

Andreas van Egmond-Fröhlich

Orphan Drugs: Ökonomie, Ethik und Gesundheitspolitik

Orphan Drugs: Economics, Ethics and Health Policy

Abstract

Die Pharmaindustrie hat sich mit Orphan Drugs (OD) zu hohen und dank Monopolstellung oft überhöhten Preisen den rund 8000 seltenen Krankheiten (SK) zugewandt. Im vorliegenden zweiten Teil sollen die Lösungsmöglichkeiten für die in Teil 1 aufgeworfenen Probleme dargelegt werden. Diese bestehen erstens in einer maßvollen, verteilungsgerechten Begrenzung der öffentlichen Zahlungswilligkeit, zweitens einer internationalen Kooperation in Bewertung und Preisverhandlung neuer OD und drittens einer Vergrößerung des Nutzens von OD durch verbesserte (Früh-)Diagnostik, breitere Zugänglichkeit dank differenzierter Preisgestaltung und verbesserte interdisziplinäre Versorgung an Expertisezentren. Erst nach herausfordernden Umgestaltungen wird das öffentliche Gesundheitswesen die Expansion der Orphan Drugs und personalisierten Medizin in eine fruchtbringende und nachhaltige Bahn lenken können.

Schlüsselwörter: Personalisierte Medizin, seltene Erkrankungen, orphan Drugs, Pharma-ökonomie

Abstract

The pharmaceutical industry has focused on providing treatments for some 8,000 rare disorders (RD) by developing orphan drugs (OD), at high and often excessive prices thanks to monopoly positions. Part I of this essay considers these problems, while Part II discusses some practical aspects for solving them. These consist, first of all, of what moderate financial resources are available to public bodies, followed by, secondly, what the role of international cooperation is in the evaluation and negotiation of new ODs. But, thirdly, it also depends on the benefits and effects of new ODs, through improved early diagnostics, improved interdisciplinary care at centres of expertise, and broader accessibility through differentiated pricing. Only after a challenging transformation will public health care systems be able to move towards a broader acceptance of ODs and personalized medicine.

Keywords: personalized medicine, rare diseases, orphan drugs, pharma-economy

Dr. Andreas van Egmond-Fröhlich
FA für Kinder- und Jugendmedizin
Preyer'sches Kinderspital SMZ-Süd
Kundratstr. 3, A-1100 Wien
Andreas.VanEgmond-Froehlich@wienkav.at

Einleitung

Die Zeit der Blockbuster auf Gebieten der Massenmedizin sind vorbei. So wendet sich die Pharmaindustrie den Nischenmärkten seltener Erkrankungen zu. In dem 2019 erschienenen ersten Band von *Imago Hominis* zum Thema „Personalisierte Medizin“ wurde die Sachlage bei Orphan Drugs (OD) einschließlich der Herausforderungen und Probleme dargelegt.¹ Im vorliegenden zweiten Teil sollen nun Lösungsansätze behandelt werden.²

Es geht dabei um ökonomische, ethische und gesundheitspolitische Aspekte:

1. Ökonomie: Wie ließe sich bei OD ein nachhaltiger sinnvoller Preis finden und durchsetzen? Gibt es eine öffentliche Alternative für die Entwicklung?
2. Ethik: Gibt es einen zu hohen Preis für die Rettung eines Lebens bzw. zur Linderung des Leidens bei einem Menschen für die Solidargemeinschaft?
3. Wie könnte sich das öffentliche Gesundheitswesen den Herausforderungen stellen?
4. Wie wird die technologische Entwicklung die zukünftige Behandlung seltener Erkrankungen (SK) beeinflussen?

Durch OD verursachte Opportunitätskosten

Die Gesundheitsausgaben sind in Deutschland und Österreich mit 11,3 % bzw. 10,4 % des BIP bereits hoch. Zur Kostendämpfung ist die Steigerung der sektorenübergreifenden öffentlichen Gesundheitsausgaben (ohne Langzeitpflege) in Österreich per Gesetz auf das Wirtschaftswachstum limitiert.³ Auch andere öffentliche Ressorts wie Verkehrssicherheit, bauliche Sicherheit, Nahrungsmittelsicherheit, Arbeitsschutz, Naturschutz, Entwicklungshilfe und Sicherheit schützen schließlich Leben und Lebensqualität.

