

Können die Preise für neue Medikamente sinken?

Jürgen Graalman, Alejandro Cornejo Müller, Tim Rödiger

Zusammenfassung

Krankenkassen kritisieren die hohen Preisforderungen der Pharmaindustrie. Die Pharmaindustrie sieht sich dagegen einer zu restriktiven und zumindest in Teilen falschen Regulierung ausgesetzt. Die Situation scheint trotz des Pharmadialoges festgefahren und beruht auf dem Missverständnis, die hohen Preisforderungen seien die Ursache des Konfliktes. Dabei sind sie ein Symptom mit mehreren Ursachen. Ein besseres Verständnis dieser Ursachen offenbart den eigentlichen Schlüssel für faire Preise: eine steigende Forschungsproduktivität. Für die Steigerung der Forschungsproduktivität kann der medizinische Fortschritt im Zuge der Digitalisierung einen wichtigen Beitrag leisten. Wie das gelingen kann, wollen wir in diesem Artikel ebenfalls beschreiben. Der Artikel soll dazu beitragen, die festgefahrene Preisdiskussion zwischen Krankenkassen und Pharmaindustrie auf eine neue, konstruktive Grundlage zu stellen und die Frage zu beantworten, ob und wie die Preise für neue Medikamente sinken können.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
2 Das regulatorische Dilemma der Politik	1
2.1 Ausgabensteigerungen führten zu Anpassungen	2
2.2 Das AMNOG hat sein Ziel erreicht, bleibt aber in der Kritik	4
2.3 Bisherige Preisverhandlung schürt bestehende Misstrauenskultur	4
3 Sinkende Forschungsproduktivität der pharmazeutischen Industrie	5
3.1 Ein Missverständnis führt zum Hürden-Preis-Paradoxon	5
3.2 Rückgang der Forschungsrendite belastet die Pharmaindustrie	8
3.3 Pharma-Profite sind hoch und gleichzeitig gering.....	9
4 Die Digitalisierung kann die Kosten des Fortschritts senken - eigentlich	10
4.1 Effiziente Identifikation und Validierung von Wirkstoffen	11
4.2 Mehr Patientenorientierung in der klinischen Forschung	12
4.3 Die richtigen Patienten mit den richtigen Medikamenten behandeln	13
4.4 Die Evolution der medizinischen Evidenz durch die Präzisionsmedizin	15
5 Erste internationale Reaktionen von Regulatoren	17
6 Schlussbetrachtung: Chancen der Digitalisierung für geringere Preise nutzen	18
Literatur.....	20

1 Einleitung

In den vergangenen dreißig Jahren hat die forschende Pharmaindustrie einen revolutionären Wandel erlebt. Der medizinische Fortschritt führte zu einer Vielzahl neuer Behandlungsmöglichkeiten von Patienten, für die noch Jahre zuvor keine Heilung möglich war. Beispiele, wie die HIV(Human Immunodeficiency Virus)-Versorgung, die Krebstherapie oder die Heilung von Hepatitis C stehen stellvertretend für den großen Fortschritt der Pharmaforschung. Was waren die Kosten dieses Fortschritts? Wie hat die Gesellschaft darauf reagiert und sind die bisherigen Reaktionen geeignet, um auch in Zukunft bessere Behandlungsmöglichkeiten zu bezahlbaren Preisen zur Verfügung zu stellen? Das sind die Fragestellungen, die zu diesem Artikel geführt haben.

Durch ein besseres Verständnis der molekularen und genetischen Krankheitsursachen und biotechnologische Entwicklungen ermöglichte der medizinische Fortschritt völlig neue Forschungs- und Behandlungsansätze. Digitale Technologien, wie Big Data und künstliche Intelligenz beschleunigten die Entwicklung und führten zu neuen computergestützten Forschungsansätzen, die heute unter in silico (computerbasierte und mathematische Modelle, mit denen biochemische, physiologische, pharmakologische und toxikologische Vorgänge virtuell simuliert werden können) Verfahren zusammengefasst werden. Gleichzeitig entwickelte sich die Bewertung von Behandlungsansätzen weiter, die inzwischen als evidenzbasierte Medizin bezeichnet wird.

Den neuen Forschungsmethoden und Behandlungsansätzen steht eine stärkere Regulierung gegenüber, die neben medizinischen auch von ethischen, gesundheitspolitischen und wirtschaftlichen Erwägungen geprägt wurde. Erkennbar ist diese Entwicklung am institutionellen Wandel, der sich in Deutschland zum Beispiel in der Etablierung des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und des Spitzenverband der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-SV) sowie einer neuen Rolle des Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung und Erstattung von innovativen Arzneimitteln manifestiert. Alle diese Entwicklungen sind voneinander abhängig und führen immer wieder zu einem Anpassungsbedarf, damit der mögliche medizinische Fortschritt schnell und zu vertretbaren Kosten bei den Patienten ankommt. Dies gilt umso mehr in einer alternden Gesellschaft mit einer Zunahme degenerativer und chronischer Erkrankungen, die vermehrt zu Multimorbidität führen.

Dieser Beitrag will die Zusammenhänge zwischen Regulatorik, Forschungsproduktivität und Digitalisierung für die Preisfindung aufzeigen und eine Diskussion über Lösungsansätze befördern. Konstruktiver Widerspruch ist ebenso willkommen, wie ergänzender oder weitergehender Zuspruch.

2 Das regulatorische Dilemma der Politik

Für eine gute und bezahlbare Versorgung, zumal in einem solidarisch finanzierten Gesundheitswesen, muss die Politik einen Interessenausgleich herbeiführen. Einerseits müssen die Anreize für die risikoreichen Investitionen in neue Arzneimittel für die Pharmaindustrie hoch genug sein (Interesse einer Gesundheitswirtschafts- und Standortpolitik). Andererseits muss der medizinische Fortschritt zu bezahlbaren Preisen gelingen (Gesundheitspolitik auf Basis des Sozialgesetzbuches). Dafür müssen die Dimensionen Nutzen, Sicherheit, Entwicklungskosten und Entwicklungszeit durch die Definition von Zugangs- und Erstattungshürden in Einklang gebracht werden.

Das regulatorische Dilemma besteht darin, dass sich die Dimensionen gegenläufig zueinander verhalten (siehe Abb. 1) So führen geringere Hürden bei der Zulassung und Erstattung neuer Arzneimittel zu mehr Risiken für die Patientensicherheit, wie möglicher Nebenwirkungen und größerer Unsicherheit hinsichtlich des Nutzens. Es besteht die Gefahr, dass durch viele neue und teure Medikamente die Versorgungskosten steigen, ohne dass in gleichem Umfang ein zusätzlicher Nutzen entsteht. Umgekehrt führen hohe regulatorische Anforderungen bei Nutznachweis und Sicherheit zu einer längeren Entwicklungszeit und steigenden Entwicklungskosten, was mittelbar zu höheren Preisen und ebenfalls steigenden Versorgungskosten führt.

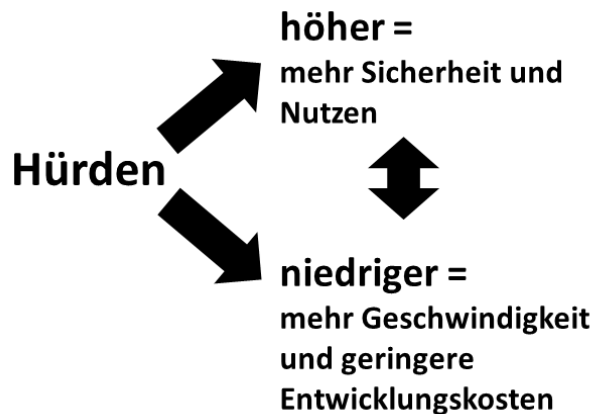


Abb. 1: Regulatorisches Dilemma der Politik, Quelle: Eigene Darstellung (2018)

Liegen die Hürden zu hoch, lohnen sich Investitionen in neue Medikamente weniger. Der erschwerte Zugang von Innovationen in die Versorgung führt dazu, dass einzelne Medikamente nicht mehr entwickelt werden und damit nicht zur Behandlung zur Verfügung stehen. Zu hohe Zugangshürden widersprechen also dem Anspruch von Patientengruppen mit einem hohen ungedeckten medizinischen Bedarf, auf einen sicheren und schnellen Zugang zu pharmakologischen Innovationen. Die Forschungspipeline trocknet aus, so wie es seit den 1980er Jahren bei Antibiotikawirkstoffen geschehen ist.

Für die Gesundheitspolitik besteht die Herausforderung angesichts des medizinischen Fortschritts und der dafür steigenden Preise darin, die legitimen, aber unterschiedlichen Interessen bei der Refinanzierung von Entwicklungskosten und Entwicklungszeit sowie dem Anspruch auf Sicherheit und Nutzen im Zulassungs- und Erstattungsprozess so auszugleichen, damit ein möglichst hoher Wert für die Gesellschaft entsteht. Der Wert einer Innovation ist im Gesundheitswesen im Wesentlichen durch zwei Größen definiert, Gesundheit (Outcome) und Kosten (siehe Abb.2)

$$\text{Wert} = \frac{\text{Gesundheit (Outcome)}}{\text{Kosten für Gesundheit}}$$

Abb. 2: Wert der Gesundheitsversorgung Politik, Quelle: Eigene Darstellung (2018)

Gegenüber den reinen Sparmaßnahmen vorangegangener Reformschritte, wie zum Beispiel dem Herstellerabschlag hat der Gesetzgeber mit der Einführung einer frühen Nutzenbewertung im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) 2011 einen ersten Schritt getan, um das regulatorische Dilemma nachhaltig aufzulösen. Das AMNOG veränderte die Erstattungshürde vor allem über die Dimension Nutzen mit Hilfe einer Preisregulierung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung. Bei der Zielstellung des AMNOG weniger berücksichtigt wurden dagegen die für den Preis eines Arzneimittels ebenfalls wichtigen Dimensionen Entwicklungskosten und Entwicklungszeit (wobei die Bewertungszeit im Zuge der frühen Nutzenbewertung verkürzt wurde). (Die Dimension Sicherheit wird im Rahmen der Zulassung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und auf europäischer Ebene durch die Europäische Arzneimittelagentur überwacht.)

2.1 Ausgabensteigerungen führten zu Anpassungen

In Deutschland und auch weltweit galten steigende Arzneimittelpreise als einer der Haupttreiber für den Anstieg der gesamten Gesundheitsausgaben. So lagen die Veränderungsraten vor der Einführung einer stärkeren Preisregulierung im Zuge des AMNOG regelmäßig über 5 Prozent. Danach gingen die Ausgabensteigerungen bei Arzneimitteln zurück, während sie in den letzten Jahren wieder auf über 4 Prozent angestiegen sind (siehe Tab.1).

Tab. 1: Entwicklung der Arzneimittelausgaben in der Gesetzlichen Krankenversicherung, Quelle: (Bundesministerium für Gesundheit, 2017)

Jahr	Arzneimittelausgaben insgesamt in Mrd. €	Veränderungsrate absolut gegenüber dem Vorjahreszeitraum
2007	27,1	7,8
2008	28,5	5,0
2009	30,1	5,8
2010	30,3	0,6
2011	29,1	-4,0
2012	29,4	0,8
2013	30,3	3,2
2014	33,4	10,1
2015	34,8	4,4
2016	36,3	4,1
2017	38,0	4,8

Im internationalen Vergleich lagen die deutschen Preise für neue, patentgeschützte Präparate besonders hoch. So kam eine Untersuchung im Arzneimittelverordnungsreport des Wissenschaftlichen Instituts der Ortskrankenkassen zu dem Ergebnis, dass im Vergleich zu Schweden oder Großbritannien Einsparpotentiale von 2,5 Mrd. bzw. 4,1 Mrd. € pro Jahr bestehen (Schwabe und Paffrath 2010, 15-18 und 2011, 13-18). Auch deswegen wurde die Rolle der Pharmaindustrie bei der Preisbildung zunehmend kritisch gesehen. Der Druck auf den Nachweis eines Patientennutzens zu vertretbaren Kosten nahm zu. Zudem war es aus politischer Sicht rational, eher die augenscheinlich hohen Profite der Pharmaindustrie zu beschneiden, als Einsparungen bei Ärzten und Krankenhäusern vorzunehmen. Dennoch scheinen die Änderungen nicht zu geringeren Preisen zu führen. Werden die Durchschnittspreise neu eingeführter patentgeschützter Arzneimittel betrachtet, sind die Preise trotz des AMNOG angestiegen. So zeigt der GKV-Arzneimittelindex, dass sich die Preise seit dem AMNOG von 2011 bis 2017 nahezu verfünffacht haben (siehe Abb. 3). Es stellt sich daher die Frage, ob die Preisregulierung neuer Medikamente über das AMNOG gelungen ist.

