



AIM Fair Pricing Calculator für patentgeschützte Arzneimittel

Ein Ansatz zur Ermittlung gerechterer Arzneimittelpreise in der EU und darüber hinaus

Lutz Muth¹, Dr. Sandra Neitemeier², Dr. Dan Dammann², Tim Steimle², Prof. Dr. Gerd Glaeske¹

¹SOCIUM Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Universität Bremen, Mary-Somerville-Straße 5, 28359 Bremen

²Techniker Krankenkasse, Bramfelder Straße 140, 22305 Hamburg

Abstract

Patentgeschützte Arzneimittel sind einer der größten Kostentreiber für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV). Trotz einer relativ geringen Verordnungshäufigkeit verursachen sie aufgrund sehr hoher Preise fast die Hälfte aller Arzneimittelpreise. Die International Association of Mutual Benefit Societies (AIM) hat deswegen ein Modell zur Berechnung fairer und transparenter Arzneimittelpreise anhand objektiver Kriterien entwickelt. Diese basieren auf den Kosten der Hersteller sowie marktüblichen Renditeaufschlägen. In dieser Untersuchung wird gezeigt, wie die mit dem *Fair Pricing Calculator* der AIM ermittelten Preise für eine Auswahl kostenintensiver Arzneimittel im Vergleich zu den tatsächlichen Jahrestherapiekosten ausfallen. Die aufgerufenen Preise sind etwa zwei- bis 13-mal so hoch, wie sie fairerweise sein sollten. Umsatzgewichtet ergibt dies überschüssige Kosten in Höhe von etwa 173 Prozent für patentgeschützte Arzneimittel. Das AIM-Modell zeigt übertragen auf die GKV-Gesamtausgaben demnach ein Einsparpotenzial von etwa 13 Mrd. Euro pro Jahr auf, mit steigender Tendenz. Der *Fair Pricing Calculator* ist eine Bereicherung in der Diskussion um faire Arzneimittelpreise und sollte als ergänzende Information für Preisverhandlungen gesehen werden sowie als Anreiz für die Hersteller, Transparenz über Forschungs- und Produktionskosten herzustellen.

Die Problematik hoher Arzneimittelpreise

Die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) in Deutschland stellt eine der Säulen der sozialen Sicherung dar. Die monatlich eingezahlten Beiträge werden im Fall der Erkrankung, d.h. Beanspruchung von Leistungen, solidarisch umverteilt, d.h.

- von gesunden Beitragszahler:innen zu erkrankten,
- von jungen zu alten Menschen (mit zumeist höherer Krankheitslast in höherem Lebensalter),
- von Alleinstehenden zu Familien mit Kindern (beitragsfreie Familienversicherung) sowie
- von Beitragszahler:innen mit hohem Einkommen bis zur Beitragsbemessungsgrenze hin zu niedrigen Einkommen (am Gehalt orientierte prozentuale Beiträge bei insgesamt gleichen Leistungen für alle gesetzlich Krankenversicherten) (BMG, 2021).

Im Jahr 2020 beliefen sich die Gesamtausgaben der GKV nach KJ1-Statistik auf 248,88 Mrd. Euro, was einem Zuwachs von 3,9 % zum Vorjahr mit Ausgaben von 239,49 Mrd. Euro entspricht (GKV-SV, 2021e). Nach den Leistungsausgaben für Krankenhausbehandlungen mit 81,55 Mrd. Euro (32,8 %) und den ärztlichen Behandlungen mit 43,99 Mrd. Euro (17,7 %) folgen die Aufwendungen der GKV für Arzneimittel an dritter Stelle in Höhe von 43,29 Mrd. Euro (17,4 %) (GKV-SV, 2021a; GKV-SV, 2021b; GKV-SV, 2021c).

Analysiert man die Arzneimittelausgaben der GKV *en détail*, wie jährlich im Arzneiverordnungs-Report publiziert, so fällt auf, dass Arzneimittel mit Patentschutz einen großen Anteil der Arzneimittelausgaben der GKV bestimmen. Lag der Umsatz dieser Originalpräparate im Jahr 2000 bei 7,5 Mrd. Euro (38,8 % Anteil am Gesamtmarkt) so ist bis zum Jahr 2019 ein Anstieg auf 21,6 Mrd. Euro (46,3 %) zu verzeichnen, d.h. nahezu eine Verdreifachung. Besonders fällt die Asymmetrie von Umsatz und Absatz von patentgeschützten Arzneimitteln anhand der Anteile der definierten Tagesdosen (*defined daily dose*, DDD) auf. Im Jahr 2019 lag der Verbrauch bei 2,8 Mrd. DDD (6,4 %) mit Patentschutz gegenüber 38,2 Mrd. DDD (87 %) an generisch verfügbaren Arzneimitteln bei insgesamt 43,9 Mrd. DDD (Schwabe&Ludwig, 2020).

Insbesondere die Preisbildung für patentgeschützte Arzneimittel bedarf daher besonderer Aufmerksamkeit. Pharmazeutische Unternehmer (pU) können in Deutschland seit 2011, dem Einführungsjahr des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG), den Markteintrittspreis ihrer neuen Arzneimittel ein Jahr lang frei wählen. Hierbei sehen sich die pU einer GKV-Nachfrage mit geringer Preissensitivität gegenüber und sind zugleich von Wettbewerb abgeschirmt, was eine auf Marktsignale gestützte Preisbildung verhindert. Der Preis verliert so jegliche Bewertungsrelation und entkoppelt sich von der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft. Einen solchen „Luxus“ bietet kein anderes Land in der EU. Dieser Preis ist dann die Basis für die Verhandlungen des pU mit dem GKV-Spitzenverband über den Erstattungsbetrag, der ab dem zweiten Jahr im Markt gilt. Denn das Fehlen von marktbasierten Preissignalen für die Verhandlungen gibt dem vom Hersteller eingeführten Preis einen Einfluss auf die Höhe des Verhandlungsergebnisses. Somit sind es vor allem die Preisvorstellungen der Hersteller, die sich im Erstattungsbetrag widerspiegeln. Zukünftig müssen also weitere informierende Kriterien wie der AIM *Fair Pricing Calculator* genutzt werden.

Wie verläuft der Preisbildungsprozess nach AMNOG?

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) führt binnen der ersten sechs Monate des erstmaligen Inverkehrbringens eines neuen Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen eine frühe Nutzenbewertung basierend auf vom pU einzureichenden Unterlagen (Dossiers) durch. Diese beinhaltet die Aspekte

- der Lebensverlängerung (Mortalität),
- der Reduktion der Schwere der Erkrankung (Morbidität),
- der Verbesserung des Nebenwirkungsprofils (unerwünschte Arzneimittelwirkungen) sowie
- eine günstigere gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health related Quality of Life*, HRQoL)

jeweils gegenüber im deutschen Versorgungskontext bereits verfügbarer, üblicher und zweckmäßiger Vergleichstherapien (zVT). Ergänzend werden auch die Jahrestherapiekosten sowie die Anzahl der möglicherweise mit dem neuen Arzneimittel zu therapierenden Patient:innen ermittelt, was eine Abschätzung des *Budget Impacts* der neuen Therapieoption für die GKV ermöglicht. Im Anschluss an die frühe Nutzenbewertung des G-BA verhandelt der pU mit dem Spitzenverband der GKV einen ab Monat dreizehn nach Markteintritt geltenden Erstattungsbetrag. Kommt es zu keiner Einigung zwischen pU und GKV-SV, so kann eine Schiedsstelle schlichten oder der pU wählt die Möglichkeit des *Opt Out*, d.h. dass der pU das Arzneimittel vom deutschen Markt nimmt und es somit nicht mehr zur Verfügung steht.

Bei Arzneimitteln, die zur Therapie seltener Leiden eingesetzt werden (*Orphan Drugs*), d.h. Erkrankungen, die bei maximal fünf Patient:innen je 10.000 Einwohner:innen in der EU auftreten, postuliert der G-BA automatisch einen Zusatznutzen und ermittelt lediglich dessen Umfang. Erst bei Überschreiten einer Umsatzgrenze von 50 Mio. Euro binnen eines Jahres folgt eine Verpflichtung des pU zur regulären Nutzenbewertung (G-BA, 2008; G-BA, 2017c).

Vom G-BA wurden 26 der 31 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen des Jahrgangs 2019 bewertet. Zwölf dieser Präparate weisen Jahrestherapiekosten von über 100.000 Euro auf. Somit ergeben sich für die vom G-BA bewerteten, patentgeschützten Arzneimittel durchschnittliche Jahrestherapiekosten von 217.313 Euro, wobei besonders *Orphan Drugs* auffallen. Im Vergleich hierzu lagen die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten der neuen Arzneimittel des Jahrgangs 2010 noch bei 34.253 Euro. In der Kritik stehen auch die Preise neuer Arzneimittel in der Onkologie, deren Datenlage zum Zusatznutzen bei Markteintritt in Folge einer immer früheren (beschleunigten) Zulassung als lückenhaft erscheint (Glaeske et al., 2017). Der Jahrgang 2019 verdeutlicht dies, da bei acht der zwölf Arzneimittel mit onkologischen Indikationen die frühe Nutzenbewertung des G-BA zum Ergebnis „kein“ bzw. nur ein „nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ kam (Schwabe & Ludwig, 2020).

Im Ergebnis könnte das derzeitige System der Erstattungsbetragsverhandlung des GKV-SV seitens der pU *ad absurdum* geführt werden, indem etwaige zu gewährende Preisnachlässe bereits im Vorfeld, bspw. in Folge der Erfahrungswerte im Indikationsgebiet, seitens des pU einkalkuliert werden können, um einen gewünschten Preis im Markt zu erzielen (Eckert & Osterloh, 2020). Die stetig steigenden Markteintrittspreise neuer Arzneimittel und die Ergebnisse der Erstattungsbetragsverhandlungen des Jahres 2017 mit durchschnittlichen Preisnachlässen auf den Markteintrittspreis in Höhe von 20 % stützen diese These (Schwabe & Ludwig, 2020).

Die Geltung des Erstattungsbetrages ab Monat dreizehn stellt einen weiteren verbesserungswürdigen Punkt dar. Neue Gentherapien mit sehr kleinen Patientenkohorten im Indikationsgebiet, die zur Gruppe der ATMPs (*Advanced Therapy Medicinal Products*) gehören, könnten bereits binnen der ersten zwölf Monate nach Markteintritt eine Anwendung bei nahezu der gesamten Patientenpopulation gefunden haben, noch bevor die frühe Nutzenbewertung des G-BA sowie die Verhandlung eines Erstattungsbetrages von pU und GKV-SV abgeschlossen worden sind. Daher sollten Erstattungsbeträge zukünftig eine Rückwirkung zum Markteintritt entfalten (Osterloh, 2021). Alternativ könnte der G-BA basierend auf den Kosten der zVT zum Markteintritt einen vorläufigen Preis bis zum Vorliegen der Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung definieren, wie es auch der GKV-Spitzenverband im aktuellen Positionspapier befürwortet (GKV-SV, 2021d).

Vergleichende Studien der Listenpreise patentgeschützter Arzneimittel verdeutlichen, dass die in der deutschen Lauer-Taxe gelisteten Herstellerabgabepreise im Vergleich zu anderen europäischen Gesundheitssystemen am höchsten liegen (Vogler et al., 2018). Busse et al. (2016) kamen in ihrer Analyse auf eine Differenz eines BIP-adjustierten Warenkorbs von 16 bis 27 %.