Zusätzliche Kosten für ein neues Medikament müssen folglich andernorts im Gesundheitswesen eingespart werden, soweit sie, wie bei OD in der Regel der Fall, etwaige Einsparungen im Gesundheitswesen durch die Medikamentenwirkung

überschreiten. Zweifellos gibt es im österreichischen Gesundheitssystem Einsparungspotential.⁴ Dem stehen aber zusätzliche Belastungen durch den zunehmenden Bevölkerungsanteil von alten Menschen entgegen, die oft multimorbid das Gesundheits- und Langzeitpflegesystem belasten. In der Kinderheilkunde gibt es in Österreich zudem aktuell bereits Defizite in der Kostenübernahme von Therapieangeboten (Psychotherapie, Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie und im Case-Management), in der Behandlung von Entwicklungsstörungen und der Adipositas. Das sind häufige Erkrankungen, die weniger im Rampenlicht stehen. Nicht oder zu spät behandelt führen sie aber zu erheblichen Folgen für die Gesundheit und Integration. Es steht also zu befürchten, dass selbst ehrgeizige Einsparungen durch Effizienzsteigerung von den zusätzlichen Aufwendungen kompensiert werden.

Daher ist zu folgern, dass die Steigerung der Gesamtausgaben für OD in Höhe von ca. 11,3%, ausgehend von knapp 4% der öffentlichen Gesundheitsausgaben (also ca. +0,4% der gesamten öffentlichen Gesundheitsausgaben pro Jahr) letztlich zu schädlichen Einsparungen beim medizinischen Personal oder bei Leistungen führt. Wie schädlich, wo und für wen bleibt dabei völlig dunkel.

Was ist ein nachhaltiger sinnvoller Preis?

Welchen Preis kann sich das öffentliche Gesundheitswesen nachhaltig leisten, ohne andere ebenso wichtige gegenwärtige und zukünftige Aufgaben zu vernachlässigen? Er liegt unter dem gesellschaftlichen Nutzwert und erlaubt den fortlaufenden Ausbau der Behandlung von SK mit OD. Ein nachhaltig sinnvoller Preis amortisiert andererseits die Kosten für Forschung und Entwicklung, Produktion, Vertrieb und einen ausreichenden Kapitalertrag für die Pharmafirma innerhalb des Patentschutzes bzw. bis es durch ein überlegenes OD verdrängt wird.

Er sucht den optimalen Kompromiss zwischen dem öffentlichen Interesse an wirtschaftlichem

Vorgehen im Hier und Jetzt und der Zukunftsinvestition durch einen wirtschaftlichen Anreiz zur Forschung und Entwicklung von OD für relevante weitere seltene Erkrankungen. Dieses Optimum ist vom gesellschaftlichen Wert der Therapie und der aktuellen lokalen öffentlichen Finanzsituation im Gesundheitswesen ebenso abhängig wie vom globalen Absatzmarkt und den kostenrelevanten Rahmenbedingungen für Forschung und Entwicklung.

Im Rahmen der Diskussion *Transparent Value Framework*, also des transparenten Werterahmens MoCA,⁵ wurden generelle Richtlinien für die Beurteilung und Preisfindung von OD aufgestellt.

Im Folgenden sollen die Optionen für die Öffentlichkeit dargelegt werden, angesichts des Versagens freier marktwirtschaftlicher Prinzipien den Preis zu begrenzen.

Das internationale Preisreferenzsystem

Eine Begrenzung der Zahlungsbereitschaft für eine OD durch Orientierung am internationalen Preisniveau ist in deutschsprachigen Ländern derzeit die einzige Option. Eine Orientierung an Nationen mit Begrenzung der Zahlungswilligkeit auf den gesellschaftlichen Nutzen (s. u.) wie z. B. England, wird aber durch geheime Rabatte in „managed-entry agreements“ vom Discount-Typ behindert. In den übrigen Nationen werden die Preise nur nivelliert. Während Kanada sein Preisreferenzsystem unschädlicherweise am Medianpreis von Staaten mit ähnlichem BIP orientiert, gibt es viele Nationen, die sich in einer Extremform der internationalen Preisreferenz am internationalen Minimalpreis orientieren und die somit eine solidarisch differenzierte Preisgestaltung verhindern.

Cost-Plus (mit wertabhängigem Bonus)

Soll der gerechte Preis für ein OD aus den tatsächlichen Aufwendungen für die Entwicklungs- und Produktionskosten plus eine risikogerechte Kapitalrendite (engl „cost plus“) berechnet wer-

den, so müssen die Kosten durch den Produzenten verbindlich offengelegt werden.⁶ Wird der Indikationsbereich nach der Kostenübernahme ausgeweitet, muss der Preis entsprechend der „economy of scale“ gesenkt werden. Alternativ könnte der internationale Patentschutz nach Erreichen einer definierten Gewinnmarge beendet werden. Danach sollte eine Generikaproduktion zur deutlichen Preissenkung erfolgen.

