noch nicht zugelassene Therapie hat schwer kalkulierbare Risiken“, so eine Sprecherin zu BILD. Bis Ende der Woche soll John Blut entnommen werden, um zu testen, ob er Antikörper gegen Zolgensma entwickelt.

Geht alles gut, steht der Infusion nichts mehr im Weg.

Das teuerste Medikament der Welt: Zolgensma. Die einmalige Infusion kostet 2 Mio. Euro!



- Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec xioi) seit Mai 2019 von der FDA zugelassen
  - Gentherapeutische Behandlung der SMA Typ 1 (Mendell et al. 2017)
  - Effektiv (v.a. Hochdosis-Gruppe), Phase-3-Studie läuft (STR1VE)
  - Novartis: 2,1 Mio US\$ für einmalige Anwendung (Umsatz 160 Mio US\$)
- ⇒ Bislang teuerstes Medikament weltweit
- EMA-Zulassung 1. Q. 2020 erwartet





- Nusinersen (Spinraza®, FDA 2016): wiederholte intrathekale Gabe, IQWiG: erheblicher Zusatznutzen; aber auch sehr hohe Behandlungskosten (1. Jahr 620.000€, ab 2. J. 310.000€/J.)
  - Zolgensma könnte im Vergleich Kosten sparen... 😊
- Bluebird Bio erhält EMA-Zulassung für Zynteglo zur Behandlung der Beta-Thalassämie, Preis knapp 1,6 Mio €
- Auch große pU entdecken OD als Geschäftsfeld ⇒ bis 2024 jährliches Wachstum 11% (Arzneimittel gesamt 6,4%) (Evaluate Pharma 2018)
- Problem: v.a. OD für onkologische anstatt für seltene genetische Erkrankungen ⇒ „Orphanisierung“ bei Krebserkr. durch „slicing“
- Zulassung von OD: weniger Patienten, Studien mit geringerer methodischer Güte (Ludwig 2019) ⇒ höhere Unsicherheit bzgl. Wirksamkeit & Sicherheit
- OD 26fach teurer als alle patentgeschützten Med. (Schwabe & Ludwig 2018)
- Viele Wirkstoffe in der Pipeline ⇒ Budgetimpact wird steigen!!
- Zunehmender Druck von Patienten bzw. Angehörigen!



- **Freie Preisbildung bei funktionierendem (!) Wettbewerb**  $\Rightarrow$  Preis entspricht den marginalen Produktionskosten (Sofosbuvir = 1 US\$!)
  - (forschungsorientierte) pU: hohe Aufwendungen für R&D, viele Misserfolge, niedrige Produktionskosten
  - $\Rightarrow$  Aufwand für R&D nicht einzuspielen  $\Rightarrow$  „disincentive“ für R&D
- **Patentschutz** = staatlich garantiertes, zeitlich begrenztes **Monopol**  $\Rightarrow$  pU können **Monopolpreise** nehmen & Kosten für R&D wieder einspielen
  - Hauptproblem: Ausnutzung des Patentschutzes durch pU
    - pU arbeiten gewinnorientiert
    - Geringe Preiselastizität der Nachfrage: sehr hohe Zahlungsbereitschaft bei existenzieller Bedrohung durch Krankheit („rule of rescue“)
    - Preisfestsetzung der pU sehr intransparent, R&D-Kosten müssen nicht deklariert werden  $\Rightarrow$  *substantielle* Kritik der Preise schwierig
- $\Rightarrow$  **Staatliche Regulierung erforderlich & ethisch gerechtfertigt**
  - vgl. frühe Nutzenbewertung des IQWiG nach AMNOG
  - $\Rightarrow$  Preisverhandlungen mit pU