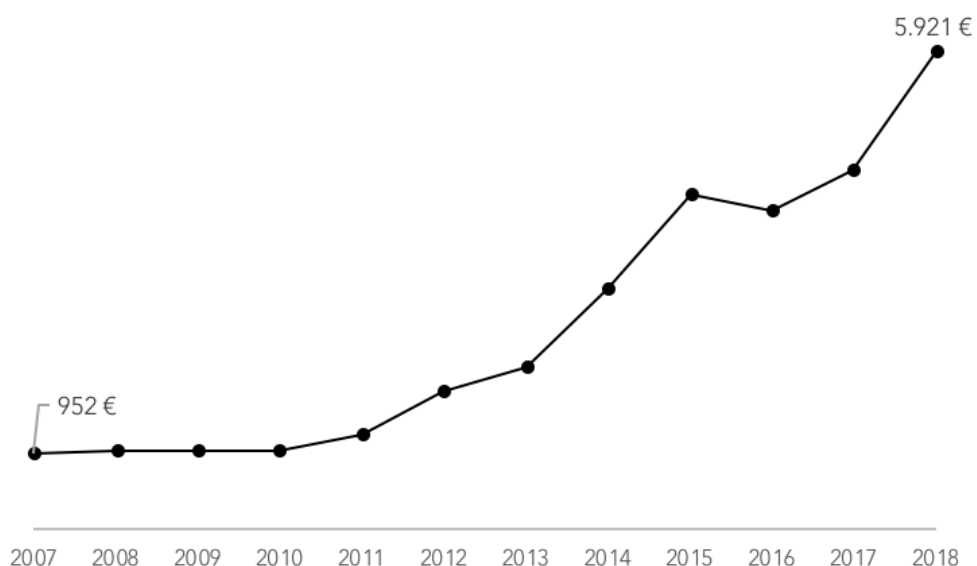


Abb. 3: Durchschnittspreise neu eingeführter patentgeschützter Arzneimittel von 2007 bis 2018 (Apothekenabgabepreis), Quelle: G&G Wissenschaft 2018 (WIdO, 2018)

2.2 Das AMNOG hat sein Ziel erreicht, bleibt aber in der Kritik

Laut dem Bundesministerium für Gesundheit hat das AMNOG das Ziel, die rasant steigenden Arzneimittelausgaben einzudämmen (BMG 2016). Das AMNOG soll über die Preisregulierung für neue Medikamente eine Balance zwischen Innovation und Bezahlbarkeit herstellen. Dafür wird ein Zusatznutzen bestimmt, der als Grundlage für die Ermittlung des Erstattungspreises neuer Medikamente herangezogen wird. So soll die Innovationskraft der forschenden Pharmaindustrie stärker auf eine Orientierung am Patientenwohl gelenkt werden. Weil die freie Preisbildung nach den ersten zwölf Monaten durch einen Mechanismus ersetzt wird, bei dem das Vorhandensein eines Zusatznutzens in ein Verhältnis zum erzielbaren Preis gesetzt wird, entsteht mehr Wert.

Untersuchungen zeigen, dass das AMNOG sein Ziel erreicht hat, den rasanten Anstieg der Arzneimittelausgaben zu dämpfen. So beträgt der AMNOG bedingte Kostensenkungseffekt für das Jahr 2017 1,6 Mrd. € (IQVIA 2018). Damit wurde das mittelfristige Einsparziel von 2 Mrd. € pro Jahr inzwischen zu 80 Prozent erreicht.

Das AMNOG gilt als wichtiger Meilenstein für ein patientenorientiertes Gesundheitswesen. Dennoch kommt es laut Krankenkassen und forschender Pharmaindustrie in der Umsetzung zu Problemen. Die Krankenkassen beklagen die weiterhin hohen Preise für Medikamente mit Zusatznutzen, gerade in den ersten zwölf Monaten. Noch stärker kritisieren die Pharmaunternehmen das AMNOG, weil die Innovationskraft der Medikamente bei der Bewertung des Zusatznutzens ihrer Meinung nach nicht ausreichend gewürdigt wird.

Dabei wird leicht die eigentliche Wirkungsmechanik des AMNOG übersehen. Der größte Hebel für die Kostensenkung im Zuge des AMNOG ist die Unterscheidung in neue Medikamente mit und ohne Zusatznutzen im Zuge der frühen Nutzenbewertung. Der zusätzliche Nutzen der neuen Medikamente wird dafür anhand einer zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet. Laut einer Untersuchung des Bundesverbandes der pharmazeutischen Industrie erhielten nach 228 abgeschlossenen Verfahren bis zum Ende 2016 43 Prozent der neuen Wirkstoffe keinen Zusatznutzen, gemessen an den Patientenzahlen der neuen Medikamente waren es sogar 75,5 Prozent (Cassel und Ulrich 2017, S. 17). An diesen Zahlen zeigt sich die hohe Wirksamkeit des AMNOG.

Medikamente ohne Zusatznutzen werden in eine Festbetragsgruppe mit vergleichbaren Medikamenten eingeordnet. Oft sind hier die Patentzeiten bereits abgelaufen, weshalb sich in der Vergleichsgruppe günstige Generikamedikamente befinden. Die Erstattungsbeträge sinken deutlich ab. Da Deutschland ein Referenzland für die Erstattungspreise in mehreren anderen europäischen Ländern ist, kann es sich für die Pharmaindustrie in bestimmten Fällen rechnen, neue Medikamente in Deutschland nicht auf den Markt zu bringen bzw. nach der frühen Nutzenbewertung vom Markt zu nehmen (opt out). Das Medikament wird für den deutschen Markt „abgeschrieben“.

Aus Patientensicht ist das kein Problem, solange durch das neue Medikament keine Verbesserung der Versorgung zu erwarten ist. Allerdings sieht sich die Pharmaindustrie bei einigen Bewertungen ungerecht behandelt, weil z. B. bestimmte Daten nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden bzw. Vergleichsgruppen so gebildet werden, dass der zusätzliche Nutzen der neuen Medikamente im Zuge der so genannten Subgruppenbildung nicht zum Tragen kommt.

2.3 Bisherige Preisverhandlung schürt bestehende Misstrauenskultur

Erhält ein Medikament einen Zusatznutzen, verhandelt das Pharmaunternehmen mit dem GKV-Spitzenverband den Erstattungspreis. Dieser Preis gilt nach den ersten zwölf Monaten, soweit einzelne Krankenkassen keine anderweitigen Verträge abschließen. Können sich der GKV-Spitzenverband und das Pharmaunternehmen nicht auf einen Preis einigen, wird ein Schiedsverfahren in Gang gesetzt, dessen Festlegung den Verhandlungspreis ersetzt.

Die Pharmaunternehmen haben den Anreiz, die freie Preisbildung in den ersten zwölf Monaten für sehr hohe Preise zu nutzen. Sie können damit einen hohen Preisanker als Grundlage für die Verhandlungen setzen. Dieser Anreiz wird durch zahlreiche Verhandlungsergebnisse mit dem GKV-SV verstärkt. Denn der GKV-SV stellte auch bei Medikamenten mit erheblichem oder beträchtlichem Zusatznutzen teilweise restriktive Forderungen. Die aus Sicht der Pharmaunternehmen ungenügenden Preise zur Refinanzierung ihrer Investitionen führen dazu, dass

sie aus Angst vor zu niedrigen Preisvereinbarungen einen möglichst großen Teil der Forschungsausgaben innerhalb kürzester Zeit refinanzieren wollen und in der Folge den Preis für die ersten zwölf Monate sehr hoch ansetzen. Die Diskrepanz zwischen den Forderungen der Verhandlungspartner nimmt zu.

Dieser Zweitrundeneffekt belastet das Verhandlungsverhältnis, weil der GKV-SV die Forderungen der Pharmaunternehmen für überzogen hält und deswegen mit dem Ziel in die Verhandlungen geht, den Preis bis an den Punkt des drohenden Marktaustritts zu drücken. Dabei hilft dem GKV-SV die Verhandlungslogik, nach welcher der Preis auf Grundlage der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach oben verhandelt werden muss (SGB V § 130b 2017).

Eine andere Verhandlungslogik gilt bei Medikamenten für seltene Behandlungen, so genannte Orphan Drugs. Bei diesen Medikamenten erfolgt die Verhandlung auf der Grundlage des frei festgesetzten Preises, weil für die Nutzenbewertung keine zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen wird (Ecker und Ecker 2016). Auf Basis des frei festgesetzten Preises wird ein Rabatt vereinbart. Dieser Top Down Ansatz verstärkt die Anreize für die Pharmaunternehmen, neue Medikamente als Orphan Drugs hochpreisig in den Markt zu bringen. In den vergangenen Jahren hat die Anzahl neuer Wirkstoffe besonders bei Orphan Drugs zugenommen. Derzeit werden weitere 1.800 Arzneimitteltherapien entwickelt, die bereits einen Orphan Drug Status, aber noch keine Zulassung erhalten haben (VfA 2018b). Angesichts der Vielzahl an Orphan Drugs droht die für sie geltende Umsatzgrenze von 50 Mio. € einen Teil ihrer ausgabenbeschränkenden Wirkung zu verlieren.

Der GKV-Spitzenverband hält viele der Preisforderungen der Pharmaindustrie für überzogen. Die Pharmaunternehmen verlangten „Mondpreise“ (GKV-Spitzenverband 2017, S. 26) und planten schon zu Beginn der Preisverhandlung eine spätere Indikationsausweitung der Medikamente zu überhöhten Preisen ein, was in Zukunft zu einem starken Kostenanstieg führe, der nicht mehr zu bezahlen sei.

Dagegen wirft die Pharmaindustrie ihrerseits den Kassen vor, durch überzogene Forderungen Patienten innovative Medikamente vorzuenthalten. So kritisieren die Pharmaunternehmen die Methodik zur Bewertung des Zusatznutzens (Cassel und Ulrich 2017, S.25-26). Und selbst wenn Einverständnis über den Zusatznutzen besteht, kommt dies bei den verhandelten Preisen oft nicht zu Stande, weil die vom GKV-SV akzeptierten Preisaufläge zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für den zusätzlichen Nutzen den Pharmaunternehmen zu gering erscheinen. Da einige Pharmaunternehmen nicht mit den Preisen einverstanden sind, werden neue Medikamente vom deutschen Markt genommen. Die Enttäuschung über die erzielten Preise resultiert aus dem bestehenden Preisfindungsmechanismus, der die Beziehung zwischen Pharmaunternehmen und Krankenkassen belastet und eine bestehende Misstrauenskultur fördert, die eine konstruktive Diskussion über nachhaltige Lösungen behindert.

In der Folge liegen beide Seiten auch bei den politischen Forderungen denkbar weit auseinander. Die Pharmaunternehmen fordern veränderte Regelungen für die Bewertung des Zusatznutzens für bessere Preise. Der GKV-SV und die Krankenkassen wünschen sich dagegen strengere Regulierungen, wie eine Rückwirkung des Erstattungsbetrages, um Mondpreise zu verhindern. Die Situation ist festgefahren. Auch der für diese Legislaturperiode wiederholte vorgesehene Pharmadialog wird an der festgefahrenen Situation nichts ändern. Vielmehr scheint sich der Konflikt und damit auch die Misstrauenskultur zu verfestigen. Im Mittelpunkt der Auseinandersetzung stehen dabei die steigenden Preise der Pharmaindustrie trotz AMNOG.

3 Sinkende Forschungsproduktivität der pharmazeutischen Industrie

Die aktuelle Preisdiskussion zeigt, dass nicht die Ursachen steigender Ausgaben im Vordergrund stehen, sondern deren Symptome, die steigenden Preise. Aber was sind die eigentlichen Ursachen für die steigenden Preise trotz einer stärkeren Regulierung über das AMNOG?

3.1 Ein Missverständnis führt zum Hürden-Preis-Paradoxon

In den letzten Jahren sind die Hürden für die Erstattung neuer Medikamente sowohl national als auch international immer weiter gestiegen. Höhere Zugangshürden wirken sich direkt auf den Wertschöpfungsprozess der forschenden Pharmaindustrie aus. So erhöhte sich die Zahl zu untersuchender Behandlungsergebnisse, so genannter Endpunkte, von durchschnittlich 2 in 2002 auf 13 in 2012 (Rosenblatt 2017). Mit der steigenden Komplexität notwendiger Studien erhöhten sich sowohl die Entwicklungszeit und als auch die Entwicklungskosten

für neue Medikamente. Pharmaunternehmen zahlten 2007 85 Prozent mehr für Forschung und Entwicklung je neuem Medikament als noch 1995 (DiMasi et al. 2016), wie eine Untersuchung von Dr. Joseph A. di Masi, Direktor am Tufts-Zentrum für das Studium der Arzneimittelentwicklung in Boston zeigt. Die Entwicklungszeit verlängerte sich von 2005 bis 2012 um 42 Prozent, von 6,4 auf 9,1 Jahre (Schuhmacher et al. 2016). Parallel dazu sank mit den höheren Hürden auch die Erfolgsrate. So hat sich die Erfolgsrate beim wichtigen Übergang von Phase II auf Phase III im Zeitraum von 1989 bis 2013 von 58 Prozent auf 32 Prozent fast halbiert.

Alle drei Entwicklungen, die gestiegenen Aufwendungen, die längere Entwicklungszeit und das höhere Risiko führen zu höheren Gesamtentwicklungskosten. Da die Entwicklung eines neuen Medikaments mehrere Jahre dauert, müssen die Kosten verzinst werden, so dass für die Betrachtung des Gesamtaufwandes so genannte kapitalisierte Kosten verwendet werden. In einer Längsschnittbetrachtung mit der gleichen Messmethode haben di Masi et al. die Entwicklung der kapitalisierten Kosten nachvollzogen und in Dollar für das Jahr 2013 abgebildet. (Es gibt eine Vielzahl an Messmethoden für die Entwicklungskosten von Medikamenten, die je nach Fragestellung passend sind. Wichtiger als die absoluten Zahlen ist in unserer Betrachtung die Verwendung der gleichen Messmethode über einen langen Zeitraum.). Der Anstieg der kapitalisierten Entwicklungskosten ist in Abbildung 4 dargestellt.