Eine Erklärung hierfür ist, dass 17 andere europäische Länder bei der eigenen Preisbildung auf die deutschen Listenpreise referenzieren (Haas, 2016; Rémuzat et al., 2015) und die pU daher für Deutschland höhere Listenpreise definieren sowie früher in den deutschen Markt drängen (Vogler Vitry Babar, 2016). Von 152 neu in der EU zugelassenen Arzneimitteln der Jahre 2016-2019 waren in Deutschland 133 (87,5 %) verfügbar, was dem höchsten Wert in der EU entspricht (Newton et al., 2021).

Ärzte ohne Grenzen, Brot für die Welt aber auch die Bundestagsfraktionen "DIE LINKE." und "Bündnis 90/Die Grünen" forderten im Rahmen einer Resolution der Weltgesundheitsorganisation (WHO) mehr Transparenz bei den Herstellerabgabepreisen von Arzneimitteln, insbesondere eine Offenlegung der Kosten für Forschung und Entwicklung (*Research and Development, R&D*) zum Zeitpunkt der Arzneimittelzulassung. Vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) werde dies aus ihrer Sicht nicht ausreichend gefördert. Das BMG geht von ausreichender Transparenz der Arzneimittelpreise in Deutschland aus und verwies auf die Besonderheit der Rabatte nach § 130a (8) SGB V, welche als Geschäftsgeheimnisse anzusehen seien. Die Nichtregierungsorganisationen (*Non-Governmental Organizations, NGO*) jedoch mahnen, dass Verhandlungen fairer Arzneimittelpreise [oder auch die Höhe der Rabatte auf diese Arzneimittel] nur auf Basis von Transparenz erfolgen könnten (hil, 2019).

Der internationale Verband der Krankenkassenverbände und Krankenversicherungen auf Gegenseitigkeit („*The International Association of Mutual Benefit Societies (AIM)*“) zählt 57 Mitglieder aus 30 Ländern in Afrika, Europa, Lateinamerika sowie dem Mittleren Osten und repräsentiert die Interessen von 240 Millionen Menschen. Aus Deutschland sind die Gemeinsame Vertretung der Innungskrankenkassen (IKK e.V.), die Knappschaft, die Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau (SVLFG) sowie der Verband der Ersatzkassen (vdek) vertreten (AIM, 2021c). Historisch reichen die Wurzeln von AIM bzw. deren Vorläuferorganisationen bis ins Jahr 1906 zurück. Die Gründung von AIM erfolgte am 28.01.1950 (AIM, 2021d). Am 4. Dezember 2019 hat die NGO „AIM“ ihr Konzept zur Bildung fairer Arzneimittelpreise im EU-Parlament vorgestellt (AIM, 2019b). Es handelt sich um ein EDV-gestütztes Online-Werkzeug¹ zur breiten Anwendung und wurde am 11. Juni 2021 der Öffentlichkeit präsentiert (AIM, 2021a).

¹ <https://fairpricingcalculator.eu/>

Nachfolgend werden die Gründe der AIM für die Entwicklung eines fairen Arzneimittelpreisrechners für die Preisbildung von Arzneimitteln in der EU erläutert, dessen Parameter dargestellt und der Rechner mittels ausgewählter Beispiele innovativer Arzneimittel einem Praxistest unterzogen.

In ihrer Präsentation zur Vorstellung des fairen Arzneimittelpreisrechners für die EU erläutert Anne Hendrickx vom *Socialist mutual Fund Belgique* zunächst die Gründe für den Bedarf eines solchen Rechenmodells: große Preissteigerungen bei neuen Produkten im derzeitigen Pharmamarkt (Bach, 2021), Zugang zu neuen, innovativen Therapien in der EU nicht in allen Mitgliedsstaaten zeitgleich möglich (Newton et al., 2021), nicht genügend Investitionen der pU in R&D (van der Gronde et al., 2017) sowie Rendite-orientierte Geschäftsmodelle der pU (Hendrickx, 2021; Alonso-Zaldivar, 2015). Eine Analyse der globalen Top 10 pU ergibt R&D-Kosten von durchschnittlich 19 % bei Ausgaben für Vertrieb und Marketing in Höhe von 29 % und einer durchschnittlichen Umsatzrendite von 20,9 %, mit dem Spitzenreiter Pfizer bei einer Umsatzrendite von 43 % sowie der nicht zu den Top 10 zählende pU Gilead mit 55 % Gewinnmarge im Jahr 2015 (van der Gronde et al., 2017; at, 2016). Als verbesserungswürdige Punkte führt Hendrickx weiterhin die schwierigen Preisverhandlungen und ambivalenten bzw. riskanten Konzepte an, mit denen die Verhandlungsparteien gegensätzliche Ziele verfolgen, [in Folge von Informationsdefiziten] nicht auf Augenhöhe verhandeln, das Konzept der Wert-basierten-Preisbildung (*Value-based Pricing*) fehlerbehaftet und die Systematik von Preisnachlässen „knifflig“ und intransparent seien. In der Praxis werden objektive wertbasierte Preisbildungsmechanismen mittels emotional aufgeladener Kampagnen [Therapie für erkrankte Kinder] durch die pU ausgehebelt und überhöhte Preise selbst für *me-too*-Präparate, zumeist Scheininnovationen, eingefordert. Einem größtmöglichen Zugewinn an Gesundheit bei limitierten Budgets stehen in der Praxis unsichere Zugewinne an Gesundheit gegenüber. Steigende Preise können aber bei begrenzten Gesundheitsbudgets zur Beschränkung der Leistungsanspruchnahme führen. Aus einer Bereitschaft und Fähigkeit (*Willingness and Ability to Pay*) der EU-Mitgliedsstaaten, für innovative Produkte zu zahlen, werde eine Preisbildung gemäß dem Grundsatz „*was der Markt hergibt*“ verfolgt, die zudem nicht am jeweiligen Bruttoinlandsprodukt (BIP) adjustiert ist (Hendrickx, 2021).

Als Lösungsansatz können laut AIM bzw. Hendrickx neue transparente Regeln dienen, gemäß der Definition der WHO für einen fairen Preis, d.h. „einer der bezahlbar für Gesundheitssysteme und Patient:innen ist und zugleich für die pharmazeutische Industrie einen suffizienten Anreiz am Markt bietet, in Innovation und Herstellung der Arzneimittel zu investieren.“ Nach Moon et al. (2020) beinhaltet dieser faire Preis im Einzelnen die für den pU tatsächlichen Kosten für R&D, Produktion, Vertrieb, Zulassung, Pharmakovigilanz sowie einen fairen Profit (*Return on Investment (RoI)*). Auf Seiten der Krankenkassen (oft auf die Rolle als „Kostenträger“ reduziert) und somit auch der Patient:innen bedeutet dies eine Finanzierbarkeit des Arzneimittels in ausreichender Menge unter Berücksichtigung der Versorgungssicherheit und letztendlich dem Wert für das Individuum und die Gesellschaft (Moon et al., 2020). Auf die EU bezogen geht Hendrickx von einem gesamten und einheitlichen Markt aus, d.h. alle 27 Mitgliedsstaaten sollten gemeinsam mit dem pU verhandeln, ein Bezug zu realen Kosten der pU sollte dabei als Basis etabliert werden, woraus sich eine Vorhersehbarkeit der Arzneimittelausgaben der Mitgliedsstaaten ergebe (Hendrickx, 2021).

Funktionsweise des AIM Fair Pricing Calculators

Der Algorithmus der NGO AIM beruht auf Kosten- sowie Ertragselementen und bezieht die Anzahl der zu erwartenden Patient:innen mit ein (siehe Abb. 1). Sofern der pU die exakten Kosten nicht plausibel offenbart, werden Pauschalbeträge berücksichtigt (AIM, 2021b). So kann das Ziel eines EU-weiten Preises für jedes neue, von der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) zugelassene Arzneimittel realisiert werden. Gegebenenfalls kann unter Beachtung der jeweiligen Bruttoinlandsprodukte der Mitgliedsstaaten eine faire Anpassung an die jeweilige Kaufkraft erfolgen, bspw. für Deutschland plus 20 %.

Dem Rechner für faire Arzneimittelpreise liegen vier Archetypen zu Grunde, d.h.

- chronische Erkrankungen,
- onkologische Erkrankungen,
- seltene Leiden (*rare diseases*) mit einer Inzidenz von <5/10.000 in der EU sowie
- sehr seltene Leiden (*ultra-rare diseases*) mit einer Inzidenz von <2/100.000.

Im Einzelnen werden fünf Elemente zur Berechnung des Preises herangezogen: der Quotient aus Entwicklungskosten und der Anzahl der therapierbaren Patient:innen, die Produktionskosten, die Kosten für Vertrieb und medizinisch-wissenschaftliche Information, ein Basisertrag sowie gegebenenfalls ein Innovationsbonus (AIM, 2019a).

Die globalen R&D-Kosten werden bis zu einer Höhe von maximal 2,5 Milliarden Euro berücksichtigt, wobei auch Fehlschläge der Forschung gewürdigt werden und mit klaren Vorgaben öffentliche Fördergelder, Steuererstattungen, Opportunitätskosten oder Unternehmensübernahmen (*Buy-out*) hierbei einfließen. Legt ein pU diese Kosten nicht offen, wird eine Pauschale für R&D-Kosten in Höhe von 250 Millionen Euro akzeptiert. Die globalen Entwicklungskosten werden mit einem Marktanteil der 27 EU-Mitgliedsstaaten in Höhe von 35,9 % gewichtet und auf die Zielpopulation im Anwendungsgebiet (Prävalenz oder Inzidenz) sowie einer Behandlungsrate von 50 % adjustiert. Final ergeben sich hieraus R&D-Kosten je Patient:in bzw. Behandlung sowie Jahrestherapiekosten (Hendrickx, 2021).

Legt der pU seine Produktionskosten offen, werden diese berücksichtigt. Als Pauschalen werden andernfalls für

- Gen- bzw. Zelltherapien 60.000 Euro je Anwendung,
- biotechnologisch hergestellte Arzneimittel für seltene Leiden 750 Euro je Monat,
- biotechnologisch produzierte Arzneimittel (Biologika) 150 Euro je Monat,
- chemisch-synthetische Arzneimittel zur Therapie seltener Leiden (*Orphan Drugs*) 250 Euro je Monat,
- chemisch synthetisierte Wirkstoffe 50 Euro je Monat

angesetzt, die wiederum mit der durchschnittlichen Therapiedauer multipliziert werden. Für Vertrieb und medizinische Fachinformation werden 20 % der R&D-Kosten in die Überlegung einbezogen (Hendrickx, 2021; AIM, 2021b).

Als Basisprofit erhält der pU 8 % der Gesamtkosten, der Bonus für Innovation kann ggf. gewährt werden und zwischen 5 % und 40 % der Gesamtkosten variieren (siehe Abb. 2). Hierzu werden eine Verbesserung der Lebensqualität, die Verlängerung des Gesamtüberlebens (*Overall Survival*, OS) bzw. eine Phase ohne Fortschreiten der Symptome einer Erkrankung (*Progression free Survival*, PFS), die kurative Therapie, der Status als Solitärarzneimittel oder eine Anwendung des Arzneimittels bei einer lebensbedrohlichen bzw. chronisch beeinträchtigenden Erkrankung gewürdigt. Im Ergebnis soll hierbei der therapeutische Wert der realen Innovation belohnt werden (Hendrickx, 2021; AIM, 2021b).

Vergleicht man die mit diesem Modell ermittelten Arzneimittelpreise mit den derzeit „marktüblichen der pU“, so ergeben sich um den Faktor fünf bis zehn niedrigere, aus Sicht der AIM, faire Arzneimittelpreise (Hendrickx, 2021; AIM, 2021b).