Auch dieses Verfahren der Preisbegrenzung hat eine Reihe von Problemen:

1. Weil dabei jeglicher Anreiz kosteneffizient zu entwickeln fehlt, wurde vorgeschlagen,⁷ statt den Ist-Kosten marktübliche Entwicklungs- und Kapitalkosten anzusetzen.
2. Da zudem der Anreiz fehlt, hochwirksame OD zu entwickeln, könnte ein Bonus aufgeschlagen werden, der zum gesellschaftlichen Nutzen des Medikaments proportional ist.
3. Oft werden Biotech Startups, die eine neue OD bis zur klinischen Testung entwickelt haben, von internationalen Pharmariesen teils recht teuer aufgekauft oder deren Patentrechte erstanden. Ist jede beliebige Kaufsumme als Teil der Entwicklungskosten zu werten, oder sind die echten Entwicklungskosten der Biotech-Firma zu erfragen?
4. Nur ein geringer Anteil der mit teils großen Kosten verbundenen Entwicklungsversuche von ODs bringt es zu Marktreife und ökonomischem Erfolg. Die Pharmaindustrie stellt in Frage, dass eine Zuordnung der Entwicklungskosten von erfolglosen Medikamentenentwicklungsversuchen zu den Entwicklungskosten einer erfolgreichen OD definiert werden kann.
5. Die OD produzierenden Pharmafirmen wären nicht an einer Offenlegung interessiert und könnten nur durch eine große internationale Allianz dazu gezwungen werden.

Wertbasierte Preisgestaltung bei ultra orphan drugs (UOD)

Die begrenzte Zahl von behandelbaren SK, die über der Schwelle der sehr seltenen Erkrankungen liegen, wird bald mit einem (oder mehreren) ODs versorgt sein. Die OD-Entwicklung wird sich dann vermehrt auch den sehr seltenen Erkrankungen zuwenden. Die wenigen bisher zugelassenen Ultra Orphan Drugs (UOD) sind auch in Summe derzeit noch wenig relevant für das Gesundheitsbudget. Viele tausende sehr seltene Krankheiten warten jedoch auf eine UOD, die jeweils weltweit Umsätze von meist über einer Milliarde Euro im Zeitrahmen des Patentschutzes erzielen müssten. Auch „cost-plus“-begrenzt werden UOD 5-stellige Jahresbehandlungskosten verursachen. Die Entwicklung zu immer selteneren Erkrankungen kann bis zur personalisierten Therapie für einen einzigen Patienten führen, wie der Fall der 6-jährigen Mila mit neuronaler Ceroidlipofuszinose Typ 7 belegt.⁸ Von dieser das Nervensystem zerstörenden Erkrankung sind weltweit nur 70 Fälle beschrieben. Dank Spenden und einer Spitzenleistung am Boston Children's Hospital (USA) wurde ein individuell auf das Mädchen zugeschnittenes splicing-modulierendes Oligonukleotid (Mila-sen) entwickelt und an ihr erfolgreich erprobt.

Dank des wissenschaftlich-technischen Fortschritts könnten die Gesamtkosten für UODs bald budgetrelevant kumulieren. Um auf die Zukunft vorbereitet zu sein, muss sich die Gesellschaft daher fragen, ob es ethisch und politisch vertretbar ist, die Zahlungswilligkeit zusätzlich zur cost-plus-Begrenzung auf der Basis des gesellschaftlichen Nutzwerts zu begrenzen.

Gibt es ein Recht auf Therapie zu jedem Preis?

Nach der umstrittenen Rechtsauffassung von Dr. Edgar Starz, Steiermärkischer Krankenanstaltenverband⁹ muss die intramurale Behandlung mit OD mit den Ressourcen erfolgen, die dem Rechtsträger aufgrund des Krankenanstaltengesetzes zur Verfügung gestellt wurden und kann deshalb eingeschränkt werden.

Der Europäische Gerichtshof für Menschenrechte leitet aus dem Recht auf Leben, wie es in Art. 2 der europäischen Menschenrechtskonvention festgeschrieben ist, Handlungspflichten des Staates zum Schutz des Lebens ab, sagt aber, dass den Staaten keine übermäßigen Lasten auferlegt werden dürfen.