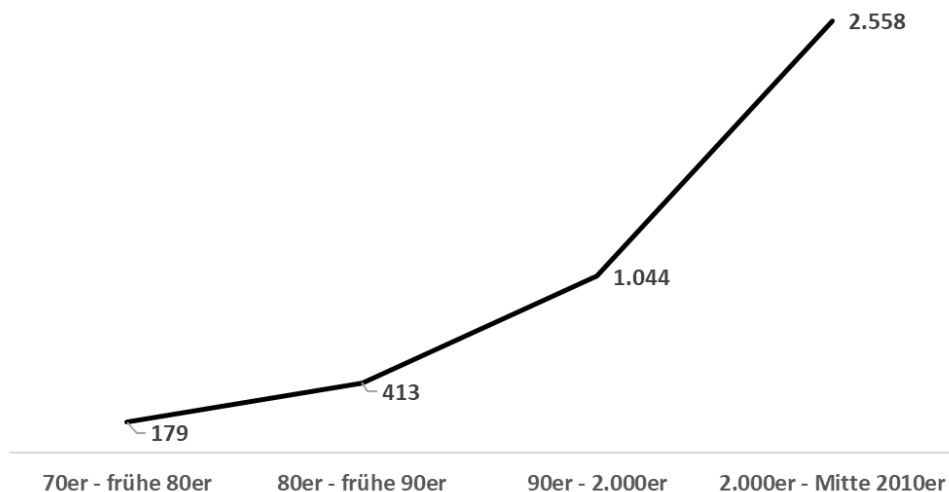


Abb. 4: Höhere Hürden führen zu steigenden Kosten, in \$ von 2013, Quelle: Darstellung nach Di Masi 2016 (DiMasi *et al.*, 2016) Siehe Literaturverzeichnis

Das Ergebnis ist ein exponentieller Anstieg der kapitalisierten Kosten. Die kapitalisierten Kosten bilden die Grundlage für die Preisfindung der Pharmaunternehmen. Denn für sie handelt es sich bei diesen Kosten um Investitionen in Forschung, Entwicklung und Marktzugang, die sich amortisieren müssen.

Damit ausreichend Kapital für neue Medikamente zur Verfügung steht, müssen die hochrisikoreichen Investitionen im Vergleich zu alternativen, sicheren Anlageformen mit einer Risikoprämie verzinst werden. Was passiert, wenn die Verzinsung nicht ausreicht, zeigt das Beispiel Antibiotikaforschung. Weil die Pharmaindustrie hier keine angemessene Verzinsung mehr erwarten konnte, fehlte zunehmend das Kapital (Sukkar 2013). Die Forschungspipeline trocknete aus und es fehlt heute an neuen, wirksamen Antibiotika-Wirkstoffen.

Steigen die Kapitalkosten aufgrund höherer Hürden, resultieren daraus höhere Preisforderungen, um die gestiegenen Investitionen während einer immer kürzeren Restlaufzeit zu refinanzieren. Ein weiterer Treiber für die Preise ist die Tatsache, dass die Entwicklung von Wirkstoffen mit einem potenziellen Umsatzvolumen von mehr als 1 Mrd. Dollar, so genannte „Blockbuster“ aufgrund des andauernden medizinischen Fortschritts immer schwerer wird. So halbierte sich die Anzahl der Blockbuster in nur vier Jahren von 39 Prozent im Jahr 2006 auf 21 Prozent im Jahr 2011 (Donoghoe et al. 2017). Ein zusätzlicher Nutzen wird immer öfter nur noch für kleinere

Patientenpopulationen erreicht. Damit sinkt die Menge der Verordnungen, und die Preise je Verordnung müssen entsprechend höher angesetzt werden. Diese Komponenten der Preissteigerung sind in Abbildung 5 dargestellt.

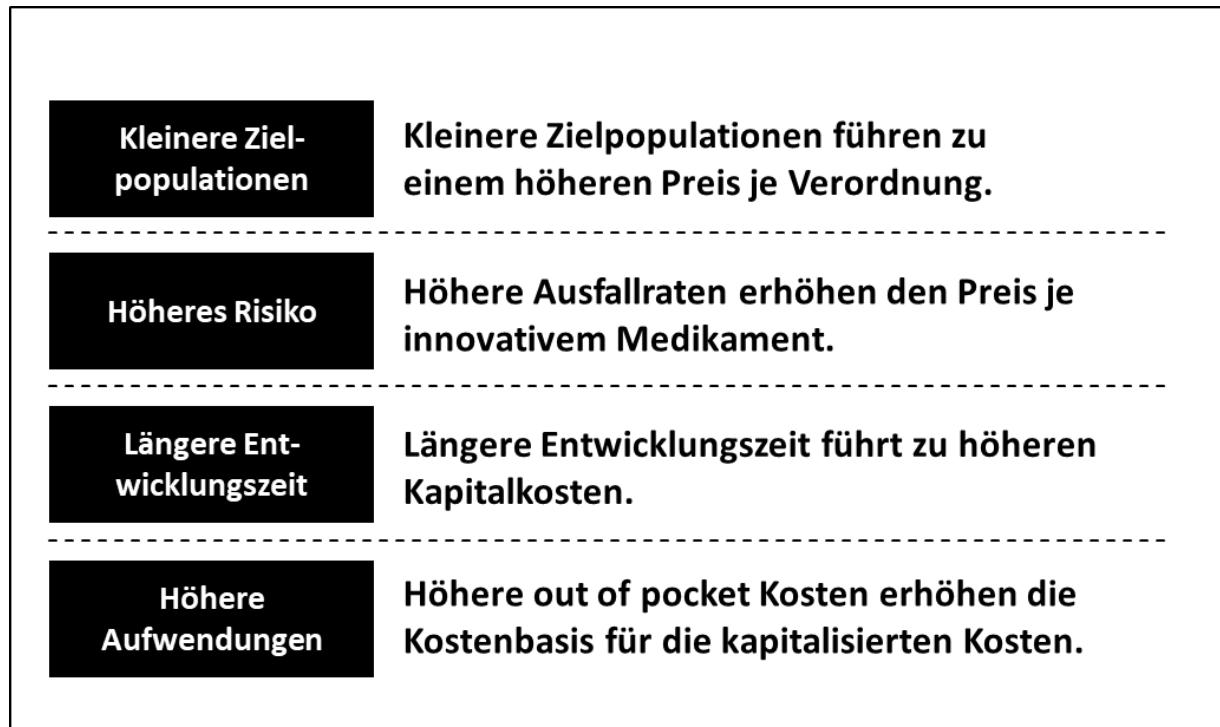


Abb. 5: Komponenten der Preissteigerung, Quelle: Eigene Darstellung (2018)

Die steigenden Preisforderungen sind wiederum Anlass für Kritik seitens der Kostenträger und der Gesundheitspolitik, die über die höheren Preise klagen, obwohl sie diese Preisanstiege über höhere Zugangshürden und in der Folge höhere kapitalisierte Kosten zumindest in Teilen faktisch selbst ausgelöst haben. Sie reagieren mit Forderungen nach einer noch strengeren Regulierung, was die kapitalisierten Kosten weiter in die Höhe treibt. Das Missverständnis besteht darin, dass die Preise nicht trotz der Regulierung steigen, sondern auch wegen der Regulierung.

Merke: Eine noch strengere Regulierung löst das Preisproblem nicht, denn die kapitalisierten Kosten werden weiter steigen und entsprechend müssen die Preisforderungen der Pharmaindustrie steigen. Die Preise steigen auch wegen der Regulierung, nicht trotz der Regulierung.

Das Missverständnis entsteht, weil seitens der Krankenkassen und der Politik versucht wird, das regulatorische Dilemma allein über die Dimension Nutzen und eine daran geknüpfte Preisregulierung zu lösen. Der Ansatz des AMNOG funktioniert aber, weil für Medikamente mit einem Zusatznutzen immer noch hohe Preise möglich sind und damit der Anreiz erhalten bleibt, hoch innovative Arzneimittel zu entwickeln. Die eigentlichen Einsparungen des AMNOG resultieren jedoch nicht aus einer Preisregulierung für hoch innovative Arzneimittel, sondern aus einer Preisreduzierung von Arzneimitteln ohne zusätzlichem Nutzen.

Diese nutzenbasierte Preisregulierung mit Hilfe höherer Erstattungshürden war richtig. Dadurch, dass aufgrund der höheren Hürden die Entwicklungskosten und die Entwicklungszeit gestiegen sind, inklusive einer geringeren Erfolgsrate und kleineren Zielpopulationen, kommt es zu steigenden Preisen für neue Medikamente mit einem zusätzlichen Nutzen wegen der nutzenbasierten Preisregulierung.

Dieses Hürden-Preis-Paradoxon kann nur aufgelöst werden, wenn das Output-orientierte AMNOG um eine Input-orientierte Senkung der Kosten ergänzt wird (siehe Abb. 6). Dann steigt die Forschungsproduktivität, deren Zugewinn sowohl der Pharmaindustrie in Form eines höheren Profites als auch der Gesellschaft in Form einer

besseren Versorgung je Euro zu Gute kommen kann. In welchem Umfang das geschieht, entscheidet die Politik durch entsprechende Rahmenbedingungen.

Um die Produktivität zu steigern...

...können der Output erhöht oder die Kosten reduziert werden (oder beides).

$$\uparrow \text{Forschungsproduktivität} = \frac{\text{Medikamente mit Zusatznutzen (Output) } \uparrow}{\text{Kosten für Medikamente mit Zusatznutzen (Input) } \downarrow}$$

Abb. 6: Steigender Nutzen und geringere Kosten erhöhen die Forschungsproduktivität, Quelle: Eigene Darstellung

3.2 Rückgang der Forschungsrendite belastet die Pharmaindustrie

Statt einer steigenden Forschungsproduktivität weist die forschende Pharmaindustrie eher den gegenteiligen Trend auf. Obwohl die Preise für neue, patentgeschützte Arzneimittel steigen, können die Unternehmen die höheren Forschungs-, Entwicklungs- und Markteinführungskosten aufgrund einer weltweit zunehmenden Regulierung nicht mehr vollständig kompensieren. Die Kosten steigen stärker als die Preise. In der Folge sinkt die Kapitalverzinsung für neue Medikamente. In welchem Ausmaß dies geschieht, zeigt eine aktuelle Untersuchung von Deloitte. Danach sank die Verzinsung neuer Wirkstoffe von 10,2 Prozent in 2010 auf zwischenzeitlich 3,2 Prozent in 2017 (Abb. 7). Das hochrisikoreiche Investment in einen neuen Wirkstoff verzinst sich aktuell damit schlechter, als ein Indexfonds mit Triple A bewerteten Staatsanleihen Deutschlands bei mittlerer Laufzeit (Government Germany UCITS ETF).

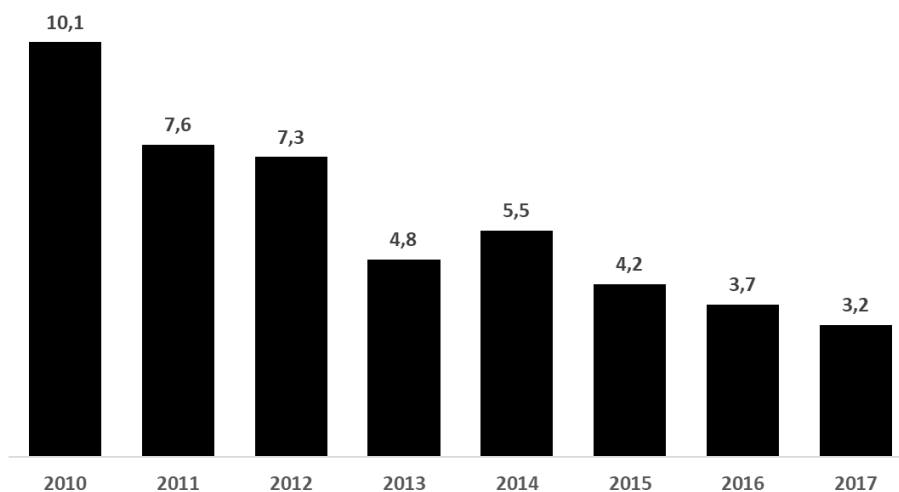


Abb. 7: Rückgang der Verzinsung neuer Medikamente von 2010 bis 2017 in Prozent, Quelle: nach Steedman et al. (2017)

Die rückläufigen Kapitalrenditen neuer Medikamente belasten zunehmend auch die Gesamtkapitalverzinsung der Unternehmen. Laut dem Präsidenten des weltweit größten Pharmaunternehmens Pfizer, Ian Read, liegt die Gesamtkapitalverzinsung großer Pharmaunternehmen inzwischen unter der Verzinsung von Fonds breit gefächerter Indexwerte, wie dem S&P 500 (Herper 2015).

Werden die verschiedenen Anlagealternativen in Abhängigkeit ihrer Risiken gewichtet, stellt sich nicht nur für Anleger und Investoren, sondern für die Pharmaindustrie selbst die Frage, ob die Bereitstellung von Kapital für die Erforschung, den Erwerb oder die Lizenzierung neuer Medikamente angesichts der sinkenden Verzinsung in Relation überhaupt noch wirtschaftlich genug ist. Die Investitionen müssen vor den Kapitalmärkten gerechtfertigt werden und das können sie bei weiter sinkender Kapitalrendite nicht mehr. Steigt das gesamtwirtschaftliche

Zinsniveau in Zukunft wieder an, wird sich dieses Problem aufgrund steigender Kapitalkosten deutlich verschärfen.