Die NGO AIM möchte das Modell der fairen Preisberechnung stufenweise umsetzen. Die Intransparenz der Kosten bzw. unterschiedlichen Nettopreise in den einzelnen EU-Staaten sollen einer neuen Transparenz weichen. Kostenträger und Verantwortliche sollten den Rechner bei Preisverhandlungen nutzen und die vom pU vorgeschlagenen Preise kritisch würdigen, auch außerhalb der EU-Mitgliedsstaaten. Langfristig wünscht sich die AIM eine Etablierung einer paneuropäischen, dreistufigen Preisbildung als Zugangsvoraussetzung für den europäischen Pharmamarkt. Der pU soll hierzu der EMA alle erforderlichen Daten im Kontext des Zulassungsantrages übermitteln, ggf. könnte ein Innovationsbonus durch eine Technologiebewertung (*health technology assessment*, HTA) befürwortet und schließlich seitens der Europäischen Kommission beschlossen werden (Hendrickx, 2021).

Kommentar: Das AIM-Modell ist ein objektives Preissignal

Von Thomas Ballast, stellvertretender Vorstandsvorsitzender der Techniker Krankenkasse

Trotz stark regulierter Märkte steigen die Preise für neue Arzneimittel kontinuierlich an. Das AMNOG-Verfahren konnte diese Entwicklung bisher nicht angemessen aufhalten. Der *Fair Pricing Calculator* der AIM zeigt, dass eine andere Preiskalkulation möglich ist, die der bisherigen Entwicklung entgegentritt.

Demnach sind die in dieser Studie untersuchten Wirkstoffe im Durchschnitt mehr als doppelt so teuer, wie sie bei Anwendung des *Fair Pricing Calculator* sein könnten. Das AIM-Modell bietet also anhand nachvollziehbarer und fairer Kriterien wirkungsvolle Ansatzpunkte, um die bisherige Preiskalkulation zu verändern. Auch wenn das Modell noch weiterentwickelt wird, kann es schon kurzfristig zu einer objektiveren Preisfindung für neue Arzneimittel beitragen. Als Teil einer Weiterentwicklung des verhandlungsbasierten AMNOG-Verfahrens sollte es gemeinsam mit weiteren Kriterien wie dem medizinischem Bedarf (*medical need*), der Evidenz, der Versorgungssicherheit, der Forschung in der EU und der Datenbereitstellung zu Forschungszwecken berücksichtigt werden.

AIM Fair Pricing Calculator für patentgeschützte Arzneimittel
Ein Ansatz zur Ermittlung gerechterer Arzneimittelpreise in der EU und darüber hinaus

Abb. 1: Eingabemaske des AIM *Fair Pricing Calculators* (AIM, 2021a)²

DESCRIPTION OF THE MEDICINE AND THE PATIENT POPULATION

Type of disease Select from the list below ?	Estimated total patient population (prevalence/incidence /number of patients) Enter number of patients /10 years period ?
Target population (automatic) 0 patients (10 year period) ?	Treated population (automatic) 50% ?
Global R&D cost for the drug developer Select from the list below ?	Number of expected competitors (market share) Select from the list below ?
Composition of the medicine/Production cost Select from the list below ?	Average duration of treatment in months Enter value between 1 and 120 ?
Sales and medical information (automatic) 20% of R&D cost ?	Basic profit (automatic) 8% of total cost ?

Abb. 2: Eingabemaske 2 des AIM Fair Pricing Calculators – Level of Innovation (AIM, 2021a)

LEVEL OF INNOVATION BASED ON THE THERAPEUTIC VALUE

Select one or more items : ?

- ☐

5

 The medicine is indicated for a life-threatening or chronically debilitating disease
- ☐

5

 The medicine has no alternative
- ☐

30

 The medicine is curative (the disease is cured) or has a major impact on the course of the disease
- ☐

5

 The medicine has shown a progression-free survival (PFS) gain vs the comparator of at least 6 months or 50%
- ☐

5

 The medicine has shown an overall survival (OS) gain vs the comparator of up to 6 months or has a *minor* impact on the course of the disease
- ☐

10

 The medicine has shown an overall survival (OS) gain vs the comparator of more than 6 months or has a *moderate* impact on the course of the disease
- ☐

10

 The medicine has shown a *major* improvement of the quality of life (QoL)

Nachfolgend werden die Arche-Typen des AIM-Rechners anhand der in den Innovationsreporten des SOCIUM der Universität Bremen bewerteten Arzneimittel dargestellt.

² <https://fairpricingcalculator.eu/>

Orphan-Drugs bzw. Ultra-Rare-Diseases

Onasemnogen-abeparvovec (Zolgensma®)

Zur Therapie der 5q-assoziierten-spinalen Muskelatrophie (SMA), einer progredienten, neurodegenerativen Erkrankung, welche je nach Beginn (*in utero* bzw. im Erwachsenenalter) in fünf Subtypen mit je unterschiedlichen Schweregraden unterschieden wird (0 bis 4), stehen nunmehr verschiedene Therapiealternativen zur Verfügung. Diese umfassen Arzneimittel zur täglichen oralen Gabe (Risdiplam (Evrysdi®)), zur wiederholten intrathekalen Injektion (Nusinersen (Spinraza®)) oder einmaligen Gentherapie (Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®)) (G-BA, 2021g; G-BA, 2021f; G-BA, 2017a; EMA CHMP, 2017; EMA CHMP EMA CAT, 2020; EMA CHMP, 2021). Letztere war bei Markteinführung weltweit die Arzneitherapie mit den höchsten Kosten. Onasemnogen-Abeparvovec bietet Hoffnung für Eltern, deren Neugeborene mit SMA Typ 1 ohne Therapie eine schwere Behinderung erleiden oder gar in den ersten Lebensjahren versterben könnten. Eine rationale Bewertung dieser Therapieoption gestaltet sich jedoch anspruchsvoll. Das emotionale Marketing des pU mit einer „Lotterie“ von weltweit 100 Anwendungen für Patient:innen ohne medizinische Priorisierung nach Schweregrad der Symptome, manipulierte, präklinische Tierversuchsdaten im Kontext der FDA-Zulassung (FDA, 2019) und der Zukauf des mit öffentlichen Geldern geförderten Entwicklungsunternehmens der Therapie (Beckmann Schillinger, 2020) AveXis für 8,7 Mrd. US Dollar werfen substanzielle sowie ethische Fragen auf (Kirschner et al., 2020; Naumann-Winter et al., 2020). Onasemnogen-Abeparvovec wird derzeit nur stationär in spezialisierten Zentren angewendet, wobei eine einmalige Applikation erfolgt. Mit Eintrag in die Lauer-Taxe, dem Preisverzeichnis deutscher Apotheken, zum 1. Juli 2020 wurde daher nur der Klinik-Einkaufspreis von 1.945.000 Euro publiziert. Berechnet man die Therapiekosten mit dem *Fair Pricing Calculator* von AIM unter Nutzung entsprechender Parameter, so ergibt sich ein fairer Preis von 894.457,25 Euro, d.h. 46 % des aktuellen Krankenhausapotheken-Einkaufspreises. Berücksichtigt man die Kaufkraft Deutschlands mit einem 20 %igen Aufschlag, so ergibt sich ein Preis von 1.073.348,71 Euro, mithin 55 % des derzeitigen Klinik-EK-Preises. Die Bewertung des G-BA dauert aktuell noch an (G-BA, 2021f). Somit wurde auch noch kein Erstattungsbetrag verhandelt. [Parameter: ultra-rare-disease; Prävalenz SMA Typ I 0,17 pro 100.000 (G-BA, 2021c); 761 Patient:innen in 10 Jahren; 50 % Behandlungsquote; R&D-Kosten 250 Mio. €; 1 competitor (1/2 of the market) Risdiplam war zum Zeitpunkt der Markteinführung noch nicht zugelassen; Gentherapie 60.000 € je Anwendung; Sales und Med-Wiss-Kosten 20 % der R&D-Kosten; Basis-Profit 8 % der Vollkosten; Innovationsbonus 35 % (life-threatening disease: 5%; plus major impact on the course of the disease: 30%)]

Nusinersen (Spinraza®)

Mit Nusinersen (Spinraza®) kam zur Therapie der SMA bereits im Jahr 2017 ein *Antisense-Oligonukleotid* zu intrathekalen Anwendung (Lumbalpunktion) auf den Markt. Anfangs werden vier Gaben an den Tagen 0, 14, 28 und 63 verabreicht, sodann sind alle vier Monate (120 Tage) Erhaltungsdosen erforderlich, mithin 34 Gaben binnen zehn Jahren (EMA CHMP, 2017). Der G-BA bewertete Nusinersen im zweiten Beschluss vom 20.05.2021 nach Überschreiten der 50 Millionen Euro Umsatz-Grenze in diversen Subgruppen, d.h. je nach 5q-SMA-Typ bzw. Anzahl vorhandener Kopien des SMN2-Gens. Für 5q-SMA Typ 1 attestierte er einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen (ZN). Bei SMA Typ 2 stellte der G-BA einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen ZN fest, bei Typ 3 bzw. 4 konnte ein ZN jedoch nicht belegt werden. Bei präsymptomatischen Patient:innen mit noch zwei SMN2-Genkopien gab es einen Anhaltspunkt für einen erheblichen ZN, bei drei SMN2-Genkopien einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren ZN, jedoch bei mehr als drei SMN2-Genkopien konnte ein ZN nicht belegt werden (G-BA, 2021d).

Im Innovationsreport 2020 der TK und der Universität Bremen wurde Nusinersen mit zwei grünen Ampeln bewertet, eine für verfügbare [neue] Therapien und eine für (Zusatz-) Nutzen. Ein Kostenvergleich wurde aufgrund des *Orphan-Drug*-Status nicht durchgeführt (Glaeske et al., 2020).

Der G-BA weist für das erste Jahr der Therapie GKV-Nettokosten in Höhe von 566.745,01 € aus, hiernach 261.574,62 Euro jährlich, woraus sich im Rahmen einer Zehnjahresperiode durchschnittliche Kosten in Höhe von 292.091,66 Euro pro Jahr ergeben. Aus dem zweiten Beschluss des G-BA zu Nusinersen errechnet sich eine minimale Prävalenz von 1,22/100.000 sowie eine maximale von 1,44/100.000. Mit dem *Fair Pricing Calculator* ergibt sich bei einer Prävalenz von 1,44/100.000 ein fairer Preis für die Therapie mit Nusinersen in Höhe von 21.876,08 Euro bzw. von 25.020,29 Euro pro Jahr bei einer Prävalenz von 1,22/100.000. Berücksichtigt man die Kaufkraft in Deutschland mit einem 20 %igen Aufschlag, so erhöht sich der faire Preis auf 26.151,30 Euro bzw. 30.024,35 Euro pro Jahr, d.h. 10 % bzw. 12 % der derzeitigen durchschnittlichen Jahrestherapiekosten (APU), die in Folge freier Preiswahl des pU definiert werden. Im Rahmen der Erstattungsbetragsverhandlungen wurde der Preis des pU um rund 16 % gesenkt. Legt man Forschungs- und Entwicklungskosten (R&D) in Höhe von 30,5 Mio. US Dollar bzw. 25.656.124 Euro (Kurs 02.08.2021 1 US Dollar = 0,84 Euro) zu Grunde, so ergeben sich mittels *AIM Fair Pricing Calculator* kaufkraftadjustierte Jahrestherapiekosten von 7.475,24 Euro bzw. 7.862,45 Euro, d.h. ca. 3 % des derzeit vom pU beanspruchten Preises (APU) für eine einjährige Therapie.

Dieses Beispiel verdeutlicht den immensen Bedarf an Transparenz im Rahmen der Markteintrittspreise neuer Arzneimittel im paneuropäischen Kontext.