- **Individualethische Verpflichtung:** R&D im Bereich seltener Erkrankungen fördern ⇒ therapeutischer Fortschritt für betroffene Patienten
  - Vgl. EU Verordnung 141/2000 (10jährige Marktexklusivität, keine oder reduzierte Gebühren & beschleunigte Bearbeitung bei Zulassung)
  - Effektivität?
- **Hohe Kosten bei begrenzten Gesundheitsbudgets**
  - ⇒ Opportunitätskosten ⇒ anderen Patienten wird ein (möglicherweise größerer) vorenthalten: „Nutzenopfer“ für Förderung von R&D bei seltenen Erkrankungen ⇒ ethisch gerechtfertigt?
- ⇒ Gesundheitssysteme bzw. Krankenkassen können die teuren Medikamente nicht bezahlen
- ⇒ Zugang zu Medikamenten wird *eingeschränkt*
  - Beispiel: Zugang zu Sofosbuvir in der Schweiz zunächst auf schwerkranke Hepatitis C-Patienten begrenzt
- ⇒ **Gerechtigkeitsethisches Problem**
- ⇒ **Spannung: *individualethische vs. gerechtigkeitsethische Überlegungen***



Kernfrage: *Was ist ein fairer Preis für ein Medikament?*

⇒ Bislang keine allgemein akzeptierten **Kriterien** bzw. **Verfahren**

Mögliche Strategien zur Ermittlung fairer Preise:

(1) **Materiale Strategien:** inhaltliche Begründung

- a) **Retrospektiv:** Orientierung an R&D-Kosten (unter Berücksichtigung von erfolglosen Entwicklungen)
- b) **Prospektiv:** Erwarteter Zusatznutzen bzw. Kosten-Effektivität  
⇒ Value-based pricing
- c) **Kombiniert:** Zusatznutzen plus R&D-Kosten

(2) **Prozedurale Strategien:** Legitimation durch Verfahren

- a) Erhöhte Transparenz von R&D-Kosten & Preisfestsetzung
- b) Bessere Evidenzgrundlage: Nutzen- & Kosten-Nutzen-Bewertung
- c) Erhöhung der Marktmacht in Preisverhandlungen



- Rechtfertigung für Patentschutz: Aufwendungen für R&D einspielen  
⇒ Preis sollte R&D-Kosten (inklusive Misserfolge) widerspiegeln
- >50% aller „transformativen“ Medikamente aus öffentlich finanzierten Einrichtungen (Kesselheim et al. 2015)
  - Spinraza wurde mit NIH-Mitteln erforscht (Univ. of MA)
  - Öffentlicher Sektor zahlt 2x, Gewinne werden privatisiert 🤔
- Klare Fälle: Gilead kaufte Lizenz für Sofosbuvir für 11 Mrd. US\$
  - Nach gut einem Jahr (!) hatte Gilead die Investition wieder eingespielt!  
⇒ Preis von Sofosbuvir klar zu hoch!
- Aber: R&D-Kosten von Medikamenten schwer zu objektivieren
- 2,6 Mrd. US\$? (Tufts Center for the Study of Drug Development, vgl. Avorn 2015)
  - Auswahl der Medikamente und Methode der Berechnung nicht transparent
  - fast 50% für Kapitalkosten, nur gut 50% für R&D!
  - Annahme: 80% Misserfolge – schwer zu überprüfen!
- Falscher Anreiz? Aufwand, nicht Zusatznutzen wird belohnt
- **Fazit: Ethisch gut zu rechtfertigen, schwer umzusetzen, falscher Anreiz**



## Pro

- Intuitiv plausibel: Höherer Preis für besseres (=nützlicheres) Produkt
- Richtiger Anreiz: echte Innovationen werden belohnt!
- Aber: Aufwand für R&D nicht berücksichtigt  $\Rightarrow$  Anreiz für „low hanging fruits“

## Herausforderungen

- Empirisch: Zusatznutzen bei Zulassung oft nicht valide abschätzbar
  - Bei >50% der OD Zusatznutzen „nicht quantifizierbar“ (Ludwig 2019)
  - Lösung: konditionale Zulassung, (internationale) Post-Zulassungsstudien
- Normativ: Welcher Zusatznutzen rechtfertigt welchen Preis?
  - Kein allgemein akzeptierter Standard  $\Rightarrow$  AMNOG-Preisverhandlungen intransparent
- Zusatznutzen abhängig von Patienten-Subgruppe
  - bspw. jüngere Patienten mit SMA profitieren mehr von Nursinensen als ältere  $\Rightarrow$  Preise differenzieren?
- Angemessen bei inkrementellem Fortschritt?