3.3 Pharma-Profite sind hoch und gleichzeitig gering

Die immer geringere Kapitalverzinsung steht der öffentlichen Wahrnehmung entgegen, nach der die Pharmaindustrie überdurchschnittlich hohe Profite erwirtschaftet. Mit den überdurchschnittlichen Profiten werden auch die Forderungen nach einer strengeren Preisregulierung begründet. Aber was stimmt nun? Sind die Profite und die daraus resultierenden Renditen zu gering oder zu hoch?

Die Antwort lautet: Es kommt darauf an, welche Rendite betrachtet wird. Von der Öffentlichkeit stärker wahrgenommen und diskutiert wird die Umsatzrendite. Die Umsatzrendite setzt den Gewinn in das Verhältnis zum Umsatz (siehe Abb. 8).

Beispiel: Hat ein Unternehmen einen Gewinn von 10 Millionen € und einen Umsatz von 100 Millionen €, beträgt die Umsatzrendite 10 Prozent. Die Umsatzrendite schwankt von Branche zu Branche. Eine hohe Umsatzrendite ist in Branchen üblich und auch notwendig, die lange Vorfinanzierungszeiten aufweisen, wie die forschende Pharmaindustrie für neue Medikamente. Denn diese Branchen haben meist einen geringeren Kapitalumschlag. Der Kapitalumschlag ist das Verhältnis aus Umsatz und Gesamtkapital, welches in der Bilanzsumme ausgewiesen wird. Weist ein Unternehmen mit 100 Millionen € Umsatz eine Bilanzsumme von 200 Millionen € aus, so liegt der Kapitalumschlag bei 0,5.

Aus der Umsatzrendite und dem Kapitalumschlag ergibt sich die Kapitalrendite (siehe Abb. 8). Wird das Beispiel von oben fortgeführt, so hat ein Unternehmen mit 10 Prozent Umsatzrendite und einem Kapitalumschlag von 0,5 eine Kapitalrendite von 5 Prozent. Die von der Öffentlichkeit oftmals weniger wahrgenommene Kapitalrendite ist relevant für die Frage, worin Investoren und Anleger ihr Kapital investieren. Denn während die Umsatzrendite anzeigt, wie effizient ein Unternehmen seinen Umsatz generiert, zeigt die Kapitalrendite an, wie effizient ein Unternehmen das eingesetzte Kapital verzinst.

Aufgrund des geringen Kapitalumschlags muss die Umsatzrendite in der Pharmaindustrie entsprechend höher liegen, um eine ausreichende Gesamtkapitalrendite zu erwirtschaften. Hat ein Pharmaunternehmen zum Beispiel eine Umsatzrendite von 30 Prozent und einen durchaus üblichen Kapitalumschlag von 0,3 ergibt sich daraus, vereinfacht ausgedrückt, eine Kapitalrendite von 9 Prozent. Dagegen können Handelsketten im Lebensmittel- oder Modebereich mit einer deutlich geringeren Umsatzrendite von 5% und einem deutlich höheren Kapitalumschlag von 2 eine Gesamtkapitalrendite von 10% erwirtschaften.

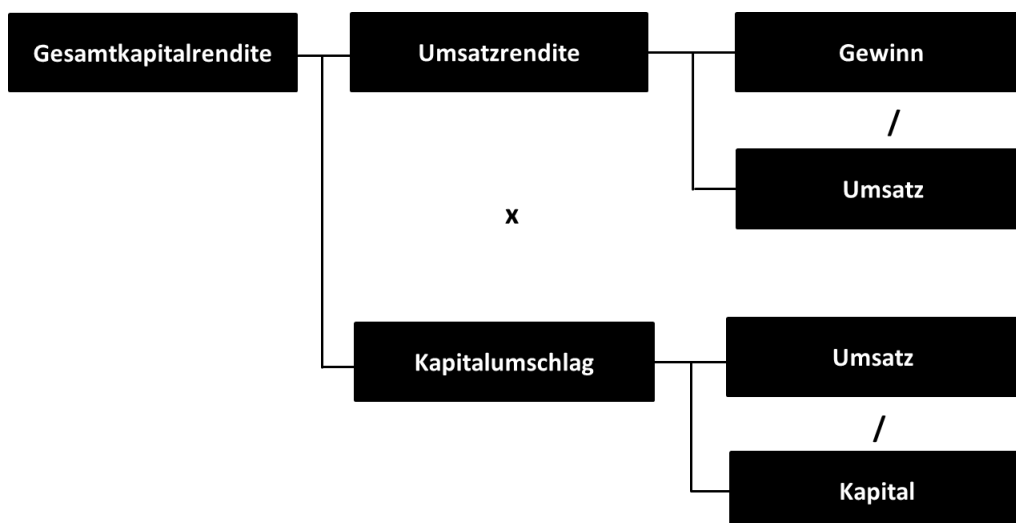


Abb. 8: Zusammenhang von Kapitalrendite, Umsatzrendite und Kapitalumschlag, Quelle: Eigene Darstellung nach DuPont (McCrorry and Gerstberger, 1992)

Für die Investitionsentscheidung von Unternehmen ist letztlich die Kapitalrendite bestimmend. Die Kapitalrendite wird dabei risikogewichtet. Risikoreichere Investments, wie Forschungsinvestitionen in neue Medikamente müssen sich höher verzinsen, sodass es sich trotz des hohen Risikos lohnt, weiterhin Kapital in die Erforschung neuer Medikamente zu investieren. Deswegen ist eine hohe Umsatzrendite allein kein Garant dafür, dass ausreichend Kapital für die Erforschung neuer Medikamente zur Verfügung steht. Vielmehr ist der Rückgang der Verzinsung neuer Medikamente (siehe Abb. 7) ein strukturelles Problem, das mittelfristig auch die Bereitstellung von ausreichend Kapital für die Erforschung neuer Medikamente gefährdet, obwohl die Umsatzrendite der forschenden Pharmaindustrie vergleichsweise hoch ausfällt.

3.4 Bessere Forschungsproduktivität ist der Schlüssel

Die sinkende Kapitalverzinsung ist Ausdruck einer weltweit stärkeren Regulierung, die zu einer sinkenden Forschungsproduktivität führt. Damit droht auch der Wert der forschenden Pharmaindustrie, die Versorgung mit wirksamen neuen Medikamenten für Patienten mit einem hohen medizinischen Bedarf zu sinken. Eine noch stringendere Preisregulierung wird den Wert nicht erhöhen. Der Schlüssel für einen höheren Wert liegt in der Verbesserung der Forschungsproduktivität, also einem besseren Verhältnis von Input zu Output. Steigt die Forschungsproduktivität, steigt auch der Wert der Pharmaforschung. Und nur dann kann sichergestellt werden, dass die Unternehmen auch in Zukunft ausreichend Kapital erhalten, um neue Medikamente zu erforschen.

Dabei kann der medizinisch-technische Fortschritt (MTF) im Zuge der Digitalisierung eigentlich helfen. Entgegen der gängigen Betrachtung des MTF als Kostentreiber birgt dieser in Kombination mit der Digitalisierung das Potential, die kapitalisierten Gesamtkosten neuer Medikamente zu senken.

Das Problem: Mögliche Produktivitätsfortschritte, die sich aus dem medizinischen Fortschritt im Zuge der Digitalisierung ergeben, können nicht in vollem Umfang realisiert werden. Obwohl Entwicklungszeit und -kosten je neuem Medikament deutlich sinken, die Erfolgsrate steigt und mehr Patienten von neuen Medikamenten mit Zusatznutzen profitieren könnten, schlagen sich die Fortschritte nicht in geringeren Preisen nieder. Die neuen Methoden und Verfahren werden oft zusätzlich zu den bisherigen Standardverfahren durchgeführt, was die Kosten zusätzlich erhöht. Mögliche Produktivitätsfortschritte versanden im System.

4 Die Digitalisierung kann die Kosten des Fortschritts senken - eigentlich

Wird das Innovationspotential im Zuge der Digitalisierung in der medizinischen Forschung konsequent genutzt, sinken die Forschungsaufwände und die Entwicklungszeit wird deutlich reduziert. Neben der Entwicklungszeit ist das Scheitern von Wirkstoffen einer der größten Kostentreiber für neue Medikamente. So liegt die Ausfallrate bei der Entwicklung von Medikamenten etwa bei 95 Prozent, beginnend vom ersten Toxizitätstest bis zur Markteinführung (Schuhmacher et al. 2016). Das gilt gerade für die teuren Phasen II und III. Eine Modellrechnung von 2010 zeigt, dass die Erhöhung der Ausfallrate in der Phase III von 30 Prozent auf 40 Prozent eine Preissteigerung pro neuem Medikament von 16 Prozent zur Folge hat. Umgekehrt kann die Verringerung von Ausfallraten in den Phasen II von 66 Prozent auf 50 Prozent und in Phase III von 30 Prozent auf 20 Prozent den Preis pro neuem Medikament um fast 35 Prozent verringern (Paul et al. 2010). Die Ausfallraten können durch den MTF mit Hilfe der Digitalisierung deutlich reduziert werden, für eine steigende Forschungsproduktivität.

Neue Technologien und Verfahren im Zuge der Digitalisierung bieten Einsatzmöglichkeiten entlang der gesamten Wertschöpfungskette der forschenden Pharmaindustrie (siehe Abb. 9). Einen besonderen Wert leisten intelligente Analysetechniken bei der Entwicklung und Erforschung von neuen Wirkstoffen. Die rasanten Fortschritte in der Biotechnologie, insbesondere der Omics-Technologien oder von Hochdurchsatzscreenings, erzeugen eine für Menschen kaum mehr interpretierbare Flut an Daten. Aus diesen Daten lassen sich mit Hilfe künstlicher Intelligenz neue potentielle Wirkstoffe deutlich schneller und günstiger identifizieren. Gleichzeitig ergeben sich zahlreiche neue Herangehensweisen für die Entdeckung und Entwicklung neuer Medikamente, was insgesamt dazu führt, dass die Erfolgsrate steigt.

Der Zugewinn an Forschungsproduktivität durch MTF und Digitalisierung wird erzielt durch (1) eine effizientere Identifizierung und Validierung von Wirkstoffen und Targets, (2) mehr Patientenorientierung in der klinischen

Forschung und (3) bei der Behandlung der richtigen Patienten mit den richtigen Medikamenten während der klinischen Forschung.

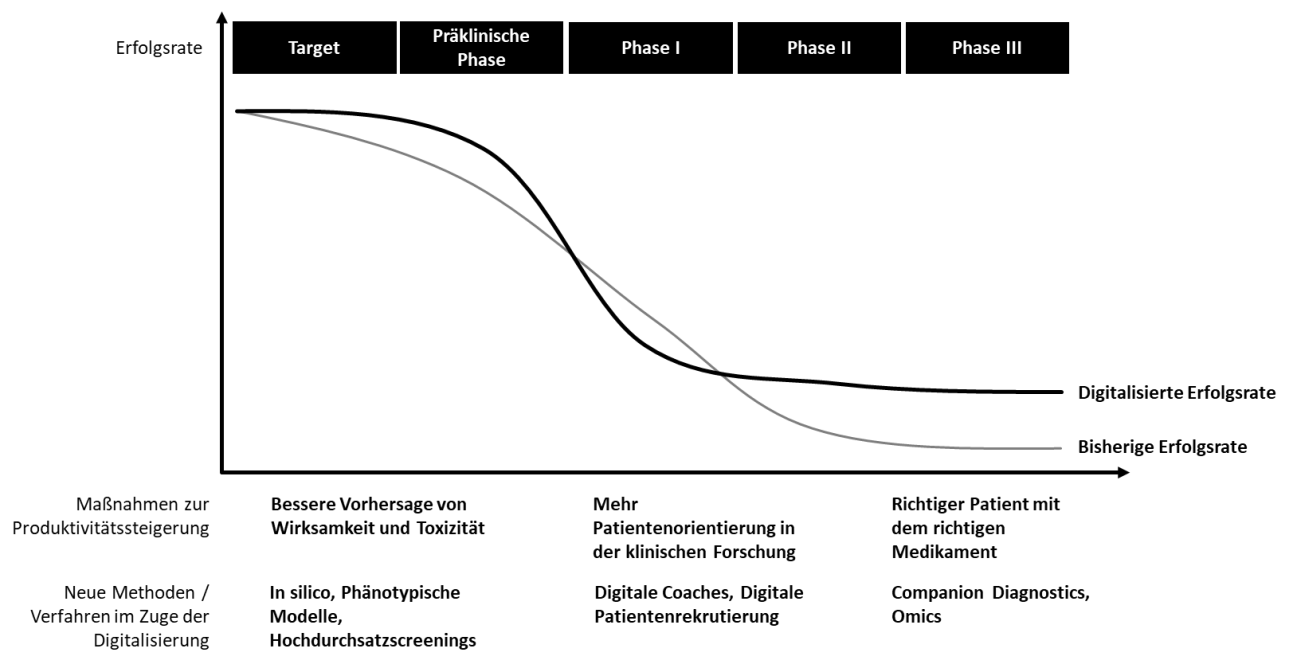


Abb. 9: Digitalisierung hilft, die Erfolgsrate der Forschung zu steigern, Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von Paul et al. (2010)

4.1 Effiziente Identifikation und Validierung von Wirkstoffen

Eine effizientere Identifizierung und Validierung von Wirkstoffen und molekularen Angriffspunkten sowie eine präzisere und frühere Prädiktion von Wirksamkeit und unerwünschten Nebenwirkungen zu Beginn der Forschung erhöhen die Erfolgsrate für Medikamente in der späten klinischen Phase. Bei der Entwicklung neuer Medikamente helfen computergestützte Methoden den Forschern dabei, große Datenbanken nach Wirkstoffen zu durchsuchen, die einen potentiellen biologischen Effekt auf ein Zielmolekül haben. Darüber hinaus treffen immer leistungsfähigere Computer mit Hilfe intelligenter Algorithmen Vorhersagen darüber, wie ein Wirkstoff verändert werden muss, um eine größere Bindungsneigung zu entfalten (Affinität) oder geringere Nebenwirkungen zu entwickeln (Toxizität). Solche in silico Methoden identifizieren diejenigen Wirkstoffe schneller und günstiger, welche die höchste Erfolgswahrscheinlichkeit haben. Eine Konzentration der Ressourcen auf diese Wirkstoffe erspart zusätzliche Suchkosten und verringert die nachgelagerten Aufwände in der klinischen Forschung.