[Parameter: ultra rare disease; 1,22 bzw. 1,44 Patient:innen je 100.000 Personen; 5.460 bzw. 6.444 behandelte Personen binnen 10 Jahren, Anteil 50 %; 250 Mio. € R&D-Kosten; 0 competitors (total market); orphan chemical 250 €/ Monat; 34 Anwendungen in 10 Jahren; 20 % der R&D-Kosten für Sales & Med-Wiss; Basis-Profit 8 % der Vollkosten; Innovationsbonus 40 %: medicine has no alternative [Markteintritt]: 5% plus life-threatening disease: 5% plus major impact on disease: 30%]

AIM Fair Pricing Calculator für patentgeschützte Arzneimittel
Ein Ansatz zur Ermittlung gerechterer Arzneimittelpreise in der EU und darüber hinaus

Tabelle 1: Nusinersen (Spinraza®) - AIM Fair Pricing Calculator³

AIM Fair Pricing Calculator		
Type of disease	ultra-rare	ultra-rare
Prevalence	1,44 pro 100.000	
Target population (automatic)	6.444 pro 10 Jahre	
Treated population (automatic)	50 %	50 %
Global R&D cost for the drug developer	250 Mio. €	30,5 Mio. US \$ = 25.656.124€
Number of expected competitors (market share)	0 competitor (total market)	
Composition of the medicine/Production cost	Orphan chemical 250€/Monat	
Durchschnittliche Behandlungsdauer [Monate]	34	
Sales and medical information (automatic)	20 % der R&D Kosten	
Basis-Profit	8 % der Vollkosten	
Level of Innovation base on the therapeutic value	40 %	
AIM -> Fair pricing components (per treatment per patient)		
R&D cost	27.816,57 €	2.854,66 €
Production cost	8.500,00 €	8.500,00 €
Sales and medical information	5.563,31 €	570,93 €
Basic profit	3.350,39 €	954,05 €
Innovation bonus	16.751,96 €	4.770,24 €
Fair pricing calculation		
Fair pricing per treatment per patient	61.982,23 €	17.649,88 €
Fair pricing per month of treatment per patient	1.823,01 €	519,11 €
Fair pricing per year of treatment	21.876,08 €	6.229,37 €
Faire Jahrestherapiekosten an Kaufkraft in D adjustiert	26.251,30 €	7.475,24 €

³ <https://fairpricingcalculator.eu/>

Chronische Erkrankungen

Sacubitril-Valsartan (Entresto®)

Die Kombination der Wirkstoffe Sacubitril und des bereits generisch verfügbaren Valsartan (Handelsname: Entresto®) wurde zur Therapie der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zugelassen und zum Januar 2016 erstmals in der Lauer-Taxe gelistet (EMA, 2021b). Der G-BA attestierte im Beschluss zur frühen Nutzenbewertung vom 16.06.2016 bei Patient:innen ohne Diabetes mellitus (ca. 68 %) einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen ZN, bei Patient:innen mit Diabetes mellitus (ca. 32 %) jedoch nur einen Anhaltspunkt für einen geringen ZN. Die Preise des Kombinationspräparates werden nach Packungsgrößen (20/56/196 Stück) unabhängig von der jeweiligen Wirkstärke (24/26 mg; 49/51 mg oder 97/103 mg) gestaffelt, d.h. es besteht hierbei Seitens des pU kein offensichtlicher Bezug des Preis des Fertigarzneimittels zu den Kosten der Wirkstoffmenge bzw. Wirkstärke. Der G-BA gibt als Jahrestherapiekosten bei zweimal täglich einer Tablette Sacubitril-Valsartan 2.431,91 Euro GKV-Netto (16.06.2016) an. Durch den Erstattungsbetrag wurden die Jahrestherapiekosten um 23 % reduziert. Legt man die aktuell verfügbare N3-Packung mit 196 Tabletten mit einem Stückpreis von 2,66 Euro und einen Verbrauch von 730 Tabletten pro Jahr zu Grunde, so ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 1.945,15 Euro GKV-netto [Stand: 15.07.2021].

Nach dem AIM *Fair Pricing Calculator* errechnen sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 898,74 Euro bis 917,84 € unter Berücksichtigung der Kaufkraft des deutschen Marktes (entsprechend 20 % Aufschlag), mithin 56 bis 57 % der derzeitigen Jahrestherapiekosten [APU].

[Parameter: chronic disease; 0,66 % bzw. 1,62 % Anteil der Patient:innen an der Bevölkerung [Daten des G-BA Beschlusses]; mithin 2.953.500 bis 7.249.500 Patient:innen binnen 10 Jahren; 50 % Behandlungsquote; 250 Mio. € R&D-cost; 2 competitors (1/3 of the market); Chemical (50 €/month) production cost; 120 Behandlungsmonate; Sales & Med.-Wiss. 20 % of R&D cost; 8 % of total cost as Basis Profit; Innovations-Bonus 15 %: life-threatening disease 5% plus improvement of the quality of life: 10%].

Empagliflozin (Handelsname: Jardiance®)

Der Hemmstoff des renalen Natrium-Glukose-Kotransporters 2 (*Sodium-glucose cotransporter 2*, SGLT 2) Empagliflozin (Handelsname: Jardiance®) erhielt nach Dapagliflozin und Canagliflozin als drittes Gliflozin am 22.05.2014 die Zulassung. In der EU kann Empagliflozin für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als Monotherapie verordnet werden, sofern Diät und Sport nicht ausreichen bzw. Metformin aufgrund von Kontraindikationen nicht angewendet werden kann sowie in Kombination mit oralen Antidiabetika und Insulin. Empagliflozin wurde erstmals zum 15.08.2014 in der Lauer-Taxe gelistet. Im Juli 2021 wurde das Anwendungsgebiet auf die Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz ausgeweitet.

Der G-BA konnte im ersten Beschluss vom 15.02.2015 bei Empagliflozin basierend auf den vom pU eingereichten Daten keinen Zusatznutzen erkennen. In einem zweiten Verfahren basierend auf neuen Studien wurden im Beschluss vom 01.09.2016 fünf Subgruppen unterschieden. In Monotherapie sowie in Kombinationstherapie bei Patient:innen ohne bzw. mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt (Subgruppe a), entsprechend 15,2 % der Patient:innen. In Kombination mit Metformin konnte der G-BA bei Patient:innen ohne kardiovaskuläre Erkrankung einen Anhaltspunkt für einen geringen ZN attestieren, mit kardiovaskulärer Erkrankung stellte der G-BA einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen ZN fest. In einer Zweifachkombination mit weiteren Antidiabetika außer Metformin und Insulin konnte bei Patient:innen ohne kardiovaskuläre Erkrankung kein ZN belegt werden, mit kardiovaskulärer Erkrankung hingegen ergab sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen ZN. Im Rahmen einer Dreifachkombination konnte bei Patient:innen ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung kein ZN belegt werden, mit kardiovaskulärer Erkrankung ergab sich wieder ein

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen ZN. Für die Kombination mit Insulin ergibt sich das gleiche Ergebnis, d.h. ohne kardiovaskuläre Erkrankung kein Beleg für einen ZN, mit hingegen ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen ZN (G-BA, 2016).

Das Beispiel Empagliflozin zeigt eindrücklich, dass die Preisbildung basierend auf dem Nutzen für Patient:innen in Subgruppen spezifisch erfolgen sollte, um einen fairen Preis erzielen zu können. Die beiden Wirkstärken 10 mg und 25 mg weisen je Packungsgröße (30 bzw. 100 Stück) den gleichen Preis auf, d.h. vom pU erfolgt eine Preisbildung ohne öffentlich nachvollziehbaren Zusammenhang zu den tatsächlichen Wirkstoffmengen bzw. –kosten. Gemäß Lauer-Taxe sind die Tabletten mit 25 mg nicht dosisgleich teilbar, sodass eine theoretisch sparsame ärztliche Verordnung mit Dosierungsvorgabe des Halbierens der Tabletten seitens des pU ausgeschlossen wird. Geht man von Kosten in Höhe von 1,81 Euro je Tablette GKV-Netto aus, ergeben sich für Empagliflozin bei einem Verbrauch von 365 Tabletten Jahrestherapiekosten in Höhe von 659,15 Euro [Lauer-Taxe: 15.07.2021]. Durch den Erstattungsbetrag sank der ursprünglich vom pU geforderte Preis bereits um 14 %. Mittels *AIM Fair Pricing Calculator* ergibt sich adjustiert an die Kaufkraft in Deutschland ein fairer Preis für eine zwölfmonatige Therapie in Höhe von 861,26 Euro bis 863,12 Euro unter Berücksichtigung entsprechender Parameter. Es erstaunt, dass der faire Preis rund 65 % über dem aktuellen Marktpreis (APU) liegt. Zu beachten ist, dass Empagliflozin als dritter SGLT2-Hemmer auf den Markt kam und man an den Innovationsgrad andere Maßstäbe anlegen sollte (siehe auch sogenannte „Me-Too-Präparate“). Zudem gab es neue Signale zum Nutzen-Risiko-Verhältnis in Form von Warnhinweisen („Rote-Hand-Briefe“ und Informationsschreiben) zum Risiko des Auftretens von atypischen diabetischen Ketoazidosen oder Fourniergangrän (AKdAE, 2016; AKdAE, 2019). Somit stellt sich die Frage, inwiefern der *Fair Pricing Calculator* von AIM Me-too-Präparate und negative Effekte von neuen Arzneimitteln (Rote-Hand-Briefe) mit noch lückenhafter Datenlage zukünftig berücksichtigen könnte.

[Parameter: chronic disease; 1,51 % bzw. 1,75 % Anteil Erkrankter an der Bevölkerung; d.h. Target population 6.757.250 bzw. 7.831.250 Personen; 50 % treated Population; 250 Mio. € global R&D cost; 2 competitors (1/3 of the market); Production cost 50 €/ month chemical; 120 Monate Behandlungsdauer; Sales & Med-Wiss. 20 % der R&D-Kosten; Basis-Profit 8 % der Gesamtkosten; 10 % Innovationsbonus: nur bei Subgruppen entsprechende Effekte, daher life-threatening disease 5% plus minor impact on disease 5%].