In Deutschland und Österreich besteht mit der historischen Bürde der Vernichtung „unwerten“ Lebens im Nationalsozialismus eine besondere ethische Empfindsamkeit und eine Begrenzung der Kosten-Nutzwertrelation, die implizit dem Leben einen Geldwert zuordnet und wird deshalb bisher vermieden. Gemäß der vom Deutschen Ethikrat¹⁰ empfohlenen Richtlinien darf eine medizinisch notwendige Therapie, für die es keine billigere Alternative gibt, also eine neue OD mit Monopolsituation, nicht verweigert werden.

Das ethische Dilemma hochpreisiger Medikamente

Diese deontologische Position basiert letztlich auf ethischer Intuition. Neue empirische Untersuchungen (vgl. Neuroethik) weisen die Existenz eines dualen Systems des menschlichen moralischen Urteilsvermögens nach.¹¹ Der unbewusst operierende, intuitive, moralisch affektive Teil, der eine wichtige Quelle der deontologischen Ethik darstellt, bewältigt sehr rasch und effektiv moralische Alltagsfragen im Umgang mit dem direkten sozialen Umfeld. Er bevorzugt aber identifizierbare Opfer, die eine emotionale Verbindung ermöglichen,¹² ist unempfindlich gegenüber Zahlen¹³ und bildet die psychologische Grundlage für die mächtige Neigung im Menschen, auch auf Kosten von anderen Personen¹⁴ ein einzelnes, akut bedrohtes, identifiziertes Leben zu retten („Rule of Rescue“). Diese Fehlleistungen der moralischen Intuition bei komplexen Entscheidungen wird auch als moralische Illusion bezeichnet.¹⁵ Zur Illustration sei auf den Fall eines knapp eineinhalbjährigen Buben mit spinaler Muskelatrophie in Deutsch-

land verwiesen,¹⁶ der von der Therapie mit der OD Nusinersen nicht zur Zufriedenheit der Eltern profitierte. Für die Eltern konnten mit einer Medienkampagne unterstützt durch viele Stars und einem Patientenvideo 1,3 Millionen Euro für eine Behandlung mit dem neuen Gentherapeutikum Zolgensma gesammelt werden. Mit diesem Geld hätte man in Entwicklungsländern tausenden Kindern das Leben retten, oder bei uns 200.000 Neugeborene auf SMA screenen können, was 30 betroffenen Kindern dank präsymptomatischer Therapie die Chance auf ein gering behindertes Leben ermöglicht hätte (Langzeitdaten fehlen, aber die frühe Entwicklung ist sehr vielversprechend).

Die in Großbritannien, Skandinavien und den Niederlanden salonfähige konsequentialistische Ethik lässt das Recht des Einzelnen auf wirksame Behandlung dort aufhören, wo überhöhte Kosten das Recht auf Gesundheit der restlichen Bevölkerung unverhältnismäßig schmälern.

Der gesellschaftliche Wert einer Behandlung besteht dabei in erster Linie aus dem medizinischen Nutzen für den Betroffenen. Bei der Nutzwertanalyse (CUA) wird das Verhältnis aus zusätzlichen Kosten und einem standardisierten zusätzlichen Nutzen, als incremental cost-effectiveness ratio (ICER) gebildet. Da es einen Vergleich dieser Kosten-Nutzen-Relation zwischen allen medizinischen Leistungen erlaubt, ist es das Standardanalysewerkzeug zur Verteilung limitierter Ressourcen und wird in 20 europäischen Nationen¹⁷ als Hauptkriterium für das Health Technology Assessment (HTA) verwendet. Der gesundheitliche Netto-Nutzen eines neuen Medikamentes (z. B. OD) wird am Gewinn von Lebensjahren und der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beurteilt, indem der Gewinn an qualitätsadjustierten Lebensjahren (QALYs) berechnet wird.

Eine Reihe von Ländern hat Grenzbereiche für die Zahlungsbereitschaft für neue Therapien explizit festgelegt. In England und Wales

verwendet das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) einen Grenzbereich für die Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER), der sich aus einer statistischen Auswertung der Korrelation zwischen Ausgaben und Mortalität für verschiedene Krankheitsgruppen in englischen Gesundheitsbezirken,¹⁸ die £12.936/QALY (ca. 50% des pro Kopf Bruttosozialprodukts) ergab. Ähnliche Grenzwerte gibt es z. B. auch in den Niederlanden (€ 50.000). Gemäß WHO wird ein Projekt als höchst kosteneffizient bezeichnet, falls die Kosten pro QALY unter dem BIP pro Kopf liegen. Überschreiten die Kosten das Dreifache des BIP pro Kopf, gilt eine Maßnahme als nicht mehr effizient.¹⁹ Zwischen den beiden Werten gilt das Projekt als kosteneffizient. Der Grenzbereich wird u. a. von Gesundheitsausgaben, Altersstruktur, Gesundheitsverhalten und der Effizienz im Gesundheitswesen beeinflusst. Er ist daher orts- und zeitvariabel. Zum Vergleich: Das österreichische pro Kopf BIP beträgt knapp € 50.000.