Aber nicht nur in diesem traditionellen Forschungs- und Entwicklungspfad können künstliche Intelligenz und in silico Methoden eingesetzt werden. Durch den immer günstigeren Einsatz von Omics-Technologien, wie Genomics, Transkriptomics oder Proteomics werden immer größere Datensätze geschaffen, die es erlauben, den umgekehrten Weg zu gehen. In dem Forscher Omicsdaten von Menschen mit bestimmten Krankheitsbildern untersuchen, lassen sich Muster, wie spezielle Genvarianten oder die Besiedelung mit bestimmten Keimen feststellen. Aus solchen Assoziationen können wiederum Hypothesen zu Pathogenese und -physiologie von Erkrankungen hergeleitet werden.

Die Omics-Technologien helfen den Forschern, ein besseres Verständnis der Erkrankung zu entwickeln, um den Kausalzusammenhang zwischen Ursache und Wirkung besser zu verstehen. Mit dem verbesserten Verständnis der Wirkungszusammenhänge können wirksame Angriffspunkte für eine Therapie identifiziert werden. Solche Ansätze lassen sich auch für das Screening von neuen Wirkstoffen verwenden. Forscher schaffen mit Hilfe von neuen zell- und molekularbiologischen Methoden Modellsysteme, die präziser das pathologische Geschehen im Menschen abbilden (wie Organs-on-chips, siehe Esch et al. 2015 oder CRISPR-Cas Modelle, siehe Fellmann et al. 2017). Zeigen die Stoffe in solchen Testsystemen Wirkung, können daraus Rückschlüsse auf den

Wirkmechanismus geschlossen werden. Solche Phänotyp-basierten Ansätze haben in der Vergangenheit schon zu der Entwicklung von Blockbustern geführt. Moderne zell- und molekularbiologische Methoden, unterstützt durch in silico Modelle und intelligente Analysesysteme können diesen Entwicklungspfad weiter verbessern.

Die Herausforderung für die forschende Pharmaindustrie liegt darin, die Fülle an neuen Methoden so miteinander zu verbinden, dass daraus Produktivitätsgewinne resultieren. Besonderer Fokus sollte dabei auf der prädiktiven Validität von Modellen liegen. Prädiktive Validität bedeutet, dass ein Modell möglichst präzise die biologischen Vorgänge im Menschen widerspiegelt. Bessere prädiktive Modelle führen zu einer schnelleren Entscheidungsfindung, welche Wirkstoffe eine hohe Chance haben, in klinischen Studien zu bestehen. Der eigentliche Gewinn der neuen Methoden besteht mit Blick auf die Produktivität vor allem darin, schneller Kandidaten mit einer hohen Erfolgswahrscheinlichkeit zu identifizieren. Der Produktivitätsfortschritt ergibt sich auf dreierlei Weise: Zeitersparnis, effizientere Ressourcenallokation und geringere Ausfallraten.

4.2 Mehr Patientenorientierung in der klinischen Forschung

Die Produktivitätsgewinne der präklinischen Phase können in der klinischen Phase weitergetragen werden. Auch hier kann die Digitalisierung einen wertvollen Beitrag zur erfolgreichen Markteinführung und damit zu Produktivitätssteigerung leisten.

Die Fortschritte lassen sich laut einer Studie von Deloitte in drei Kategorien einteilen: mehr Patientenorientierung, innovative (Mess-) Methoden, die unter dem Begriff Real World Evidence zusammengefasst werden können, sowie eine Prozessoptimierung bei der Durchführung und Organisation der klinischen Studien (Anderson et al. 2018). Durch Verbesserung in allen drei Kategorien lassen sich Kosten sparen, die Entwicklung beschleunigen und der Zusatznutzen von neuen Medikamenten vor allem auch im Hinblick auf die Lebensqualität besser nachweisen.

Dabei lohnt sich insbesondere eine Investition in mehr Patientenorientierung, wie Berechnungen von patientenzentrierten Initiativen im klinischen Forschungsprozess zeigen. So haben Levitan und Kollegen anhand eines robusten Modells berechnet, dass sich ein Investment von 100.000 Dollar bis zu 500-fach auszahlen kann (Levitan et al. 2018). Dieser Wert ist äquivalent zu einer um 2 ½ Jahre schnelleren Markteinführung mit entsprechend geringeren Forschungskosten und einer um den gleichen Zeitraum verlängerten Umsatzzeit unter Patentschutz, was unter sonst gleichen Bedingungen erhebliche Preissenkungen ermöglicht.

Die bessere Patientenorientierung wird über „Patient-engagement“-Initiativen erreicht. Die Initiativen zielen darauf ab, Änderungen am Studienprotokoll zu vermeiden, die Patientenrekrutierung zu beschleunigen, die Ausstiegsrate von Patienten zu verringern und die Adhärenz, also das mit dem Behandler abgestimmte Verhalten bei Interventionen im Studienverlauf zu erhöhen.

So ist zum Beispiel die Rekrutierung passender Probanden in vielen Studien ein aufwendiger, teurer und langwieriger Prozess. Allein die Rekrutierung eines Patienten in der Phase II kostete im Jahr 2014 durchschnittlich 19.000 €, in der Phase III sogar 26.000 € (Alsumidaie 2017). 39 Prozent der Studienzentren rekrutieren nicht die geplante Anzahl an Patienten und 11 Prozent der Zentren erreichen sogar gar keine Patienten. Die Zeit, die zur Rekrutierung von ausreichend Patienten tatsächlich benötigt wird, verdoppelt sich dadurch und damit verlängert sich natürlich auch die Studien- und Entwicklungszeit eines Medikamentes (Lamberti et al. 2012).

Solche Ineffizienzen lassen sich durch neue digitale Kommunikationswege reduzieren. So haben sich zum Beispiel das Hamburger Unternehmen Mondosano und das amerikanische Unternehmen Antidote auf das Rekrutieren von Probanden für klinische Studien spezialisiert. Beide Unternehmen drehen die bisher gängige Logik der Patientenrekrutierung um. Patienten melden sich im Internet an. Über einen intelligenten Algorithmus werden passende Studien identifiziert und der Patient an das Studienzentrum vermittelt. Ist keine passende Studie verfügbar, wird das Profil gespeichert und künftig mit jeweils neuen Studien abgeglichen. Darüber hinaus werden die Patienten mit Informationen zu ihrer Erkrankung versorgt und Möglichkeiten zur Selbsthilfe aufgezeigt. Beide Unternehmen bedienen sich für den Patientenkontakt auch sozialer Medien und schaffen so eine höhere Sichtbarkeit für die klinischen Studien. Ein weiterer Vorteil dieser Vorgehensweise liegt in der aktiveren Mitwirkung der Patienten. Patienten, die sich aktiv dazu entscheiden, nach einer Teilnahme an einer klinischen

Studie zu suchen, übernehmen wahrscheinlich auch eine aktivere Rolle in ihrer Therapie. Dadurch verringert sich die Abbruchquote, während die Adhärenz steigt.

Gerade eine hohe Adhärenz ist essentiell für den Nachweis eines zusätzlichen Nutzens gegenüber einer Placebo-Behandlung oder einer Vergleichstherapie sowie das Aufdecken von kritischen Nebenwirkungen. Aktuell sinkt die Adhärenz in Studien nach 150 Tagen durchschnittlich um fast 40 Prozent (Alsumidaie, 2017). Studienteilnehmer nehmen Tabletten unregelmäßig, doppelt oder gar nicht, und beeinflussen dadurch die statistische Aussagekraft der Studienergebnisse. Wegen der geringen Adhärenz müssen für eine Studie mehr Probanden rekrutiert werden, als eigentlich nötig. Dabei ist zu berücksichtigen, dass eine verringerte Adhärenz die Anzahl der zusätzlich benötigten Probanden nicht linear beeinflusst, sondern exponentiell. So hat eine um 20 bis 30 Prozent niedrigere Adhärenz zur Folge, dass etwa 50 Prozent mehr Probanden rekrutiert werden müssen. Liegt die Adhärenz dagegen bei 50 Prozent müssen bereits 200 Prozent mehr Patienten rekrutiert werden, um die gleiche statistische Aussagekraft beizubehalten. Das Rekrutieren der zusätzlichen Patienten benötigt wiederum Zeit und verursacht Mehrkosten. Bereits bei einer Verbesserung der Adhärenz von 60 Prozent auf 61 Prozent können in einer Phase III Studie über 300.000 € Kosten eingespart werden (Alsumidaie 2017).

Sowohl die effizientere Identifikation und Validierung von Wirkstoffen und Targets als auch eine verbesserte Patientenorientierung ermöglichen große Produktivitätsfortschritte bei der Entwicklung neuer Medikamente, wenn die neuen Möglichkeiten im Zuge der Digitalisierung genutzt werden. Mit Blick auf den Nachweis eines zusätzlichen Nutzens kommt es gerade in den Phasen II und III darauf an, die richtigen Patienten mit den richtigen Medikamenten zu behandeln.

4.3 Die richtigen Patienten mit den richtigen Medikamenten behandeln

Neue Medikamente haben in den meisten Fällen nicht für alle Patienten einen gleich großen Nutzen. Die 10 umsatzstärksten Arzneimittel in den USA erzielen nur bei jedem 4. bis 25. Patienten den gewünschten Behandlungserfolg (Schork 2015). Das heißt, für jeden Patienten mit dem gewünschten Behandlungserfolg werden zwischen 3 und 24 Patienten mit einem Medikament behandelt, welches bei ihnen nicht wirkt, trotzdem Nebenwirkungen hervorrufen kann und Kosten verursacht.

Als Reaktion auf diese ineffizienten Behandlungsmethoden haben Forscher in den letzten Jahrzehnten die Konzepte der stratifizierten Medizin und der Präzisionsmedizin entwickelt. Beiden gemeinsam ist das Ziel, die Wirksamkeit eines Medikamentes oder einer Therapie für definierte Patientengruppen anhand bestimmter Merkmale vorherzusagen. So kann genau den Patienten geholfen werden, die tatsächlich profitieren. Allen anderen Patienten bleiben unnötige Behandlungen und Nebenwirkungen erspart. Am Ende soll der richtige Patient mit dem richtigen Medikament zur richtigen Zeit behandelt werden, um den Nutzen zu maximieren. Einen vorläufigen Höhepunkt in der politischen Unterstützung hat diese Entwicklung mit dem Start der „Precision Medicine Initiative“ durch Präsident Barak Obama erreicht (Obama White House 2015).

Die großen Fortschritte in der molekularen Diagnostik und der Pharmakogenomik erlauben immer präzisere Vorhersagen zu bestimmten genetischen Varianten oder Mutationen. Diese biologischen Effektmodifikatoren beeinflussen, welche Patienten von einem Medikament profitieren und welche möglicherweise stärker von Nebenwirkungen betroffen sind. Die Anwendung dieser diagnostischen Methoden in Forschung und der klinischen Praxis hat zur Entdeckung einer Vielzahl von Biomarkern geführt, die den Weg zu einer Präzisionsmedizin möglich machen.

In Abbildung 10 sind diese Entwicklungen hierarchisch zueinander aufgeführt, um den Zusammenhang aufzuzeigen. Die Weiterentwicklung der Präzisionsmedizin wird vor allem durch die Digitalisierung beschleunigt. Die Digitalisierung ermöglicht es, mit Hilfe von Big Data und künstlicher Intelligenz, die immer größere Komplexität der Daten beherrschbar zu machen.