Ethische Rechtfertigung: gesundheitlichen Nutzen mit begrenzt verfügbaren Ressourcen maximieren („Nutzenmaximierung“)

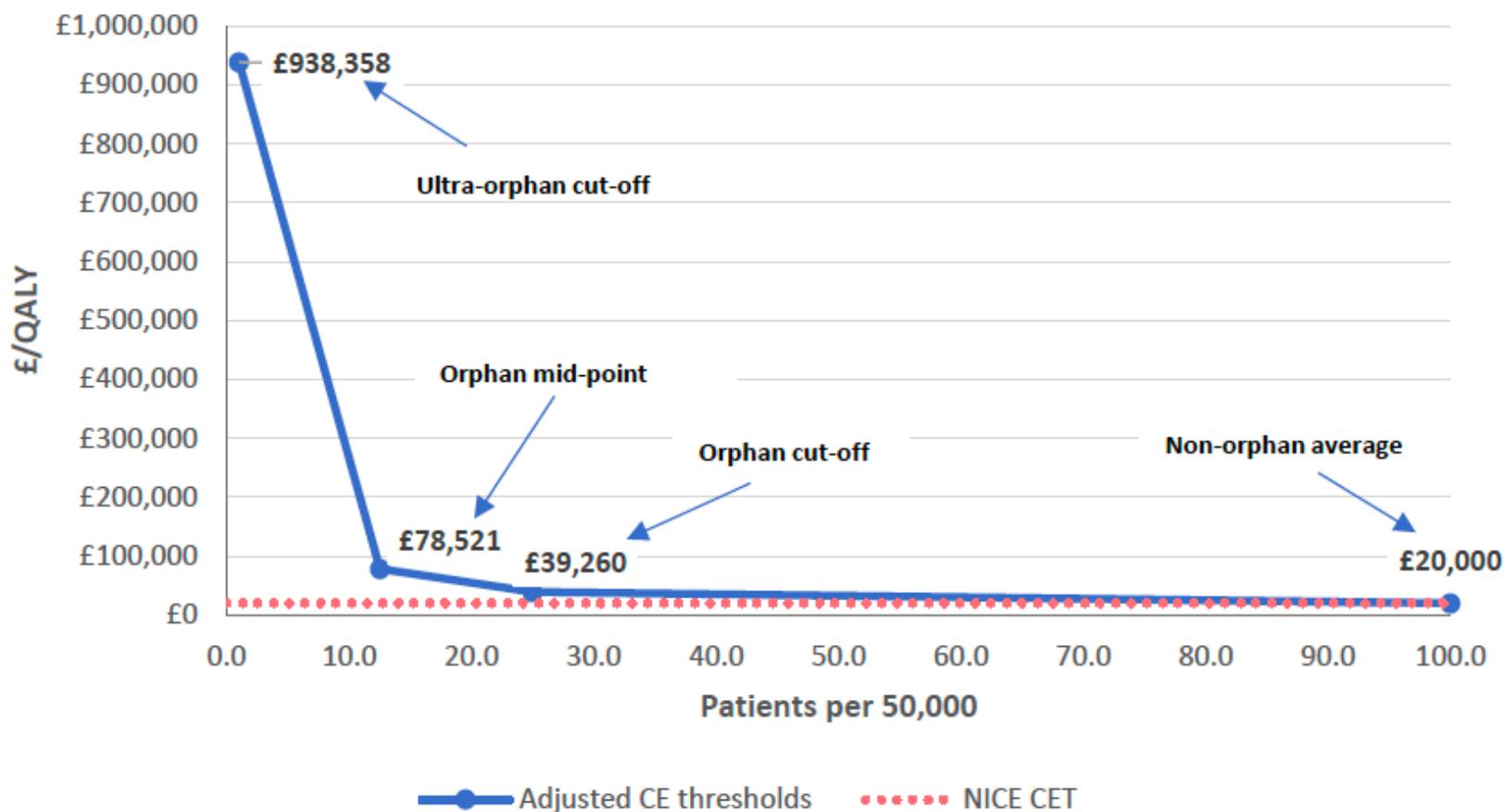
- Stärke: ICER macht „Opportunitätskosten“ transparent!
- Beispiel:ritisches NICE nutzt ICER (GPB/QALY) für Preisverhandlungen & Erstattungsentscheidungen: 20.000-30.000 GBP/QALY (Ausnahmen möglich)