Der gesellschaftliche Wunsch, niemanden von einer Behandlung von vorne herein auszuschließen, wird in England und Wales mit einem deutlich auf £ 100.000 erhöhten Grenzwert für die Kosten/Nutzen Relation für UOD eingepreist. Auch in anderen Bereichen muss staatliches Risikomanagement eine Abwägung zwischen Schutz des Lebens und Schutz von sonstigen Rechtsgütern treffen, wie z. B. Sicherheit im Straßenverkehr, Reaktorsicherheit, Umweltschutz,²⁰ Klimafolgenabschätzung,²¹ Luftverschmutzung,²² die mit 50.000/QALY kongruent sind.

Diese Herangehensweise an das ethische Dilemma hochpreisiger Medikamente basiert auf dem zweiten, rationalen, die Folgen von Handlungsalternativen abschätzenden Teil des dualen Systems des moralischen Urteilsvermögens.

Um die Fairness zu verbessern, berücksichtigen englische, schottische, schwedische und französische HTAs zudem auch den Schweregrad und den unbefriedigten medizinischen Bedarf.²³ Das

erhöht den Nutzwert von OD, bei denen definitionsgemäß beides vorhanden ist. Die Seltenheit einer Erkrankung per se sollte die Zahlungsbereitschaft nicht erhöhen, denn dies würde auf individueller Vergleichsebene zu einer Ungleichbehandlung führen²⁴ und wurde von der englischen,²⁵ kanadischen,²⁶ schwedischen²⁷ und norwegischen Bevölkerung bei einer Befragung als Begründung abgelehnt.²⁸ Entsprechend differenzieren HTAs in Schweden, Norwegen, Lettland und Österreich nicht formell nach der Seltenheit.²⁹ Man könnte dies auch als Kompromiss zwischen den beiden Teilen des dualen Systems des moralischen Urteilsvermögens interpretieren.

Öffentliche Lenkung und öffentliche Entwicklung

Ein Ausweg aus den praktischen und ethischen Problemen der beschriebenen Verfahren zur Preisbegrenzung ergibt sich aus öffentlich gelenkter Entwicklung von (U)ODs. Die Consultative Expert Working Group on Research and Development (CEWG) der WHO hat sich stark für eine multilaterale globale Forschungs- und Entwicklungskonferenz ausgesprochen, um öffentlich finanzierte Forschung und Entwicklung national als öffentliches Gut zu behandeln und nicht dem Patentschutz zu unterwerfen.³⁰ Es zeigt auch die immensen Einsparungen durch wiederholten Einsatz derselben Technik, die auf dem kommerziell entwickelten Nusinersen basiert und nun für weitere Splicing Mutationen bei unterschiedlichsten Krankheitsbildern weiterverwendet wird und lässt erwarten, dass sich unter günstigen Umständen sogar eine gentechnologische Einzelfalltherapie zu vertretbaren Kosten (ICER) gestalten lässt.

Für die Erforschung von seltenen Erkrankungen gibt es bereits heute eine europäische Zusammenarbeit in Projekten zu seltenen Erkrankungen (E-Rare) als Teil der European Research Area Netzwerken (ERA-NET). Eine belgisch-niederländische Arbeitsgruppe hat eine öffentlich kon-

trollierte Medikamentenentwicklung durch einen öffentlichen Interessenverband angedacht,³¹ der Prioritäten festlegt und Forschungsaufträge vergibt. Der Fokus liegt auf UOD. Die Pharmaindustrie kann per Ausschreibung als Dienstleister in die Entwicklung einbezogen werden und übernimmt die Produktion. Die Patentrechte verblieben dabei in öffentlicher Hand und/oder frei zugänglich. Für weitere innovative Optionen zur Preiskontrolle für OD wird auf das EU Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health (EXPH) verwiesen.³²

Nationale und internationale Zusammenarbeit bei HTA, Kostenübernahmeentscheidung und Preisverhandlung