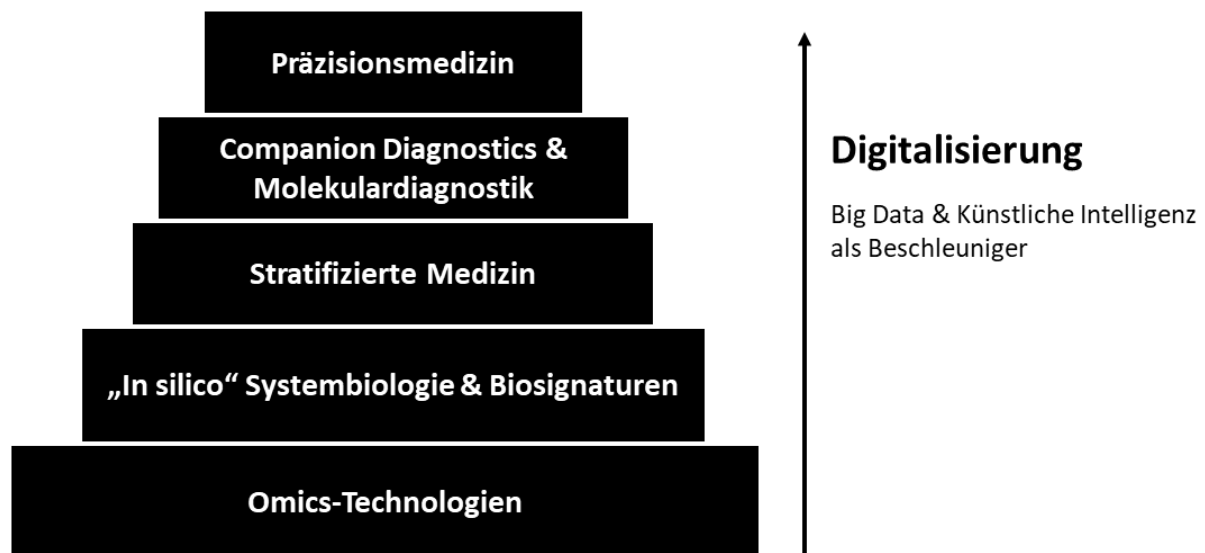


Abb. 10: Neue Forschungsmethoden und Digitalisierung, Quelle: Eigene Darstellung (2018)

Gleichzeitig sinken die Kosten für die neuen Verfahren zum Teil deutlich. So sind die Kosten der DNA Sequenzierung je Genom laut Nationalem Genomforschungsinstitut von 100 Millionen Dollar in 2001 auf 1.000 Dollar in 2017 gefallen (Wetterstrand 2018). Die kostengünstigere Verfügbarkeit von Omics-Technologien und die bessere Interpretierbarkeit der resultierenden Daten öffnen den Weg hin zur Systembiologie. Die Systembiologie nutzt sowohl experimentelle Daten als auch Computersimulationen, um die Komplexität und Variabilität der menschlichen Biologie bei der Entstehung und dem Verlauf von Krankheiten einzubeziehen. Dieser systematische Ansatz erlaubt es, nicht nur nach einfachen Biomarkern zu suchen. Stattdessen werden komplexe Biomarker-Signaturen entschlüsselt, die noch präzisere Prädiktionen über klinische Wirksamkeit erlauben. Werden diese Erkenntnisse konsequent in Forschung und Klinik eingesetzt, können Patientencluster besser identifiziert und gezielter behandelt werden.

So hat eine Forschungsgruppe des Max-Planck-Instituts ein spezifisches Muster an Proteinen und Metaboliten von Mäusen abgeleitet, das eine Vorhersage über die Wirksamkeit von Paroxetin erlaubt. Die Wissenschaftler konnten anschließend zeigen, dass sich diese Signatur auch in Blutproben von Patienten mit Depression findet. Sie waren damit in der Lage, schon vor Behandlungsbeginn mit einer hohen Spezifität vorherzusagen, welche Patienten positiv auf die Behandlung reagieren werden und welche nicht. Dies zeigt sich heute erst nach einer durchgängigen Behandlung von 4-6 Wochen, nach der nur etwa ein Drittel der Patienten positiv auf die Behandlung anspricht (Max-Planck-Institut für Psychiatrie 2017; Park et al. 2017).

Gemeinsam mit weiteren Parametern wie Alter, Geschlecht oder klinische Einteilung in Krankheitsstadien ergibt sich aus diesen Entwicklungen die Grundlage für eine stratifizierte evidenzbasierte Medizin, die für bestimmte Subgruppen die nützlichste Therapie bestimmt. Die Kombination der stratifizierten Medizin mit abgesicherten diagnostischen Tests führt dann zu einer Präzisionsmedizin, welche die jeweils beste Behandlungsmöglichkeit abgesichert zur Verfügung stellt. Die diagnostischen Tests ermöglichen es, bei Patienten mit demselben Krankheitsbild zu differenzieren, wer von einer Therapie mit einem gegebenen Medikament profitiert. Heute sind bereits 51 Wirkstoffe zugelassen. Davon ist ein Test bei 46 Wirkstoffen verpflichtend und bei 5 Wirkstoffen wird ein Test empfohlen (VfA 2018a). Solche diagnostischen Tests, die begleitend zur Therapie durchgeführt werden oder a priori zur Entscheidungsfindung in der Therapie dienen, werden Companion Diagnostics (CDx) genannt.

CDx können schon während der klinischen Forschung parallel zum Medikament entwickelt werden, was die zuverlässige Vorhersage über die Wirksamkeit in einem Patienten erlaubt und die Aussagekraft der klinischen Studien hinsichtlich des Nutzens erhöht. In einer so vorselektierten Studienpopulation ist der mittlere statistische Effekt einer Behandlung sehr viel stärker ausgeprägt, als in einer gemischten Population mit Patienten, bei denen das Medikament nicht wirkt. So kann der Zusatznutzen schneller und mit weniger Patienten, also zu deutlich geringeren Kosten, nachgewiesen werden. Das zeigen Ergebnisse für den Wirkstoff Pembrolizumab bei der

Indikation des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms, der um ein CDx Verfahren ergänzt wurde. So lag die Response Rate ohne das CDx Verfahren bei 19,4 Prozent. Unter Einbezug des Biomarkers konnte die Response Rate auf 45,2 Prozent gesteigert werden. Das progressionsfreie Überleben der Patienten verlängerte sich von zuvor 3,7 auf 6,7 Monate (Median) (Roach et al. 2016).

Die Weiterentwicklung von Biomarkern hin zu Biomarker-Signaturen, wie sie zum Beispiel vom Berliner Unternehmen OakLabs betrieben werden, ermöglicht eine noch präzisere Vorhersage. Eine von OakLabs entwickelte Biomarker-Signatur steigerte die Response Rate sogar auf 95 Prozent. Die höhere Response Rate ermöglicht in der klinischen Studie eine Zeiteinsparung von 15 Monaten, was mit einer Kostensenkung in Höhe von 3,8 Millionen USD einhergeht. Der große Vorteil liegt in dem schnelleren Marktzugang und dem damit verbundenen erhöhten Umsatzpotential unter Patentlaufzeit in Höhe von 1 Milliarde USD. Zusammengenommen können die Innovationen und Entwicklungen hin zu einer präziseren Medizin neue Medikamente hervorbringen, die kostengünstiger sind und für den individuellen Patienten mehr Nutzen bringen.

4.4 Die Evolution der medizinischen Evidenz durch die Präzisionsmedizin

Die Präzisionsmedizin führt zu einer biologisch genaueren Einteilung von Patienten in verschiedene Subgruppen. Die stärkere Einteilung in Subgruppen findet nicht nur bei der Forschung und Entwicklung neuer Medikamente statt. Sie wird auch verstärkt bei der Nutzenbewertung vorangetrieben, um besser zu bewerten, welcher Zusatznutzen für welche Patientengruppen in welchem Ausmaß belegbar ist. So hat eine für Subgruppen separate Bewertung in den bisherigen Verfahren der frühen Nutzenbewertung in etwa jedem zweiten Fall stattgefunden (Rasch and Dintsios 2015). Auch die Anzahl der Gruppen nahm seit Einführung des AMNOG zu. Während 2012 noch durchschnittlich 1,6 Gruppen pro Verfahren gebildet wurden, waren es im Jahr 2015 2,6 Gruppen pro Verfahren (Greiner 2017, S. 51). Insofern kann bereits von einer stratifizierten Nutzenbewertung gesprochen werden, die in Teilen auch der Logik der stratifizierten Medizin folgt.

Die Bildung der Subgruppen wird in der Regel durch das Anwendungsgebiet eines Medikamentes und der entsprechenden Vergleichstherapien ermittelt. Eine durch neue Methoden und Verfahren mögliche Effektmodifikation, wie oben beschrieben, wird dagegen selten bei der Subgruppenbildung berücksichtigt.

Hierin liegt für pharmazeutische Hersteller eine Chance. Therapien, die im Rahmen der Präzisionsmedizin entwickelt werden, zielen konsequenterweise immer auf Subgruppen ab. Das heißt, der Hersteller hat an dieser Stelle die Möglichkeit, die Definition der Subgruppen und der Anwendungsgebiete durch Kenntnisse über die Effektmodifikationen mit zu prägen. Umso mehr, wenn im Rahmen der Entwicklung des Medikamentes eine entsprechende CDx mit zugelassen wurde. Resultierend aus diesem Verfahren entstehen zwar kleinere Zielpopulationen, jedoch deuten die Daten aus der frühen Nutzenbewertung schon heute darauf hin, dass kleinere Populationen häufiger einen Zusatznutzen zugesprochen bekommen (Greiner 2017, S. 50). Für eine ausreichende Planungssicherheit und Risikobewertung der Investitionen für die Erstattung bedeutet der Trend zu immer kleineren Subgruppen, dass sowohl die Diskussion um subgruppenspezifische Opt-Out-Möglichkeiten als auch die Problematik der Mischpreise aufgelöst werden muss.

Dabei ist die Erstattung nur ein Beispiel, dass die Regulatoren mit der fortschreitenden Entwicklung der Präzisionsmedizin vor neuen Herausforderungen hinsichtlich der Anpassung der Rahmenbedingungen stehen. Die fortschreitende Entwicklung der Präzisionsmedizin stellt den aktuellen Goldstandard der Evidenzgenerierung, die randomisiert kontrollierten Studien, auf die Probe. Dies haben auch Hans-Georg Eichler (Senior Medical Officer der EMA) und Jonathan P. Jarow (Chief Medical Officer für Device Evaluation der FDA) in einem Kommentar bei Nature Drug Discovery beschrieben (Breckenridge et al. 2016). Ein Grundproblem ist, dass die generierte Evidenz, die für eine Vorhersage über den Nutzen eines Medikaments erhoben wird, auf statistischen Ergebnissen beruht, die für eine heterogene Population erhoben wurden. Das bedeutet, dass mit diesem empirischen Ansatz lediglich eine Wahrscheinlichkeit für einen Behandlungserfolg ermittelt werden kann. Es besteht also keinerlei Garantie über eine Verbesserung des Outcomes.

Im Gegensatz dazu findet die klinische Entscheidungsfindung auf Individualebene statt. Je besser und genauer der medizinische Fortschritt ein Verständnis der interindividuellen Variabilität erlaubt, desto mehr wird eine klinische Entscheidungsfindung, die durch einen statistischen Durchschnittswert informiert wird, in Frage gestellt. Ein

Prozess, wie er sich auch in der Beziehung der empirischen Evidenz zur Erfahrungsmedizin entwickelt hat. Die empirische Medizin hat die medizinische Praxis, nach der Ärzte nur auf Grund der eigenen Erfahrungswerte oder der ihrer Professoren und Mentoren diagnostiziert und behandelt haben, in weiten Teilen ersetzt. Analog lässt sich das Verhältnis der Präzisionsmedizin zur empirischen Medizin betrachten. Die Präzisionsmedizin versucht immer genauer die biologische Kausalität und Variabilität der Wirkung für Patientengruppen und nachfolgend auch für den individuellen Patienten nachzuvollziehen und vorherzusagen. Diese sich fortlaufend entwickelnden Beziehungen sind in Abbildung 11 dargestellt (Christensen et al. 2017, S. 380).

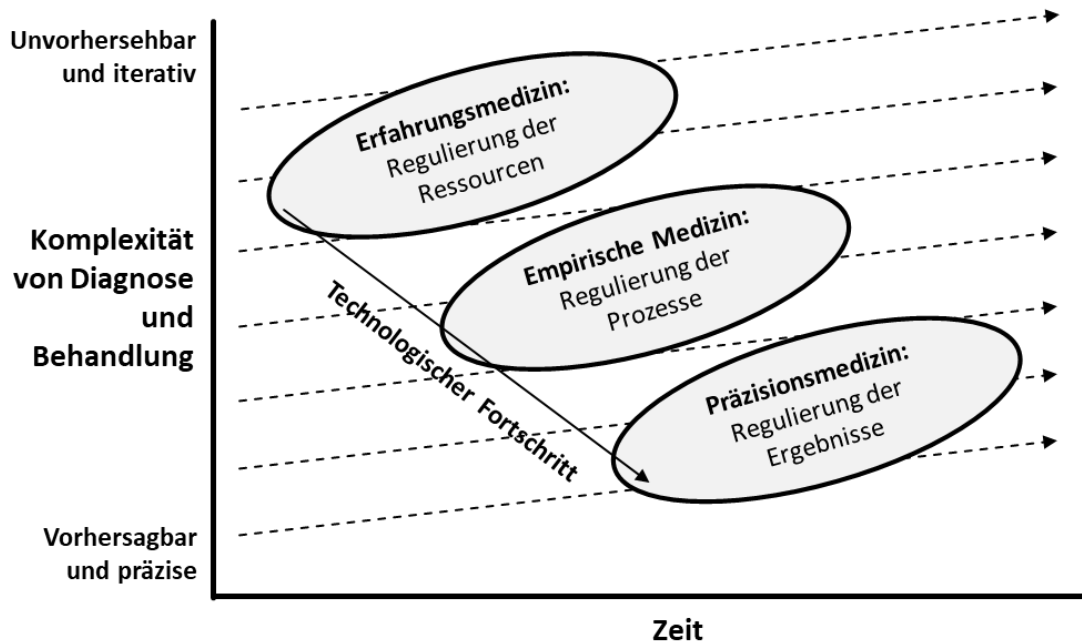


Abb. 11: Technologischer Fortschritt erfordert regulatorische Anpassung an neue klinische Praxis, Quelle: Darstellung nach Christensen et al. (2017)