Herausforderungen

- Ethisch einseitig: Nutzenverteilung, Schweregrad der Erkrankung & individueller Nutzengewinn bleiben unberücksichtigt
  - ⇒ starrer Grenzwert ethisch nicht vertretbar (vgl. Oregon)
- Bestimmung des CE-Grenzwerts??
  - international etabliert: 50.000 US\$/QALY – Rechtfertigung?
  - WHO guidance: 1-3x BIP/QALY – in D: 40.000 – 120.000€/QALY
- Option: Signalgrenzwert, Überschreitung mit ethischer Rechtfertigung: u.a. Schweregrad der E., indiv. Nutzengewinn, Innovationspotenzial, R&D-Kosten
- Zolgensma: CE-Grenzwert \$100.000-150.000/QALY ⇒ \$1,1-1,9 Mio/Behandlung
  - Annahme: längerfristiger Nutzen, bislang nicht belegt (icer-review.org)
  - Akzeptables Kosten-Nutzen-Verhältnis?

- Attraktiv: Verbindung prospektiver (ICER) & retrospektiver (R&D-Aufwand) Rechtfertigung
- ICER-Grenzwert wird adjustiert in Abhängigkeit von (1) R&D-Kosten und (2) Größe der erwarteten Zielpopulation (Berdud et al. 2018)

**Figure 3. Adjusted cost effectiveness thresholds**





- **Grundsatz: keine Angst vor pU bei Preisverhandlungen**
  - pU-Drohung: kein Investment mehr in R&D (bei seltenen Erkrankungen) ⇒ unwahrscheinlich, da R&D für U alternativlos...
  - Großer Anteil von R&D ohnehin öffentlich finanziert ⇒ bessere Priorisierung nach „unmet medical need“ (möglich) ⇒ öffentliche Herstellung!
- **Höhere Transparenz von R&D-Kosten & Preisbildung**
  - ⇒ Erlaubt bessere Argumentation bei den Preisverhandlungen
  - ⇒ Entsprechende
- **Erhöhung der Marktmacht** in Preisverhandlungen
  - Zusammenschluss mehrerer Länder (z.B. Skandinavien, Benelux)
  - Am besten: koordinierte Preisverhandlungen der großen Märkte
- **Frühe Nutzenbewertung optimieren**
  - fehlende Evidenz zu (patientenrelevantem) Nutzen & Risiken bestimmen
  - ⇒ Konditionale Zulassung: (Internationale) Post-Zulassungsstudien
  - ⇒ Validere Evidenz-Basis für Preisverhandlungen & Praxis
- **Information über Kosten-Effektivitäts-Verhältnis zur Verfügung stellen**
  - ⇒ Erlaubt Abschätzung der Opportunitätskosten



**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!**

... und uns allen viel Erfolg bei der  
Gratwanderung zwischen *individualethischen*  
und *gerechtigkeitsethischen* Verpflichtungen!

Folien:

[www.dermedizinerethiker.de](http://www.dermedizinerethiker.de)

Kontakt:

[marckmann@lmu.de](mailto:marckmann@lmu.de)

29.11.19

# 13