Ein erster Schritt wäre eine gemeinsame HTA und Entscheidung zur Kostenübernahme für ganz Österreich, egal ob die OD ambulant oder stationär verwendet wird. Eine gemeinsame europäische HTA für OD wäre noch besser, transparenter, kongruenter und aus Sicht der Industrie zeit- und kostensparend. Das European Network für Health Technology Assessment (EUnetHTA) für OD ist ein freiwilliger Zusammenschluss. In der European Collaboration on Relative Effectiveness Assessment, die sich allerdings nicht mit OD beschäftigt, ist Österreich bereits Mitglied.³³

Die Entscheidungen für die Kostenübernahme und deren Kriterien sollten in einem ersten Schritt von einem nationalen Gremium transparent und nachvollziehbar getroffen werden. Die gesellschaftlichen Werte, auf denen die Entscheidungen beruhen, sollten dazu „am grünen Tisch“ in einem nationalen gesellschaftlichen Konsens von Experten unter Einbeziehung der Öffentlichkeit diskutiert werden. Durch den Ausschluss von Einzelfallentscheidungen für OD werden zentrale Preisverhandlungen erzwungen.

Ohne Marktmacht scheitert jeder noch so gut begründete Versuch, die Preise zu begrenzen, ggf. sogar auf Kosten der Patienten. Aktuell fehlt Österreich die Marktmacht in den Preisverhandlungen, da die Preise für die in den Krankenhäusern appli-

zierten OD derzeit von jedem Krankenhausverbund individuell verhandelt werden.³⁴ Bei den ambulant über die Krankenkasse finanzierten OD ist die Lage oft nicht besser, da viele nicht im Erstattungskodex (EKO) gelistet sind, sondern per Einzelfallentscheidung finanziert werden.

Der österreichische Gesetzgeber hat die Bedeutung von Marktmacht und Effizienz erkannt und daher die „Entwicklung und Umsetzung eines gemeinsamen sektoren- und bundesländer- und EU-mitgliedstaatenübergreifenden Einkaufs und einer Bewirtschaftung von Medikamenten einschließlich von Finanzierungslösungen“ gemäß Vereinbarung zwischen dem österreichischen Bund und den Bundesländern [1] unter Art. 14(3) beschlossen:

„Für definierte hochpreisige und spezialisierte Medikamente sind auf Bundes- und/oder Landesebene gemeinsame Versorgungsmodelle sowie sektorenübergreifende Finanzierungskonzepte mit gemeinsamer Finanzverantwortung zu entwickeln und in der Folge umzusetzen.“

Der für die Marktmacht entscheidende Schritt ist die gemeinsame Preisverhandlung. Hierzu gibt es bereits eine Reihe von freiwilligen europäischen Kooperationen,³⁵ wie z. B. die BeNeLuxA – „collaboration on procurement of pharmaceuticals for rare diseases“, in der Belgien, die Niederlande, Luxemburg und Österreich kooperieren. Die Vision für eine Zukunft, die das neue österreichische Gesetz umsetzt, ist damit klar.³⁶

Den Nutzen einer OD optimieren

Bislang haben wir uns damit beschäftigt, wie die Kosten für OD für das öffentliche Gesundheitswesen auf die Erstattung der privaten Forschungs-, Entwicklungs-, Kapital- und Produktionskosten beschränkt werden können. Ebenso wichtig ist es aber, den Nutzen der OD zu optimieren.

Hierzu ist folgendes erforderlich:

- rasche, aber sorgfältige HTA und Entscheidung zur Kostenübernahme, z. B. durch „horizon scanning“,

- rasche und alle Fälle erfassende Diagnosestellung,
- Behandlung aller Patienten, die von der OD nachweislich profitieren,
- Ausweitung auf ärmere Länder durch solidarische Preisgestaltung,
- Ausweitung des Anwendungsgebietes auf pathophysiologisch verwandte Krankheitsbilder und
- optimale, ganzheitliche Behandlung des Patienten und Förderung seiner Teilhabe und Integration an Expertisezentren.

a) Effiziente Diagnosestellung und Erfassung von geeigneten Patienten

Der zukünftige Einsatz von künstlicher Intelligenz dürfte den mit tausenden seltenen Erkrankungen überforderten Ärzten der Primär- und Sekundärversorgung rasch zu zielführenden Hypothesen verhelfen. Für die effiziente Diagnosestellung und rasche Einleitung der Behandlung sind gut ausgestattete Expertisezentren nötig (s. u.). Für einige gut behandelbare Krankheitsbilder, wie die spinale Muskelatrophie, wird ein genetisches Neugeborenencreening einzuführen sein. Damit dies möglich ist, bedarf es der geeigneten Interpretation oder besser einer Novelle des Gentechnikgesetzes, das aus einer Zeit stammt, in der diese diagnostischen und therapeutischen Optionen nicht bestanden.