Mit den immer kleineren Populationen funktionieren die bisher gängigen Bewertungsmethoden der Evidenzbasierten-Medizin mit dem bisherigen Goldstandard randomisierter Kontrollstudien nicht mehr. RCTs sind auf Grund ihrer Resistenz gegenüber systematischen Verzerrungen und der daraus folgenden internen Validität, besonders geeignet die (statistische) Effektivität von Interventionen zu ermitteln. Sie werden deswegen auch auf absehbare Zeit der Goldstandard für populationsbezogene Interventionen bleiben. Doch verlangen diese Studien relativ große Testpopulationen für eine ausreichende statistische Aussagekraft. Denn sie basieren nicht auf einer biologischen Kausalität, sondern erlauben im besten Fall einen Rückschluss über die statistische Kausalität eines Effektes und der angewandten Intervention. Dies ist sinnvoll und notwendig, wenn über die molekularbiologischen Ursachen und Wirkungen wenig bekannt ist. Und hier zeigt sich das Problem der klassischen randomisierten Kontrollstudien. Denn je genauer der Mechanismus einer Erkrankung beschrieben werden kann, desto schwieriger wird es, Patienten zu finden, die genau dieselben Voraussetzungen erfüllen. Daraus folgt, dass für die bisherigen randomisierten Kontrollstudien zwangsläufig eigentlich unterschiedliche Probanden in ein „Muster“ gezwängt werden. Dies funktioniert, solange noch genug Ähnlichkeiten bestehen, um eine scheinbare Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Dennoch muss festgehalten werden, dass randomisiert kontrollierte Studien aufgrund ihrer inhärenten Ausrichtung auf relativ große Zahlen an vergleichbaren Probanden den Nutzen der Präzisionsmedizin gegebenenfalls nicht optimal abbilden. Ein ähnliches Problem ließ sich auch schon bei der Bewertung von Interventionen von sehr seltenen Erkrankungen feststellen. Dies macht eine Überprüfung der bisherigen Verfahren zur Nutzenbewertung von Medikamenten, die einen präzisionsmedizinischen Ansatz verfolgen, notwendig. Vor diesem Hintergrund wird auch die klassische Evidenzhierarchie kritisch reflektiert (Tonelli and Shirts 2017).

Die Präzisionsmedizin sollte nicht als Gegenentwurf der Evidenzbasierten Medizin (EbM) verstanden werden, sondern als Weiterentwicklung. Es ist für Regulatoren, Wissenschaftler und Industrie daher wichtig, in einen Dialog zu treten und sich auf gemeinsame Standards zu einigen, die den Nutzen der Präzisionsmedizin adäquat

abbilden können. Dabei ist dies als eine Entwicklung hin zu einer noch stärker evidenzbasierten Medizin zu sehen, die in ihrer Definition die Präzisionsmedizin bereits verinnerlicht hat:

„Evidenzbasierte Medizin ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der EbM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestverfügbaren externen Evidenz aus systematischer Forschung.“ (Sackett et al. 1996)

Insofern stellt die Präzisionsmedizin eine Weiterentwicklung der EbM dar, die den Patienten noch weiter in den Mittelpunkt rückt. Wenn alle Beteiligten sich zu einer Weiterentwicklung der EbM bekennen, bedeutet das in der Konsequenz auch, neue Wege für eine adäquate Nutzenbewertung neuer Therapien und Arzneimittel zu gehen. Am Ende muss es darum gehen, für den einzelnen Patienten den maximalen Wert zu schaffen und dabei die Solidargemeinschaft möglichst effizient von Kosten zu entlasten. Der medizinisch-technische Fortschritt im Zuge der Digitalisierung macht genau das möglich.

5 Erste internationale Reaktionen von Regulatoren

Die rasante medizinische Entwicklung stellt die Regulatoren weltweit immer wieder vor neue Herausforderungen, um das regulatorische Dilemma sinnvoll aufzulösen. Inzwischen gibt es eine globale Diskussion über passende Rahmenbedingungen, die von der internationalen Forschungsgemeinschaft getrieben wird und sich vor allem mit der Frage befasst, wie die Wirksamkeit und Effizienz der neuen Behandlungsansätze sinnvoll gemessen werden kann. Es existieren zahlreiche neue Studiendesigns und Vorschläge zur Weiterentwicklung der Rahmenbedingungen, ohne dass sich bisher ein neuer Standard abzeichnet. Gerade für globale Hersteller stellt die aktuelle Situation eine große Herausforderung dar, da sich die Anforderungen zum Teil deutlich unterscheiden und es aufgrund der unsicheren Entwicklungsperspektive wenig Investitions- und Planungssicherheit gibt. Dabei kann gerade eine verlässliche Vereinbarung aller Beteiligten dazu führen, die Chancen im Zuge der Digitalisierung dafür zu nutzen, das bestehende Produktivitätspotential zu heben, damit der medizinisch-technische Fortschritt schnell und zu bezahlbaren Kosten bei den Patienten ankommt.

Der US-amerikanische Kongress hat der Food and Drug Administration (FDA) im Rahmen einer „Innovation Initiative“ ein Budget von 500 Mio. \$ zur Verfügung gestellt, deren Ziel es ist, die Institution auf den neuesten Stand der Forschung zu bringen sowie neue Bewertungsmethoden für modernes Studiendesign zu entwickeln (Gottlieb 2017). Auch auf europäischer Ebene gibt es erste Überlegungen zur Anpassung des Health Technology Assessment (HTA)-Verfahrens (EMA 2018). Mit dem Adaptive Pathways Programm hat die European Medicines Agency (EMA) auch ein erstes Pilotprojekt abgeschlossen, das eine schnellere Zulassung von Medikamenten für unterversorgte Indikationen ermöglicht. Die Zulassung erfolgt unter der Auflage, dass in definierten Patientengruppen iterativ Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit erhoben wird. In diesem Modell soll sogenannte Real World Evidence die Ergebnisse aus RCTs komplementieren (EMA 2016).

Für eine Nutzenbewertung von präzisionsmedizinischen Therapien stehen neue Studiendesigns wie Basket Trials, Umbrella Trials, adaptive Studiendesigns und N-of-1 Trails im Blickpunkt (Dugger et al. 2018). Auch die seit 2008 bestehende Innovative Medicines Initiative (IMI) forscht mit einem Milliarden Budget an neuen Therapien und sucht neue Wege diese schnell in den Markt und an den Patienten zu bringen. Teil der Initiative ist die Forschung an neuen Tools zur Erhebung von Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität von neuen Arzneimitteln und Medizinprodukten, bspw. in dem ADAPT-SMART Projekt das Ende 2017 abgeschlossen wurde (IMI 2017). Eine frühzeitige und konstruktive Diskussion über geeignete Evidenzgenerierung kann einen Zustand wie in der Antibiotikaforschung verhindern. Unter dem Druck der zunehmenden Antibiotikaresistenzen und einer trockenen Pipeline für neue Wirkstoffe werden die Richtlinien zunehmend aufgeweicht, sodass die Gesamtheit der Evidenz (totality of evidence) berücksichtigt werden soll (Sukkar 2013).

In Deutschland gibt es bisher keine erkennbaren strategisch und nachhaltig ausgerichteten Initiativen oder Überlegungen, die neuen Möglichkeiten der Forschung für eine höhere Forschungsproduktivität anzuerkennen und umzusetzen. Ohne eine Modernisierung der Bewertungsverfahren lohnt sich der Einsatz der neuen Technologien aber nicht. Vielmehr stellen sie dann weitere Kosten dar, die zusätzlich zu den bereits gestiegenen Kosten anfallen, aber bei der Nutzenbewertung keine Berücksichtigung finden.

Um die neuen Möglichkeiten für eine höhere Forschungsproduktivität zu nutzen, brauchen wir einen gemeinsamen Ansatz von Pharmaindustrie, Kostenträgern und Politik insbesondere dann, wenn sich nicht auf ein EU-weites HTA-Verfahren verständigt werden kann. Wenn wir den Anschluss nicht verlieren wollen, müssen wir darüber nachdenken, wie wir die neuen Möglichkeiten zum Wohle der Patienten nutzen können. Dafür muss die Pharmaindustrie die neuen Möglichkeiten stärker in der Forschung einsetzen. Das lohnt sich aber nur, wenn die Politik begleitend die Voraussetzungen schafft, dass die veränderten Forschungsaktivitäten auf wissenschaftlicher Basis auch anerkannt werden.

Kommt es hier nicht zu Änderungen, werden die Preise je zugelassenem Wirkstoff weiter steigen. Ist eine freie Preisbildung wegen eines unzureichenden Zusatznutzens nicht möglich, werden innovative Arzneimittel nicht auf den Markt kommen. Die möglichen Produktivitätsfortschritte versanden im System.

6 Schlussbetrachtung: Chancen der Digitalisierung für geringere Preise nutzen

Was ist der „richtige“ Preis für ein neues innovatives Arzneimittel? Kann es „faire“ Preise überhaupt geben? Die mit dem Arzneimittelmarktneuordnungs-Gesetz (AMNOG) 2011 eingeführte frühe Nutzenbewertung war ohne Zweifel ein richtiger, notwendiger und überfälliger Schritt. Vielfach geht unter, dass es ein maßgebliches Ziel des AMNOG war, Medikamente ohne Zusatznutzen preislich auf das Niveau von Generika abzusenken. Diskutiert und gestritten wird zwischen Krankenkassen und Pharmaindustrie weiterhin intensiv über die preisliche Gestaltung von nachweislich innovativen Arzneimitteln mit Zusatznutzen. Die Situation scheint trotz des Pharmadialoges festgefahren und beruht auch auf dem Missverständnis, die hohen Preisforderungen seien die Ursache des Konfliktes. Ein besseres Verständnis über die Hintergründe der steigenden Preise und den medizinischen Fortschritt im Zuge der Digitalisierung ermöglicht eine konstruktive Diskussion über die Anpassung der Rahmenbedingungen für die Entwicklung neuer Medikamente. Die gemeinsame Herausforderung ist dabei eine Steigerung der Forschungsproduktivität, die vor allem im Zuge der Digitalisierung erreicht werden kann.

Damit die möglichen Produktivitätsfortschritte nicht länger im System versanden, sollten die Beteiligten, also die Politik, der Gemeinsame Bundesausschuss, die forschende Pharmaindustrie und die Krankenkassen die nächsten Schritte gemeinsam vereinbaren und in diesem Zuge auch einen Beitrag zum Abbau der bestehenden Misstrauenskultur leisten. Je mehr Prozesssicherheit bei den Beteiligten besteht, desto besser können die möglichen Produktivitätsfortschritte auch angegangen und realisiert werden. Denn der Einsatz neuer Studiendesigns, Methoden und Verfahren führt nur dann zu einer höheren Forschungsproduktivität, wenn diese auch anerkannt werden. Dazu muss allen Beteiligten klar sein, welche das sind und welche nicht. Dabei könnte eine zweite Phase des Pharmadialogs unter diesen Akteuren hilfreich sein.

Vor dem Hintergrund des medizinischen Fortschritts im Zuge der Digitalisierung erscheinen für die gemeinsame Diskussion der nächsten Schritte insbesondere vier Themen geeignet:

- (1) gemeinsame Budget Impact Analysen zwischen Pharmaunternehmen und Krankenkassen,
- (2) eine Überprüfung der Bewertungsverfahren,
- (3) wertbasierte Preisbildung und
- (4) systematische Phase VI Studien und deren Veröffentlichung.

Pharmaunternehmen und Krankenkassen sollten bei neuen Wirkstoffen gemeinsame Budget Impact Analysen vornehmen, auf Basis einer gemeinsamen Subgruppenbildung und unter Anwendung der neuesten Verfahren. Die Methodik, die Datenlieferung inklusive der Datensicherheit und die Bereitstellung der Ergebnisse im Rahmen der frühen Nutzenbewertung und der Preisverhandlung könnten in einem gemeinsamen Leitfaden festgelegt werden.

Die Überprüfung der Bewertungsverfahren sollte von der Politik angestoßen werden. Ähnlich wie bei den Initiativen von EMA und FDA muss es darauf ankommen, diejenigen Studiendesigns und Bewertungsverfahren anzuerkennen, die eine schnellere und gezieltere Entwicklung neuer Medikamente mit zusätzlichem Nutzen erlauben. Dabei sind traditionelle Ansätze der evidenzbasierten Medizin um die neuen Möglichkeiten im Rahmen der Präzisionsmedizin zu ergänzen, soweit sie dem wissenschaftlichen Anspruch an die Evidenzbasierung gerecht

werden. Für die Überprüfung und Anpassung sollte den betroffenen Institutionen ein entsprechendes Budget zur Verfügung gestellt werden.

Die methodischen Fortschritte erlauben auch neue Verfahren bei der Preisbildung. So hat zum Beispiel das Institute for Clinical and Economic Review ein wertbasiertes Preismodell für neue Medikamente entwickelt. Solche wertbasierten Preismodelle können einen geeigneten Verhandlungsrahmen für die bisherigen Preisverhandlungen setzen, mit dem der GKV-SV oder einzelne Krankenkassen mit der Pharmaindustrie über angemessene Preise auf Basis der gemeinsamen Budget Impact Analysen verhandeln können. Solche wertbasierten Preismodelle ermöglichen eine Preisgestaltung über das auch rechtlich in Frage stehende Mischpreismodell hinaus auf einer abgesicherten, wissenschaftlichen Grundlage.