Secukinumab (Cosentyx®)

Der vollständig humane monoklonale Antikörper Secukinumab (Handelsname: Cosentyx®) bindet selektiv an Interleukin 17A, ein Entzündungen förderndes Zytokin, und neutralisiert dies. Secukinumab erhielt am 14.01.2015 die Zulassung für das erste Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis in der EU, Erweiterungen der Anwendungsgebiete auf Psoriasis-Arthritis, Morbus Bechterew sowie axiale Spondyloarthritis folgten (EMA, 2021a). Erstmals wurde das biotechnologisch hergestellte Secukinumab am 01.06.2015 in der Lauer-Taxe gelistet. Der G-BA attestierte Secukinumab in mehreren Bewertungsverfahren zur Indikation Plaque-Psoriasis bei rund zwei Dritteln der Patient:innen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, auch im Innovationsreport 2018 erhielt Secukinumab folglich eine grüne Ampel für den (Zusatz-) Nutzen (G-BA, 2017b; Glaeske et al., 2018). Andererseits warnte die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft vor einem Gruppeneffekt bei der Anwendung von Anti-IL-17A-Therapeutika im Kontext einer möglichen Induktion und/oder Demaskierung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (AKdAE, 2018). Secukinumab wird subkutan angewendet, im ersten Monat wöchentlich (vier Gaben), sodann reicht eine Erhaltungsdosis einmal im Monat aus, was zum Verbrauch von 15 Dosen im ersten Jahr und fortfolgend 12 Dosen p. a. führt, mithin 123 Anwendungen binnen zehn Jahren bzw. durchschnittlich 12,3 pro Jahr. Secukinumab wird in Fertigspritzen bzw. Fertigpens mit 150 mg bzw. 300 mg Wirkstoff angeboten. In Folge des von pU und GKV-SV verhandelten Erstattungsbetrages sank der Preis um 13 %. Aktuell belaufen sich die Kosten einer Therapie mit Secukinumab auf 23.259,95 Euro im ersten

Jahr (15 Anwendungen), fortan 18.607,96 Euro jährlich, d.h. im Durchschnitt liegen die Jahrestherapiekosten bei 19.073,16 Euro [Stand: Lauer-Taxe: 15.07.2021]. Der Anteil der therapierten Bevölkerung liegt bei 0,07 % bis 0,33 % bzw. einer Prävalenz von je 72,6 bis 326,0/ 100.000 in der erstzugelassenen Indikation. Bezieht man alle bis heute zugelassenen Patientengruppen mit ein, ergeben sich Werte von 0,13 % bis 0,48 % bzw. eine Prävalenz von 155,9 bis 550,1/ 100.000. Dieser Unterschied gewinnt an Bedeutung, da die Anzahl der potenziell therapierten Patient:innen für die Berechnung eines fairen Preises im *Fair Pricing Calculator* von AIM berücksichtigt werden. Je größer das mögliche Patientenkollektiv ist, desto geringer fällt der faire Preis aus. Zu Markteintritt ohne weitere Anti-IL17A-Therapeutika, wie die zwischenzeitlich verfügbaren Ixekizumab oder Brodalumab, ergeben sich jährliche Therapiekosten von 3.113,80 Euro bis 3.206,63 Euro pro Jahr bzw. unter Berücksichtigung der Mitbewerber und größerer Patientenkollektive 3.140,35 Euro bis 3.279,14 Euro jährlich. Im Ergebnis liegt der faire Preis einer Therapie mit Secukinumab bei 21 % bis 22 % des aktuell vom pU geforderten Preises (APU) pro Jahr.

Das Beispiel Secukinumab verdeutlicht, dass im Rahmen der Berechnung eines fairen Arzneimittelpreises auch die stufenweise Erweiterung der Anwendungsgebiete mit berücksichtigt werden muss, bestenfalls anhand einer kontinuierlichen Prüfung von vorliegender Evidenz, neuen Therapieoptionen und neuen unerwünschten Effekten.

[Parameter: chronic disease; 0,13 % bzw. 0,48 % Anteil Erkrankter an der Bevölkerung; d.h. Target population 581.750 bzw. 2.148.000 Personen; 50 % treated Population; 250 Mio. € global R&D cost; 2 competitors (1/3 of the market); Production cost 150 €/ month biological; 120 Monate Behandlungsdauer; Sales & Med-Wiss. 20 % der R&D-Kosten; Basis-Profit 8 % der Gesamtkosten; 35 % Innovationsbonus: life-threatening-disease: 5% plus medicine is curative: 30%].

Onkologie

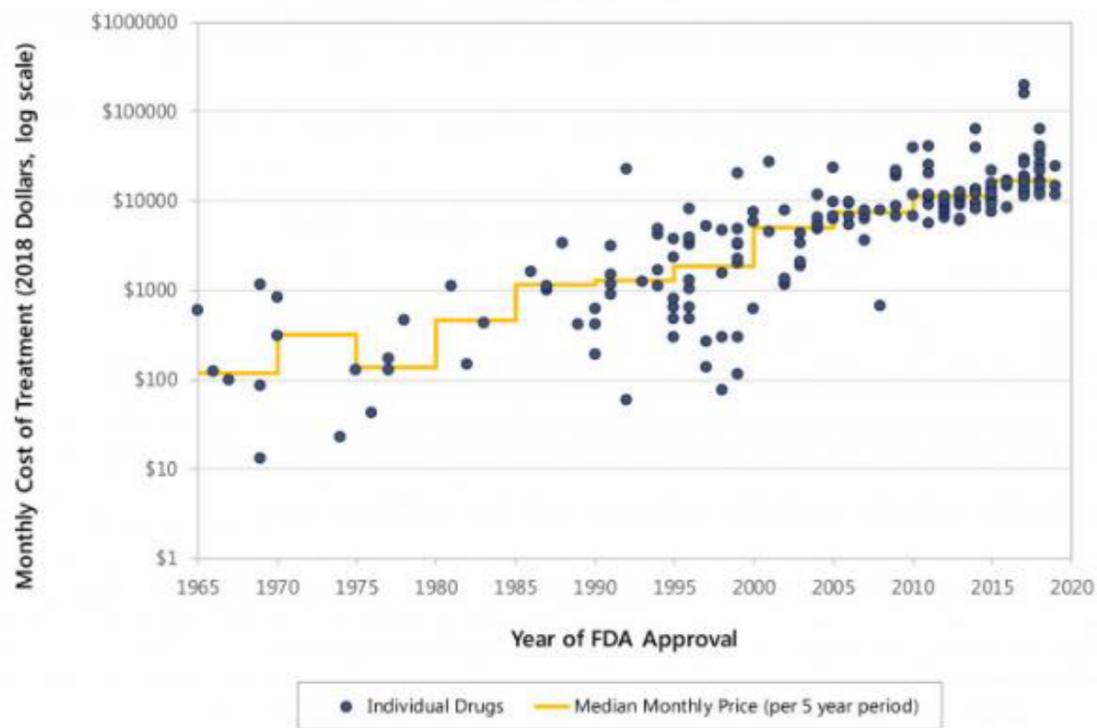
Peter Bach vom *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* hat die Entwicklung der monatlichen Therapiekosten von neuen Arzneimitteln in der Onkologie zum Zeitpunkt der FDA-Zulassung, d.h. zumeist weltweit erstem Marktzugang, von 1965 bis 2019 analysiert. Abbildung 3 verdeutlicht den Trend zu stark wachsenden Preisen. Lagen die monatlichen Therapiekosten bzw. medianen monatlichen Kosten im Jahr 1965 noch bei 100 bis 1.000 US Dollar, so sind im Jahr 2019 Kosten von rund 10.000 bis über 100.000 US Dollar monatlich für eine Krebstherapie zu verzeichnen, die logarithmische Skala ist hierbei zu beachten (Bach, 2021)⁴.

Zu beachten sind bei Arzneimitteln zur Krebstherapie die Besonderheiten der Zulassung mit immer früheren Markteintritten basierend auf Phase-I bzw. II-Studien anstelle der bisher üblichen Phase-III-Studien mit der Folge einer lückenhaften Datenlage für eine frühe Nutzenbewertung. Glaeske und Kollegen haben bereits im Jahr 2017 in einem Beitrag dieses Verbesserungspotenzial adressiert und eine späte Nutzenbewertung gefordert (Glaeske et al., 2017).

Im Folgenden werden exemplarisch die Arzneimittelpreise eines biotechnologisch hergestellten Antikörpers und einer klassischen, chemisch synthetisch produzierten Wirkstoffkombination dargestellt.

⁴ <https://www.mskcc.org/research-programs/health-policy-outcomes/cost-drugs>

Abb. 3: „Monatliche und mediane Kosten von Arzneimitteln in der Onkologie zum Zeitpunkt der FDA-Zulassung 1965 bis 2019“ modifiziert nach Peter Bach MSKCC (2021)



Source: Peter B. Bach, MD, Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Nivolumab (Handelsname: Opdivo®)

In der Gruppe der sogenannten Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) stehen derzeit die Wirkstoffe Ipilimumab (Markteintritt: 01.08.2011), Nivolumab (15.07.2015), Pembrolizumab (15.08.2015), Atezolizumab (15.10.2017), Durvalumab (15.10.2018) sowie Cemiplimab (01.08.2019) in diversen, stetig wachsenden Anwendungsgebieten zur Verfügung. ICI aktivieren indirekt die körpereigene T-zelluläre Abwehr, indem physiologische Mechanismen zum Schutz einer überschießenden Autoimmunantwort ausgehebelt werden. Nivolumab blockiert als humaner, monoklonaler Antikörper den auf T-Lymphozyten gebildeten *Programmed (cell) death-1*- Rezeptor, PD-1-Rezeptor, wodurch eine Schwächung der Abwehr durch PD-L1 bzw. PD-L2 auf Tumorzellen unterbleibt (at, 2021).

Der G-BA führt in den tragenden Gründen zu den Beschlüssen zum Wirkstoff Nivolumab aus, dass die Berechnung der Jahrestherapiekosten basierend auf der Arzneimittelpreisverordnung und der Anlage 3 der zwischen Deutschem Apothekerverband (DAV) und GKV-Spitzenverband (GKV-SV) verhandelten Preise der Hilfstaxe näherungsweise basierend auf den Preisen der benötigten Fertigarzneimittelpackungen plus Arbeitspreis (71 Euro je applikationsfertiger Lösung monoklonaler Antikörper) erfolgt. Zu beachten sei laut G-BA hierbei wiederum, dass die Hilfstaxe stetig, dynamisch verhandelt werde und sich zudem eine Intransparenz dadurch

ergebe, dass gesetzliche Krankenversicherungen mit herstellenden Apotheken auch vertrauliche Preise unterhalb der Hilfstaxenpreise verhandeln könnten, die dem G-BA nicht vorliegen⁵.

Der G-BA hat bisher 17 Bewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab durchgeführt (G-BA, 2021e). Im Zuge anschließender Verhandlungen von pU und GKV-SV ergaben die Erstattungsbeträge einen um 26 % gegenüber dem Markteintrittspreis gesenkten Preis.

Vereinfachend werden die Jahrestherapiekosten für eine Monotherapie mit Nivolumab in der Dosierung von 240 mg fix alle zwei Wochen, d.h. 26 Zyklen pro Jahr berechnet. Diese belaufen sich auf 79.308,84 Euro GKV-netto bzw. 65.799,50 Euro auf Basis des APU p.a. Für die Preisanalysen fallen die Kosten der Herstellung der Infusionslösung unter aseptischen Bedingungen in Apotheken nicht ins Gewicht, sie belaufen sich aber auf 1.846 Euro (26 x 71,- Euro) [Lauer-Taxe Stand: 15. Juli 2021] (G-BA, 2021b; G-BA, 2021a).

Mittels AIM *Fair Pricing Calculator* ergibt sich für die erstzugelassene Indikation Melanom (ICD-10 C43; Inzidenz nach GEKID⁶: 39,3/100.000) unter Berücksichtigung entsprechender Parameter ein fairer Preis von 13.825,58 Euro pro Jahr. Im Anwendungsgebiet malignes Pleuramesotheliom (ICD10: C45.0) mit der niedrigsten Inzidenz aller zugelassenen Indikationen von 2,2/100.000 ermittelt AIM faire Jahrestherapiekosten in Höhe von 22.958,58 Euro. Setzt man bei ansonsten gleichen Parametern eine kumulative Inzidenz über alle Anwendungsgebiete von 254,9/100.000 in den *Fair Pricing Calculator* ein, so ergeben sich faire Kosten in Höhe von 13.367,50 Euro pro Jahr.

Im Ergebnis liegen die mittels AIM *Fair Pricing Calculator* berechneten Jahrestherapiekosten für Nivolumab um den Faktor drei bis fünf unterhalb der vom pU derzeit am Markt realisierten Preise [APU].

Tabelle 2: G-BA Bewertungsverfahren zu Nivolumab (n=17) (G-BA, 2021e).