b) Ausweitung des Nutzens und des Marktes durch solidarische Preisgestaltung

Die Satzung der WHO besagt: „Es ist eines der Grundrechte jedes Menschen ohne Unterschied der Rasse, der Religion, der politischen Überzeugung, der wirtschaftlichen oder sozialen Lage, sich einer möglichst guten Gesundheit zu erfreuen.“³⁷ Das Menschenrecht auf Gesundheit wurde als Teil des Rechts auf einen angemessenen Lebensstandard in Art. 12 des Internationalen Pakts über wirtschaftliche, soziale und kulturelle Rechte (IPWSKR, UN-Sozialpakt) von 1966 von 159 Staaten ratifiziert.³⁸

Entsprechend dem Präzedenzfall bei der HIV-Behandlung liegt die Lösung auch für OD in einer solidarischen, differentiellen Preisgestaltung. Der Preis für jede Nation sollte sich dabei am lokalen gesellschaftlichen Nutzen und der damit verbundenen Zahlungsbereitschaft orientieren. Gemäß einer WHO-Empfehlung soll sich die ICER am lokalen pro-Kopf BIP orientieren.

Diese könnte entweder durch einen zentralen Einkauf, durch einen freiwilligen Zusammenschluss von Nationen oder durch eine entsprechende Preisgestaltung der Hersteller von OD erfolgen. Bei entsprechender Gestaltung können davon nicht nur Patienten in ärmeren Ländern, sondern auch reichere Länder wie Österreich und die Pharmaindustrie profitieren.

Um eine solidarische Preisgestaltung erfolgreich umzusetzen gilt es als erstes, das internationale Preisreferenzsystem so zu modifizieren, dass auf pro-Kopf BIP oder Gesundheitsbudget normierte Preise als Referenz verwendet werden.

Eine weitere Voraussetzung ist die Verhinderung von Parallelimporten von teuren Medika-

menten. Die unethische Bereicherung auf dem Rücken von Patienten in ärmeren Ländern muss gesetzlich unterbunden werden. Eine alternative Lösung bestünde darin, dass alle Nationen, die eine Versorgung mit dem Medikament anstreben, das Medikament zu den variablen Kosten erhalten und dass darüber hinaus jede Nation mit öffentlichem Gesundheitswesen eine dem nationalen Gesundheitsbudget (oder alternativ dem BIP) angemessene jährliche Grundsumme für die Fixkosten an die Produktionsfirma für die Dauer des Patentschutzes zahlt.

c) Optimierte Behandlung an Expertisezentren

Der Gesetzgeber fordert mit Recht eine qualitätsoptimierte interdisziplinäre Versorgung auch für SK. Im Rahmen des Ergebnisberichts zu seltenen Erkrankungen in Österreich aus dem Jahr 2012⁴⁰ wurde bereits ein Mangel an Personal- und Zeitressourcen in spezialisierten Zentren für SK moniert. Der Aufwand für die Applikation von OD und Post-Marketing-Untersuchungen haben die Situation weiter verschärft.