Systematische Phase VI Studien können als Weiterentwicklung der bestehenden Beauftragungsregelung des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Überprüfung der Nutzenbewertung geregelt werden, deren Ergebnisse genauso wie die frühe Nutzenbewertung in das neu zu entwickelnde Arztinformationssystem eingespielt werden können.

Diese vier Schritte können dazu beitragen, die derzeit festgefahrene Diskussion zwischen der forschenden Pharmaindustrie und den Krankenkassen aufzulösen. Voraussetzung dafür ist, dass sich alle Beteiligten darüber einig werden, die neuen Möglichkeiten im Zuge der Digitalisierung für eine höhere Forschungsproduktivität zu nutzen. Davon profitieren letztlich alle. Die Pharmaunternehmen profitieren von einer höheren Verzinsung ihrer Investitionen in neue Medikamente, die Krankenkassen von geringeren Preisen und die Ärzte und Patienten von besseren Medikamenten, die schneller in die Versorgung kommen. Durch eine Weiterentwicklung des AMNOG könnte Deutschland hier eine Vorreiterrolle einnehmen, statt der internationalen Entwicklung hinterherzulaufen. Das kann eine der Aufgaben für einen neuen Pharmadialog sein.

Literatur

- Alsumidaie M. (2017) Non-Adherence: A Direct Influence on Clinical Trial Duration and Cost, available at: <http://www.appliedclinicaltrials.com/non-adherence-direct-influence-clinical-trial-duration-and-cost>, accessed on: 27.04.2018.
- Anderson D., Fox J., Elsner N. (2018) Digital R&D. Transforming the future of clinical development, available at: <https://www2.deloitte.com/insights/us/en/industry/life-sciences/digital-research-and-development-clinical-strategy.html>, accessed on: 24.05.2018.
- BMG (2016) Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG), Bundesministerium für Gesundheit (BMG, Hrsg.), online im Internet, URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/a/arzneimittelmarktneuordnungsgesetz-amnog/?L=0>, Abrufdatum: 24.05.2018.
- Breckenridge A., Eichler H.-G., Jarow J. P. (2016) Precision medicine and the changing role of regulatory agencies, in: *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 15, No. 12, pp. 805–806.
- BMG (2017), KJ 1-Statistik - Einnahmen und Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung. gesetzliche Krankenversicherung: endgültige Rechnungsergebnisse, Bundesministerium für Gesundheit (BMG, Hrsg.), online im Internet, URL: http://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg_isgbe5.prc_show_dokument?p_aid=58289339&p_uid=gast&sprache=D&p_lfd_nr=1&p_dokumente=1, Abrufdatum: 28.05.2018.
- Cassel D., Ulrich V. (2017) AMNOG-Daten 2017: Funktionsweise und Ergebnisse der Preisregulierung für neue Arzneimittel in Deutschland, AMNOG-Daten, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI).
- Christensen C. M., Grossman J. H., Hwang J. (2017) The innovator's prescription: A disruptive solution for health care, *Business classics*, McGraw-Hill Education Publishing, New York.
- DiMasi J. A., Grabowski H. G., Hansen R. W. (2016) Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs, in: *Journal of health economics*, Vol. 47, pp. 20-33.
- Donoghoe N., Duane J., Kim J., Xu G. (2017) Pulling away from the pack in drug launches, in: *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 16, No. 11, pp. 749-750.
- Dugger S. A., Platt A., Goldstein D. B. (2018) Drug development in the era of precision medicine, *Nature reviews*. in: *Drug discovery*, Vol. 17, No. 3, pp. 183-196.
- Ecker C., Ecker T. (2016) AMNOG-Preisverhandlungen für Orphan Drugs. Welchen Einfluss hat der Zusatznutzen auf die Höhe des Erstattungsbetrages?, online im Internet, URL: <https://www.ecker-ecker.de/pdf/20160314-Preisverhandlg-Orphan-Drugs-DGGOe.pdf>, Abrufdatum: 24.05.2018.
- Esch E. W., Bahinski A., Huh D. (2015) Organs-on-chips at the frontiers of drug discovery, in: *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 14, No. 4, pp. 248-260.
- EMA (2018) Research and development - Innovation in medicines, European Medicines Agency (EMA, Ed.), available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000334.jsp&mid=WC0b01ac05800ba1d9, accessed on: 30.05.2018.
- EMA (2016) Final report on the adaptive pathways pilot, European Medicines Agency (EMA, Ed.), available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/08/WC500211526.pdf, accessed on: 31.05.2018.
- Fellmann C., Gowen B. G., Lin P.-C., Doudna J. A., Corn J. E. (2017) Cornerstones of CRISPR–Cas in drug discovery and therapy, in: *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 16, No. 2, p. 89.
- GKV-Spitzenverband (2017) Positionspapier des GKV-Spitzenverbandes für die 19. Legislaturperiode 2017–2021. Spitzenverband der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Spitzenverband, Hrsg.), Berlin
- Gottlieb S. (2017) How FDA Plans to Help Consumers Capitalize on Advances in Science, US Food and Drug Administration FDA, Ed.), available at: <https://blogs.fda.gov/fdavoices/index.php/tag/fda-innovation-initiative/>, accessed on: 30.05.2018.
- Greiner W. (2017) AMNOG-Report 2017: Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland. Schwerpunkt: Mischpreise, Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung, Band 17, medhochzwei Verlag, Heidelberg.

- Herper M. (2015) Pfizer's CEO Faces The Drug Pricing Firestorm, Forbes (Ed.), available at: <https://www.forbes.com/sites/matthewherper/2015/10/13/why-viagra-keeps-going-up-pfizers-ceo-on-the-drug-pricing-controversy/#20e8a85f66af>, accessed on: 24.05.2018.
- IMI (2018) ADAPT-SMART. Accelerated development of appropriate patient therapies: a sustainable, multi-stakeholder approach from research to treatment-outcomes, Innovative Medicines Initiative (IMI, Ed.), available at: <https://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/adapt-smart> (accessed on: 30.05.2018).
- IQVIA (2018) Entwicklungen und Trends in der Arzneimittelversorgung 2017, IQVIA (Hrsg), online im Internet, URL: https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/cese/germany/medieninformationen/iqvia-arzneimittelversorgung-2017-pm-iqvia-022018.pdf?_=1527166160872, Abrufdatum: 24.05.2018).
- Lamberti M. J., Mathias A., Myles J. E., Howe D., Getz K. (2012) Evaluating the Impact of Patient Recruitment and Retention Practices, in: Drug Information Journal, Vol. 46, No. 5, pp. 573-580.
- Leviton B., Getz K., Eisenstein E. L., Goldberg M., Harker M., Hesterlee S., Patrick-Lake B., Roberts J. N., DiMasi J. (2018) Assessing the Financial Value of Patient Engagement, in: Therapeutic Innovation & Regulatory Science, Vol. 52, No. 2, pp. 220-229.
- Max-Planck-Institut für Psychiatrie (2017) Bessere Vorhersage für Wirksamkeit von Antidepressivum, Max-Planck-Institut für Psychiatrie (Hrsg.), online im Internet, URL: <http://www.psych.mpg.de/2281405/pm1589-vorhersage-antidepressiva-wirkung>, Abrufdatum: 16.05.2018.
- McCrorry F.V., Gerstberger P. G. (1992) The New Math of Performance Measurement, in: Journal of Business Strategy, Vol. 13, No. 2, pp. 33-38.
- Obama White House (2015) The Precision Medicine Initiative, Obama White House (Ed.), available at: <https://obamawhitehouse.archives.gov/node/333101>, accessed on: 24.05.2018.
- Park D. I., Dournes C., Sillaber I., Ising M., Asara J. M., Webhofer C., Filiou M. D., Müller M. B., Turck C. W. (2017) Delineation of molecular pathway activities of the chronic antidepressant treatment response suggests important roles for glutamatergic and ubiquitin-proteasome systems, in: Translational psychiatry, Vol. 7, No. 4, p. e1078.
- Paul S. M., Mytelka D. S., Dunwiddie C. T., Persinger C. C., Munos B. H., Lindborg S. R., Schacht A. L. (2010) How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge, Nature reviews. in: Drug discovery, Vol. 9, No. 3, pp. 203-214.
- Rasch A., Dintios C.-M. (2015) Subgruppen in der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln: eine methodische Bestandsaufnahme, in: Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen, Vol. 109, No. 1, pp. 69-78.
- Roach C., Zhang N., Corigliano E., Jansson M., Toland G., Ponto G., Dolled-Filhart M., Emancipator K., Stanforth D., Kulangara K. (2016) Development of a Companion Diagnostic PD-L1 Immunohistochemistry Assay for Pembrolizumab Therapy in Non-Small-cell Lung Cancer, in: Applied immunohistochemistry & molecular morphology (AIMM), Vol. 24, No. 6, pp. 392-397.
- Rosenblatt M. (2017) The Large Pharmaceutical Company Perspective, in: The New England journal of medicine, Vol. 376, No. 1, pp. 52-60.
- Sackett D. L., Rosenberg W. M. C., Gray J. A. M., Haynes R. B., Richardson W. S. (1996) Evidence based medicine: what it is and what it isn't", in: British Medical Journal (BMJ), Vol. 312, No. 7023, pp. 71-72.
- Schork N. J. (2015) Personalized medicine: Time for one-person trials, in: Nature, Vol. 520, No. 7549, pp. 609-611.
- Schuhmacher A., Gassmann O., Hinder M. (2016) Changing R&D models in research-based pharmaceutical companies, in: Journal of translational medicine, Vol. 14, No. 1, p. 105.
- Schwabe U., Paffrath D. (2010) Arzneiverordnungs-Report 2010: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare, Springer-Verlag, Berlin.
- Schwabe U., Paffrath D. (2011) Arzneiverordnungs-Report 2011: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare, Springer Medizin, Springer Verlag, Berlin.
- SGB V § 130b (9) (2017), Vereinbarungen zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen über Erstattungsbeträge für Arzneimittel, Verordnungsermächtigung: Rahmenvereinbarung nach § 130b (9) SGB V.
- Steedman M., Stockbridge M., Shah S., Taylor K., Korba C., Thaxter M. (2017) A new future for R&D? Measuring the return from pharmaceutical innovation 2017, Deloitte (Ed.), available at:

- <https://www2.deloitte.com/uk/en/pages/life-sciences-and-healthcare/articles/measuring-return-from-pharmaceutical-innovation.html>, accessed on: 24.05.2018.
- Sukkar E. (2013) Why are there so few antibiotics in the research and development pipeline?, *Pharmaceutical Journal* (Ed.), available at: <https://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/features/why-are-there-so-few-antibiotics-in-the-research-and-development-pipeline/11130209.article>, accessed on: 24.05.2018.
- Tonelli M. R., Shirts B. H. (2017) Knowledge for Precision Medicine: Mechanistic Reasoning and Methodological Pluralism, in: *The Journal of the American Medical Association (JAMA)*, Vol. 318, No. 17, pp. 1649-1650.
- VfA (2018a) In Deutschland zugelassene Arzneimittel für die Personalisierte Medizin, Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VfA, Hrsg.), online im Internet, URL: <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/individualisierte-medizin.html>, Abrufdatum: 16.05.2018.
- VfA (2018b) Zugelassene Orphan Drugs, Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V., (VfA, Hrsg.), online im Internet, URL: <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/orphan-drugs-list>, Abrufdatum: 24.05.2018.
- Wetterstrand K. A. (2018) DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP), National Human Genome Research Institute (NIH, Ed.), available at: <https://www.genome.gov/27541954/dna-sequencing-costs-data/>, accessed on: 24.05.2018.
- WIdO (2018) Neue Präparate pushen die Ausgaben, Wissenschaftliches Institut der AOK (WidO, Hrsg.), online im Internet, URL: https://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_ggw/wido_ggw_0218_widothemen_0418.pdf, Abrufdatum: 24.05.2018.

Autorenbiografien

Jürgen Graalmann ist geschäftsführender Gesellschafter der von ihm gegründeten Berliner Konzept- und Beteiligungsagentur „Die BrückenKöpfe“. Zuvor war er Vorstandsvorsitzender des AOK-Bundesverbandes und in leitender Funktion bei der BARMER.

Tim Rödiger unterstützt die BrückenKöpfe als Counsel und verantwortete zuvor den Bereich Unternehmensentwicklung beim AOK-Bundesverband in Berlin und gründete als Startup-Unternehmer die Lieblingsköder GmbH mit.

Alejandro Cornejo Müller ist Analyst bei Die BrückenKöpfe. Nach dem Masterabschluss in Zell- und Molekularbiologie an der RWTH Aachen arbeitete er als wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Charité. Aktuell absolviert er den Master of Public Health an der Berlin School of Public Health.

Autorenanschriften

Jürgen Graalmann
Die BrückenKöpfe GmbH
Mohrenstrasse 34
10117 Berlin

E-Mail: juergen.graalmann@brueckenkoepfe.de

Tim Rödiger
Die BrückenKöpfe GmbH
Mohrenstrasse 34
10117 Berlin

E-Mail: tim.roediger@brueckenkoepfe.de

Alejandro Cornejo Müller
Die BrückenKöpfe GmbH
Mohrenstrasse 34
10117 Berlin

E-Mail: alejandro.cornejo@brueckenkoepfe.de