G-BA-Verfahren	Beginn
Hodgkin-Lymphom	01.01.2017
Malignes Pleuramesotheliom; Erstlinie + Ipilimumab	01.07.2021
Melanom	15.07.2015
Melanom, adjuvante Therapie	01.09.2018
Melanom; Kombination + Ipilimumab	15.06.2016
Melanom; Neubewertung adjuvante Therapie	01.04.2021
Melanom; Neubewertung BRAF-V600-WT Erstlinie + Ipilimumab	15.06.2018
Melanom; Neubewertung BRAF-V600-WT Erstlinie + Ipilimumab	15.06.2017
Nierenzellkarzinom	01.05.2016
Nierenzellkarzinom; Erstlinie + Cabozantinib	01.05.2021
Nierenzellkarzinom; Erstlinie + Ipilimumab	15.02.2019
NSCLC; Kombination + Ipilimumab + Pt-CT Erstlinie	15.12.2020
NSCLC; Nichtplattenepithelhistologie; nach CT	01.05.2016
NSCLC; Plattenepithelhistologie; nach CT	15.08.2015
Plattenepithelkarzinom des Ösophagus; nach Vorthherapie	01.01.2021
Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich	01.06.2017
Urothelkarzinom	01.06.2017

⁵ <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/272/>

⁶ https://atlas.gekid.de/Tabellen/Tabellen_D.php

Das Beispiel Nivolumab unterstreicht die Komplexität der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen bzw. von bekannten Wirkstoffen bei Ausweitung der Zulassung auf neue Anwendungsgebiete sowie deren Preisbildung. Mit zunehmender Anwendung steigen einerseits die Einnahmen des pU und andererseits relativieren sich auch die fixen Kosten in Folge von Skaleneffekten. Eine kontinuierliche Anpassung der Bewertung aber auch der Preisbildung an Kosten und Nutzen im gesamten Patientenkollektiv erscheint dringend notwendig. In Ergänzung zur „frühen“ Nutzenbewertung nach AMNOG wäre eine Lösung in Form einer kontinuierlichen Bewertung anhand bestmöglicher Evidenz und eines hiervon abgeleiteten „dynamischen“ Preises zu suchen.

[Parameter: cancer; 39,3/100.000; 1.758.675 Patient:innen in 10 Jahren; 50 % Behandlungsquote; 250 Mio. € R&D-cost; 2 competitors (2/3 of the market); Biological 150 € Production cost; 60 Monate Therapiedauer; Sales & Med.-Wiss.-Kosten 20 % der R&D-Kosten; Basis-Profit 8 % of total cost; 15 % Innovation Bonus: life-threatening disease 5% plus OS gain >6 months 10%].

Trifluridin/Tipiracil (Handelsname: Lonsurf®)

Die Kombination des Nukleosid-Analogons Trifluridin mit dem Thymidin-Phosphorylase-Inhibitor Tipiracil (Handelsname: Lonsurf®) erhielt am 25.04.2016 die Zulassung zur Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mKRK) in der EU als Monotherapie bei Patient:innen, die bereits verfügbare Arzneimittel erhielten oder diese in Folge von Kontraindikationen nicht erhalten können. Im Jahr 2019 kam die Anwendung bei metastasiertem Magenkarzinom hinzu, die auch Adenokarzinome des gastro-oesophagealen Übergangs umfasst (EMA, 2016). Beim mKRK attestierte der G-BA in zwei Bewertungsverfahren einen Anhaltspunkt für einen geringen ZN, in der zweiten Indikation lediglich einen Hinweis auf einen geringen ZN basierend auf einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (*Overall survival*, OS) um 2 bzw. 2,1 Monate. Das progressionsfreie Überleben (*Progression free survival*, PFS) wurde je nach Studie um 0,2 bis 0,4 Monate verlängert, Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden vom pU nicht eingereicht und bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) fielen mehr schwerwiegende UAW des CT-CAE-Grades ≥ 3 auf (G-BA, 2020). Im Innovationsreport 2019 erhielt das Kombinationspräparat gelbe Ampeln (Glaeske et al., 2019).

Die Jahrestherapiekosten belaufen sich auf 43.985,80 Euro GKV-netto bzw. 35.099,96 Euro (APU) [Lauer-Taxe mit Preisen zum 15.07.2021]. Im Zuge der Verhandlungen des Erstattungsbetrages kam es zu einer Preisreduktion um 35 % (APU). Mit dem *Fair Pricing Calculator* von AIM ergeben sich basierend auf Inzidenzen des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Institutes (RKI, 2021) Jahrestherapiekosten von 1.196,50 Euro bis 2.689,20 Euro, mithin 3,5 % bis 7,7 % des vom pU aktuell berechneten Preises (APU) unter Berücksichtigung entsprechender Parameter. Im Ergebnis ruft der pU somit einen 13 bis 29-fach höheren Preis im Vergleich APU vs. AIM auf.

[Parameter: Cancer, Inzidenz pro Jahr 22,2 mMagenCA/83,2 mKRK/ alle Indikationen 105,4; target population bezogen auf zehn Jahre 993.450/3.723.200/4.716.650; 50 % treated population; 250 Mio.€ globale R&D Kosten; 0 competitors; Produktionskosten 50 € pro Monat; durchschnittliche Behandlungsdauer zwei Monate; Sales und Med.-Wiss. 20 % der R&D-Kosten; Basis-Profit 8 % der Gesamtkosten; Innovationsbonus 10 %: life-threatening disease: 5% plus OS-gain up to 6 months: 5%].

Das Beispiel des Kombinationspräparates Trifluridin/Tipiracil zeigt, dass die Preisbildung bei Arzneimitteln in der Onkologie losgelöst von den tatsächlichen Produktionskosten erfolgt und eine Bewertung des Nutzens und der Preisbildung kontinuierlich erfolgen sollte, mithin die Erstattungsbeträge dynamisch am Stand der Evidenz adjustiert werden sollten.

Fazit

Drei Fälle der letzten Jahre alarmieren im Kontext der freien Arzneimittelpreisbildung seitens pharmazeutischer Unternehmer und verdeutlichen unseriöse Geschäftspraktiken der jeweiligen Akteure. Die Frage nach einer Bewertung der Preisbildung bereits bei Zulassung sowie kontinuierlichem Monitoring der Arzneimittelpreise mit interner und externer Referenzbildung analog anderer Länder wie der Niederlande oder Österreich stellt sich.

Im Einzelnen sind dies der Fall eines ehemaligen Hedgefondsmanagers, der die Rechte zur Vermarktung des generisch verfügbaren Wirkstoffes Pyrimethamin (Daraprim®) erwarb und den Preis von 13,50 auf 750 US Dollar je Tablette erhöhte, d.h. um über 5.555 % (Sucker-Sket, 2018).

Der pU Aspen Pharma erhöhte nach Übernahme der Lizenzen für generische Wirkstoffe zur Krebstherapie deren Preise um 300 % über den relevanten Kosten in der EU. Aspen Pharma unterlag in einem Kartellverfahren der EU und wurde zur Lieferung der Arzneimittel für fünf Jahre sowie Preissenkungen und einer verbindlichen Preisobergrenze für zehn Jahre verpflichtet (Sucker-Sket, 2021). Im Ergebnis liegt hierbei bereits eine staatliche, sogar europäische Definition von Arzneimittelverkaufspreisen vor.

Der pU Gilead initiierte mit einem Markteintrittspreis von 700 Euro je Tablette bzw. 60.000 Euro je Therapiezyklus für das Arzneimittel Sofosbuvir (Sovaldi®) eine Diskussion um die solidarische Finanzierbarkeit des Gesundheitswesens bzw. der GKV in Deutschland. Sofern alle Patient:innen mit Hepatitis-C-Virusinfektion binnen des ersten Jahres nach Markteintritt mit Sofosbuvir therapiert worden wären, wären Kosten in Höhe von zwei Dritteln der jährlichen Arzneimittelausgaben angefallen. Die Frage nach der Relation von Produktionskosten, bei Sofosbuvir ca. 100 Euro für einen Therapiezyklus, zu vom pU frei gewählten Markteintrittspreisen, hier 60.000 Euro, wurde daher breit diskutiert. Die Gewinnmarge von Gilead im Jahr 2015 in Höhe von 55 % stützt die Forderung nach einem transparenten Preismodell, das die tatsächlichen Produktionskosten erfasst und Gewinnmargen limitiert (Iyengar et al., 2016; Laschet, 2014; Ziegler, 2014a; Ziegler, 2014b).

Gesamtbeurteilung

Das Konzept zur Berechnung fairer Arzneimittelpreise und dessen Umsetzung in Form des *Fair Pricing Calculators* der NGO AIM stellt in diesem Kontext eine Bereicherung dar. Es adressiert explizit die Frage nach adäquaten, d.h. auf Basis transparenter Vollkostenrechnungen ermittelten, Markteintrittspreisen neuer Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen. Im alltäglichen Gebrauch im Rahmen von Verhandlungen mit pU zu Arzneimittelpreisen liefert es Argumente für die Kostenträger und animiert die pU zu mehr Transparenz.

Die exemplarisch berechneten Jahrestherapiekosten und der Vergleich mit den aktuellen zeigen akuten Handlungsbedarf der Politik.

Tabelle 3: Vergleich der Jahrestherapiekosten innovativer Arzneimittel auf Basis des APU zu Markteintritt bzw. aktuellen APU (Stand: 15.07.2021) vs. *AIM Fair Pricing Tool* an die Kaufkraft in D adjustierter APU

INN	FAM	Markteintritt (MA)	15. Jul 21	AIM Fair Pricing	Verhältnis AIM vs MA	Verhältnis AIM vs Juli 2021
Onasemnogen-Abeparvovec	Zolgensma	1.945.000,00 €	1.945.000,00 €	1.073.348,70 €	1,8	1,8
Nusinersen	Spinraza	304.640,00 €	256.609,90 €	30.024,35 €	10,1	8,5
Sacubitril-Valsartan	Entresto	2.007,50 €	1.599,78 €	917,84 €	2,2	1,7
Empagliflozin	Jardiance	616,85 €	523,56 €	863,12 €	0,7	0,6
Secukinumab	Cosentyx	18.588,16 €	15.187,50 €	3.279,14 €	5,7	4,6
Nivolumab	Opdivo	88.920,00 €	65.799,50 €	13.367,50 €	6,7	4,9
Trifluridin/Tipiracil	Lonsurf	54.220,83 €	35.099,96 €	2.689,20 €	20,2	13,1

Mit Ausnahme von Empagliflozin sind die derzeitigen Jahrestherapiekosten zwei- bis 13-mal so hoch, bezogen auf den Markteintritt zwei bis 20-mal so hoch, wie sie gemessen an fairen Kriterien sein sollten. Die pU sollten erläutern, wie es zu dieser Diskrepanz kommt.

Analysiert man die durch Erstattungsbetragsverhandlungen erzielten Reduktionen der Arzneimittelpreise gegenüber dem Stand zum Markteintritt, so fällt auf, dass diese bei 13 bis 31 % liegen. Bereits im Jahr 2016 hatten Busse und Kolleg:innen für einen Warenkorb um 16 bis 27 % erhöhte Preise patentgeschützter Arzneimittel in Deutschland im Kaufkraft adjustierten europäischen Vergleich ermittelt (Busse et al., 2016). Dies führt zur Frage, inwiefern die Zugeständnisse der pU im Rahmen der Verhandlungen des Erstattungsbetrages relevant über die Differenz der höheren Marktpreise in Deutschland hinausgehen.

Nutzt man den *Fair Pricing Calculator* der NGO AIM, so fallen um 45 bis 95 % geminderte Jahrestherapiekosten gegenüber der bei Markteintritt beanspruchten auf (APU). Zu beachten ist hierbei, dass die NGO AIM auch die Produktionskosten bei der Berechnung eines fairen Arzneimittelpreises berücksichtigt und die Gewinnmarge staffelt, d.h. von 8 % Basisprofit plus optionalen Innovationsbonus von bis zu 40 %, je nach evidentem Nutzenbeleg. Ausgenommen sind die Aufschläge von pharmazeutischem Großhandel und Apotheken.

Tabelle 4: Prozentuale Preisreduktion EB vs. Effekt des AIM *Fair Pricing Calculators*

INN	FAM	Preisreduktion durch Erstattungsbetrag GKV-Netto	Preisreduktion AIM APU Markteintritt
Onasemnogen-Abeparvovec	Zolgensma	NN	45%
Nusinersen	Spinraza	16%	90%
Sacubitril-Valsartan	Entresto	23%	54%
Empagliflozin	Jardiance	14%	-40%
Secukinumab	Cosentyx	13%	82%
Nivolumab	Opdivo	26%	85%
Trifluridin/Tipiracil	Lonsurf	31%	95%

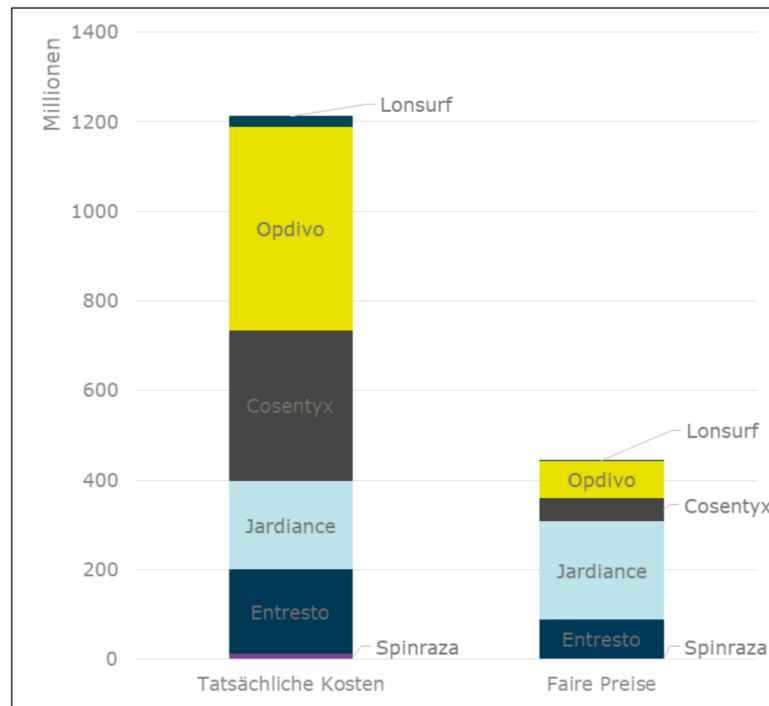
Der Umsatz der für diesen Beitrag gewählten Arzneimittel ohne Zolgensma lag bei 1,212 Mrd. Euro bzw. 5,9 % der Ausgaben der GKV für Arzneimittel mit Patentschutz (20,637 Mrd. Euro GKV-netto) im Jahr 2019 (Schwabe & Ludwig, 2020). Mit Hilfe der DDD-Absätze je PZN in 2019 kann man zum Vergleich die Kosten errechnen, die bei Verwendung der fairen AIM-Preise entstanden wären (Fricke et al., 2021; WIdO, 2021). Diese betragen in der Stichprobe insgesamt etwa 444 Mio. Euro, woraus sich potentielle Einsparungen in Höhe von 63,34 % der Ausgaben des Jahres 2019 ergeben. Auf das Segment der Patent-AM der GKV bezogen wären dies Einsparungen von rund 13 Mrd. Euro.

Tabelle 5: Potenzielle Einsparungen der GKV bei innovativen Wirkstoffen unter Nutzung des AIM *Fair Pricing Calculators* an ausgewählten Beispiel-AM bei aktuellen APU [Lauer-Taxe mit Stand 15.07.2021]

INN	FAM	Ausgaben GKV netto 2019	Ausgaben GKV bei AIM-Preis 2019	Einsparpotenzial GKV Preise 15.07.2021	Einsparpotenzial GKV Preise 15.07.2021 [%]
Onasemnogen-Abeparvovec	Zolgensma	NN		NN	
Nusinersen	Spinraza	13.729.200 €	1.571.137 €	12.158.063 €	88,56%
Sacubitril-Valsartan	Entresto	186.611.500 €	86.421.551 €	100.189.949 €	53,69%
Empagliflozin	Jardiance	198.084.200 €	221.467.133 €	-23.382.933 €	-11,80%
Secukinumab	Cosentyx	336.341.700 €	51.255.204 €	285.086.496 €	84,76%
Nivolumab	Opdivo	453.619.400 €	82.197.307 €	371.422.093 €	81,88%
Trifluridin/Tipiracil	Lonsurf	23.807.800 €	1.497.111 €	22.310.689 €	93,71%
		1.212.193.800 €	444.409.443 €	767.784.357 €	63,34%
GKV- Patent-AM netto		20.637.000.000 €		13.071.148.992 €	63,34%

In der Gesamtschau ist der *Fair Pricing Calculator* von AIM als sinnvolle Ergänzung zu bewerten. Die Details der Beschlüsse und tragenden Gründe einer Nutzenbewertung von Arzneimitteln seitens des G-BA nach § 35a SGB V können in ihrer Komplexität jedoch nur bedingt dargestellt werden. Bei vielfachen Erweiterungen der Anwendungsgebiete (Bsp. Nivolumab) oder Me-too-Präparaten sind die Ergebnisse des *Fair Pricing Calculators* entsprechend zu würdigen. Er ist aber als lernendes System zu bewerten, viele Aspekte des Preiskalkulators müssen sicher überdacht und nachjustiert werden. Trotzdem kann dieser Preisfindungsansatz als eine Aufforderung an die pharmazeutischen Unternehmer verstanden werden, mehr Transparenz für die Preisgestaltung anzubieten, weil nur dann auf einer realistischeren Basis als derzeit Preisverhandlungen durchgeführt werden können – zum Nutzen der europäischen Gesundheitssysteme und damit der Krankenkassen und deren Versicherten, aber auch zur Weiterentwicklung des Vertrauens in den Willen der pharmazeutischen Unternehmen, die Gesundheitssysteme finanziell nicht zu überfordern. Daher sollte der AIM-Vorschlag als Anlass zu einer dringend notwendigen Diskussion Beachtung finden.

Abb. 4: Vergleich der GKV-Nettoausgaben in 2019 mit den hypothetischen Ausgaben unter fairen AIM-Preisen



Anhang:

Der „Rechner für gerechte Arzneimittelpreise“ (*Fair Pricing Calculator*) der NGO AIM berücksichtigt zehn Parameter zur Beschreibung des Arzneimittels und der hiermit behandelbaren Patienten:

1. Art der Erkrankung
2. Anzahl der Patient:innen
3. Weltweite Forschungs- und Entwicklungskosten (F&E) für den „Entwickler“ des Arzneimittels
4. Galenik, d.h. Zusammensetzung des Arzneimittels sowie die Produktionskosten
5. Vertrieb und medizinisch-wissenschaftliche Information
6. Geschätzte Anzahl der Patient:innen binnen 10 Jahren (Prävalenz/Inzidenz/Anzahl)
7. Behandelte Patientengruppe
8. Anzahl Mitbewerber im Markt, d.h. Dynamik des Wettbewerbs bzw. Refinanzierung von R&D
9. Durchschnittliche Behandlungsdauer in Monaten
10. Basisgewinnsatz des pharmazeutischen Unternehmers

Die Definition des Innovationsgrades eines neuen Arzneimittels basiert auf dem therapeutischen Stellenwert mittels sieben Parametern:

1. Lebensbedrohliche oder chronisch beeinträchtigende Erkrankung
2. Keine therapeutischen Alternativen
3. Kurative Therapieoption oder bedeutsamer Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung
4. Zugewinn von mindestens sechs Monaten oder 50 % des progressionsfreien Überlebens (PFS) vs. Vergleichstherapie (Komparator)
5. Zugewinn von bis zu sechs Monaten beim Gesamtüberleben (Overall Survival OS) vs. Vergleichstherapie (Komparator) von bis zu sechs Monaten oder geringerer Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung
6. Zugewinn von über sechs Monaten beim Gesamtüberleben (Overall Survival OS) vs. Vergleichstherapie (Komparator) oder mittelgradiger Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung
7. Erhebliche Verbesserung der Lebensqualität

AIM Fair Pricing Calculator für patentgeschützte Arzneimittel
Ein Ansatz zur Ermittlung gerechterer Arzneimittelpreise in der EU und darüber hinaus

Literaturverzeichnis

- AIM (2019a). AIM proposes to establish a European drug pricing model for fair and transparent prices for accessible pharmaceutical innovations. 2019. <https://www.aim-mutual.org/wp-content/uploads/2019/12/AIMfairpricingModel.pdf>, letzter Zugriff: 13.07.2021.
- AIM (2019b). European patients need fair medicines prices. 2019. <https://www.aim-mutual.org/mediaroom/aim-presents-its-model-for-fair-and-transparent-prices-for-pharmaceuticals/?lang=de>, letzter Zugriff: 23.07.2021.
- AIM (2021a). AIM launches its calculator for fair medicines prices in Europe. 2021. <https://www.aim-mutual.org/wp-content/uploads/2021/06/PRAIMFairPricingJune2021.pdf>, letzter Zugriff: 13.07.2021.
- AIM (2021b). AIM offers a tool to calculate fair and transparent European prices for accessible pharmaceutical innovations. 2021. https://www.aim-mutual.org/wp-content/uploads/2021/06/AIMs-fair-pricing-model-Accompanying-paper-to-the-fair-pricing-calculator_June2021.pdf, letzter Zugriff: 02.08.2021.
- AIM (2021c). Mitglieder der AIM. 2021. <https://www.aim-mutual.org/mitglieder-der-aim/?lang=de>, letzter Zugriff: 13.07.2021.
- AIM (2021d). Wer wir sind. 2021. <https://www.aim-mutual.org/wer-sind-wir/?lang=de>, letzter Zugriff: 13.07.2021.
- AKdAE (2016). Aktualisierte Hinweise zum Risiko einer diabetischen Ketoazidose während der Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren. 2016. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2016/20160314.pdf>, letzter Zugriff: 28.07.2021.
- AKdAE (2018). Induktion und/oder Demaskierung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen unter Secukinumab („Aus der UAW-Datenbank“). 2018. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Bekanntgaben/Archiv/2018/20180406.html>, letzter Zugriff: 29.07.2021.
- AKdAE (2019). Risiko einer Fournier Gangrän (Nekrotisierende Faszitis des Perineums) bei der Anwendung von SGLT2-Inhibitoren („Sodium-Glucose-Co-Transporter 2 Inhibitors“). 2019. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2019/20190122.pdf>, letzter Zugriff: 28.07.2021.
- Alonso-Zaldivar R (2015). Maker of \$1,000 hepatitis C pill was focused on profits, not patients, report finds. 2015. <https://www.pbs.org/newshour/health/maker-of-1000-hepatitis-c-pill-was-focused-on-profits-not-patients-report-finds>, letzter Zugriff: 23.07.2021.
- at (2016). Finanzielle Spekulationen behindern Versorgung mit Arzneimitteln ... Strategien der Industrie am Beispiel Gilead und Sofosbuvir (Sovaldi). arzneitelegramm; 47(09/2016).
- at (2021). Wirkstoffgruppe: Checkpoint-Hemmer. 2021. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01anz-gruppe.php3?&knr=&art=Gruppe&nummer=Checkpoint-Hemmer&ord=uaw>, letzter Zugriff: 31.07.2021.
- Bach PB (2021). Price & Value of Cancer Drug. 2021. <https://www.mskcc.org/research-programs/health-policy-outcomes/cost-drugs>, letzter Zugriff: 23.07.2021.
- Beckmann S, Schillinger G (2020). Gentherapie - Geschäft mit der Hoffnung auf Heilung. Gesundheit und Gesellschaft(02).
- BMG (2021). Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung. 2021. http://www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/SGB_5.pdf, letzter Zugriff: 09.07.2021.
- Busse R, Panteli D, Schaufler J, Schröder H, Telschow C, Weiss J (2016). Preise patentgeschützter Arzneimittel im europäischen Vergleich zu den Listenpreisen in fünf ausgewählten europäischen Ländern. 2016. https://www.wido.de/fileadmin/Datendienste/Dokumente/Forschung_Projekte/Arzneimittel/wido_arz_preise_eu_vergleich_2016.pdf, letzter Zugriff: 15.05.2021.
- Eckert N, Osterloh F (2020). Kritik an steigenden Preisen. Deutsches Ärzteblatt 117(40).
- EMA (2016). Lonsurf - trifluridine / tipiracil. 2016. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lonsurf>, letzter Zugriff: 29.07.2021.
- EMA (2021a). Cosentyx - secukinumab. 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cosentyx>, letzter Zugriff: 28.07.2021.
- EMA (2021b). Entresto - sacubitril / valsartan. 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/entresto>, letzter Zugriff: 28.07.2021.
- EMA CHMP (2017). Spinraza (INN: Nusinersen) - EPAR. 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spinraza-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 24.07.2021.
- EMA CHMP (2021). Evrysdi (INN: risdiplam) - EPAR. 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evrysdi-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 24.07.2021.
- EMA CHMP, EMA CAT (2020). Zolgensma (INN: onasemnogene abeparvovec) - EPAR. 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 24.07.2021.
- FDA (2019). Statement on data accuracy issues with recently approved gene therapy. 2019. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-data-accuracy-issues-recently-approved-gene-therapy>, letzter Zugriff: 02.08.2021.

AIM Fair Pricing Calculator für patentgeschützte Arzneimittel

Ein Ansatz zur Ermittlung gerechterer Arzneimittelpreise in der EU und darüber hinaus

- Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2021). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. 2021. https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen/Produkte/Arzneimittel-Klassifikation/ATC_2021/wido_arz_amtliche_fassung_des_atc-index_2021.zip, letzter Zugriff: 25.08.2021.
- G-BA (2008). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2008. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2504/VerfO_2017-11-17_iK-2021-06-03.pdf, letzter Zugriff: 09.07.2021.
- G-BA (2016). Empagliflozin - Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. 2016. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 28.07.2021.
- G-BA (2017a). Nusinersen - Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. 2017. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3169/2017-12-21_AM-RL-XII_Nusinersen_D-294_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 19.07.2021.
- G-BA (2017b). Secukinumab - Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie / Anlage XII. 2017. https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-280/2017-08-17_Geltende-Fassung_Secukinumab_D-167_D-276.pdf, letzter Zugriff: 29.07.2021.
- G-BA (2017c). Verfahrensablauf der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. 2017. https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3188/2018-02-02_G-BA_Grafik_Verfahrensablauf-fruehe-NB_bf.pdf, letzter Zugriff: 09.07.2021.
- G-BA (2020). Trifluridin/Tipiracil - Geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII. 2020. https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-541/2020-10-01_Geltende-Fassung_Trifluridin-Tipiracil_D-535.pdf, letzter Zugriff: 29.07.2020.
- G-BA (2021a). Nivolumab - Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zum Wirkstoff. 2021. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/631/#beschluesse>, letzter Zugriff: 03.08.2021.
- G-BA (2021b). Nivolumab - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff nach § 35a SGB V - Neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, vorbehandelte Patienten. 2021. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/635/#beschluesse>, letzter Zugriff: 02.08.2021.
- G-BA (2021c). Nusinersen (Überschreitung der 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie) - Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. 2021. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4835/2021-05-20_AM-RL-XII_Nusinersen_D-614_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 19.07.2021.
- G-BA (2021d). Nusinersen (Überschreitung der 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie) - Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. 2021. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7541/2021-05-20_AM-RL-XII_Nusinersen_D-614_TrG.pdf, letzter Zugriff: 19.07.2021.
- G-BA (2021e). Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V - Nivolumab. 2021. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/filter/b-N-st-od-tg-e-0/ab/30/>, letzter Zugriff: 30.07.2021.
- G-BA (2021f). Onasemnogen-Apoparvovec (5q-assoziierte spinale Muskelatrophie) - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff nach § 35a SGB V. 2021. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/561/>, letzter Zugriff: 24.07.2021.
- G-BA (2021g). Risdiplam (5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA)) - Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zum Wirkstoff. 2021. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/680/>, letzter Zugriff: 24.07.2021.
- GKV-SV (2021a). Ausgaben für Arzneimittel (Apotheken, Versandhandel und Sonstige). 2021. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2021_q1/300dpi_11/GKV-Kennzahlen_Arzneimittel_B_2020_300.jpg, letzter Zugriff: 09.07.2021.
- GKV-SV (2021b). Ausgaben für einzelne Leistungsbereiche der GKV 2020 in Mrd. Euro. 2021. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2021_q1/300dpi_11/GKV-Kennzahlen_Leistungsbereiche_Euro_2020_300.jpg, letzter Zugriff: 09.07.2021.
- GKV-SV (2021c). Ausgaben für einzelne Leistungsbereiche der GKV 2020 in Prozent. 2021. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2021_q1/300dpi_11/GKV-Kennzahlen_Leistungsbereiche_Prozent_2020-1_300.jpg, letzter Zugriff: 09.07.2021.
- GKV-SV (2021d). Echte Arzneimittelinnovationen fördern und die Versorgung stärken. 2021. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/service_1/publikationen/20210716_Positionspapier_Arzneimittelinnovationen_barrierefrei.pdf, letzter Zugriff: 31.07.2021.
- GKV-SV (2021e). Leistungsausgaben insgesamt: Entwicklung 2016 - 2020. 2021. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2021_q1/300dpi_11/GKV-Kennzahlen_Leistungsausg_insg_B_2020_300.jpg, letzter Zugriff: 09.07.2021.
- Glaeske G, Broich K, Dicheva-Radev S, Fuchs D, Haberkamp M, Hinneburg I et al. (2020). Innovationsreport 2020. 2020. https://www.socium.uni-bremen.de/uploads/News/2020/Innovationsreport_2020_Kurzfassung.pdf, letzter Zugriff: 28.07.2021.
- Glaeske G, Dicheva-Radev S, Fuchs D, Günther J, Hinneburg I, Muth L et al. (2018). Innovationsreport 2018. 2018. https://www.socium.uni-bremen.de/uploads/News/2018/121124_Innovationsreport_2018_Kurzfassung.pdf, letzter Zugriff: 28.07.2021.

AIM Fair Pricing Calculator für patentgeschützte Arzneimittel

Ein Ansatz zur Ermittlung gerechterer Arzneimittelpreise in der EU und darüber hinaus

- Glaeske G, Dicheva-Radev S, Fuchs D, Hinneburg I, Lübs A, Morawetz AS et al. (2019). Innovationsreport 2019. 2019. https://www.socium.uni-bremen.de/uploads/News/2019/190930_Langfassung_Innovationsreport_2019.pdf, letzter Zugriff: 29.07.2021.
- Glaeske G, Ludwig W-D, Weißbach L (2017). Pflicht zur späten Nutzenbewertung. Deutsches Ärzteblatt 114(45).
- Haas A (08.07.2016). Nutzenbewertung von Arzneimitteln und Erstattung. Vortrag. Berlin.
- Hendrickx A (11.06.2021). AIM's European fair price calculator for medicines. Vortrag. Brüssel.
- hil (2019). Streit um WHO-Resolution für mehr Transparenz bei Arzneimittelpreisen. 2019. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/103372/Streit-um-WHO-Resolution-fuer-mehr-Transparenz-bei-Arzneimittelpreisen>, letzter Zugriff: 13.07.2021.
- Iyengar S, Tay-Teo K, Vogler S, Beyer P, Wiktor S, Joncheere K de et al. (2016). Prices, Costs, and Affordability of New Medicines for Hepatitis C in 30 Countries. PLoS medicine 13(5).
- Kirschner J, Fuchs D, Richter L, Glaeske G (2020). Spinale Muskelatrophie. In: Glaeske, G (Hrsg.) Innovationsreport. Bremen: Eigenverlag: 325–350.
- Laschet H (2014). Hepatitis C - Eine Arznei wertvoller als Gold. 2014. <https://www.aerztezeitung.de/Politik/Eine-Arznei-wertvoller-als-Gold-242458.html>, letzter Zugriff: 04.08.2021.
- Moon S, Mariat S, Kamae I, Pedersen HB (2020). Defining the concept of fair pricing for medicines. BMJ (Clinical research ed.) 368.
- Naumann-Winter F, Haberkamp M, Löbker W, Broich K (2020). Zulassung von Nusinersen durch FDA und EMA. In: Glaeske, G (Hrsg.) Innovationsreport. Bremen: Eigenverlag: 351-362.
- Newton M, Scott K, Troein P (2021). EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 Survey. 2021. <https://www.efpia.eu/media/602652/efpia-patient-wait-indicator-final-250521.pdf>, letzter Zugriff: 13.07.2021.
- Osterloh F (2021). Die erzielbaren Einsparungen sind durch einen wesentlichen Konstruktionsfehler begrenzt. 2021. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/120633/Die-erzielbaren-Einsparungen-sind-durch-einen-wesentlichen-Konstruktionsfehler-begrenzt>, letzter Zugriff: 12.07.2021.
- Rémuzat C, Urbinati D, Mzoughi O, El Hammi E, Belgaied W, Toumi M (2015). Overview of external reference pricing systems in Europe. Journal of market access & health policy 3.
- RKI (2021). Krebsarten. 2021. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/krebsarten_node.html, letzter Zugriff: 29.07.2021.
- Schwabe U, Ludwig W-D (2020). Arzneiverordnungs-Report 2020. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Sucker-Sket K (2018). Sieben Jahre[n] Haft für „Pharma Bro“ Shkreli. 2018. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2018/03/12/sieben-jahren-haft-fuer-shkreli>, letzter Zugriff: 03.08.2021.
- Sucker-Sket K (2021). Aspen senkt Preise für sechs Krebsarzneimittel. 2021. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2021/02/10/aspen-senkt-preise-fuer-sechs-krebsarzneimittel>, letzter Zugriff: 03.08.2021.
- van der Gronde T, Uyl-de Groot CA, Pieters T (2017). Addressing the challenge of high-priced prescription drugs in the era of precision medicine. PLoS one 12(8).
- Vogler S, Schneider P, Zimmermann N, Zuba M (2018). Preisvergleich ausgabenstarker Arzneispezialitäten 2017 - Kurzbericht. 2018. https://jasmin.goeg.at/428/2/GOeG_Preisstudie2017_Kurzbericht_dt_0F.pdf, letzter Zugriff: 12.07.2021.
- Vogler S, Vitry A, Babar Z-U-D (2016). Cancer drugs in 16 European countries, Australia, and New Zealand. The Lancet Oncology 17(1).
- WIdO (2021). PharMaAnalyst. 2021. <https://arzneimittel.wido.de/PharMaAnalyst/?0>, letzter Zugriff: 25.08.2021.
- Ziegler J (2014a). Mondpreise für Sovaldi - Entwicklung macht Regierung nachdenklich. 2014. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2014/09/29/entwicklung-macht-regierung-nachdenklich>, letzter Zugriff: 03.08.2021.
- Ziegler J (2014b). Sovaldi macht nachdenklich - Verfahren der frühen Nutzenbewertung unter Beobachtung. Deutsche Apothekerzeitung 154(40).