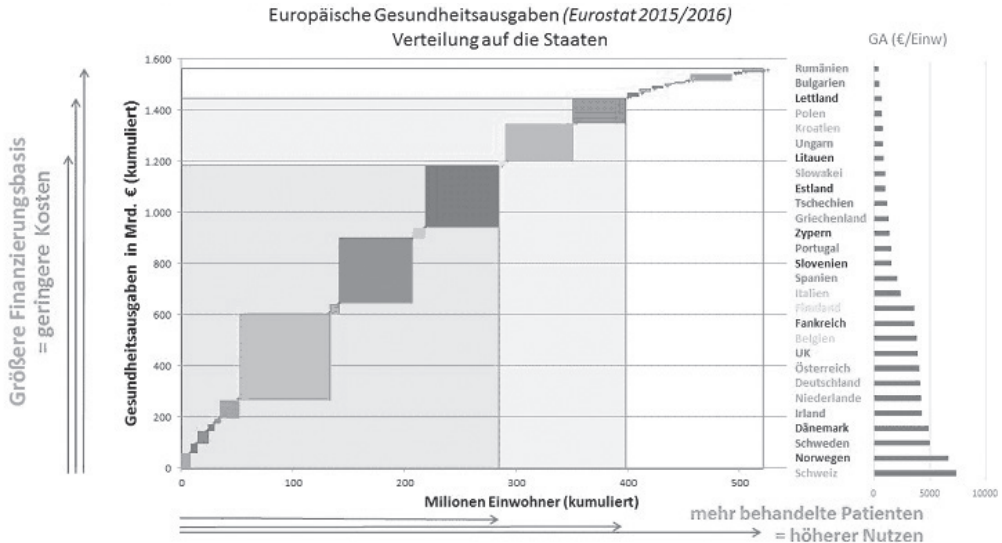


Abb. 1: Effekte einer solidarischen Verteilung in der EU.³⁹ Die Verfügbarkeit von OD in EU Mitgliedstaaten mit geringerem pro-Kopf Gesundheitsbudget (flachere Rechtecke) vergrößert den gesundheitlichen Nutzen (mehr behandelte Patienten) und die Finanzierungsbasis.

Die nationale und europäische Bündelung von Patienten mit SK in Expertisezentren wird durch European Reference Networks vorangetrieben. Es gibt bereits 24 europäische Referenznetzwerke für SK, um Ressourcen und Erfahrungen zu bündeln sowie qualitativ hochspezialisierte Therapien teils grenzüberschreitend anbieten zu können. In gut ausgestatteten Expertisezentren könnte die Therapie mit teuren OD obligat durchgeführt bzw. koordiniert werden und so eine exakte Indikationsstellung, Aufklärung, Überwachung des Therapieverlaufs, ein Therapieabbruch bei fehlender Wirksamkeit und Dateneingabe in firmenunabhängigen internationalen Patientenregistern gesichert werden. Eine entsprechende personelle Ressourcenallokation an die zuständigen Expertisezentren sollte proaktiv mit der Kostenübernahme für ODs erfolgen.

d) Ein Setting-übergreifender Sondertopf zur Finanzierung von OD ist unerlässlich

Für manche Patienten ist eine intravenöse Heim-Therapie möglich, die Schul- und Arbeitsversäumnisse vermeidet und Kosten spart. Dies scheiterte bislang meist am Widerstand der Krankenkassen, die nur für die ambulant, nicht aber für die in Krankenanstalten verabreichten OD zahlen müssen. Dies führt aber in spezialisierten Kinderabteilungen zu einer Explosion der Medikamentenbudgets (teils über 90 % für OD). Weil kein Bundesland die Kosten für Patienten aus anderen Bundesländern tragen will, folgt zudem, dass OD intramural nur in Einrichtungen desselben Bundeslandes verabreicht werden dürfen. Kleinere österreichische Bundesländer können jedoch aufgrund der sehr kleinen Patientenpopulation (oft einzelne Patienten) keine Expertise aufbauen.

In Deutschland wurden Sonderentgelte im Rahmen der Neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) beantragt. In der Schweiz erfolgt eine jährliche Vergütung über die Invalidenversicherung. Frankreich und die Niederlande verwenden einen Sondertopf. Es steht zu hoffen,

dass die Kassenreform eine zentrale Vergütung intramural applizierter OD in Österreich erleichtert.

Ausblick in die Zukunft einer hochtechnologischen, individualisierten Medizin

Daraus lässt sich ableiten, wie sich die Medizin im 21. Jahrhundert weiter entwickeln könnte:

1. Die genetische Diagnostik wird weiter an Bedeutung gewinnen, eine höhere Aufklärungsquote erzielen, vermutlich auch weiterhin billiger werden und zunehmend zur krankenkassenfinanzierten Routinediagnostik für bestimmte Krankheitsbilder gehören
2. Dabei werden bei immer mehr Menschen, in immer mehr Genen immer mehr verschiedene Gendefekte und pathogene Varianten aufgedeckt. Aufgrund der Seltenheit der einzelnen Mutationen und der Fülle noch unbekannter Mutationen werden zunehmend internationale Datenbanksysteme und künstliche Intelligenz eingesetzt werden, um für jede der rund 100 individuellen Veränderungen im WES (whole exome sequencing) vorherzusagen, ob sie irrelevant oder krankmachend sein dürften und ob sie die Symptome und Zeichen eines Patienten erklären.
3. Die gesammelten genetischen und klinischen Daten werden zunehmend zur Basis universitärer Forschung und in Folge privatwirtschaftlicher Entwicklung von Therapien.
4. Dabei wird weiter versucht werden, die Verarbeitung der RNA (RNA-Processing) bzw. die Übersetzung von Genen in Proteine zu beeinflussen. Eine weit größere Revolution steht mit der Gentherapie an. Noch sind nur einzelne zugelassen, aber Dutzende sind in Entwicklung. Auch ist nicht auszuschließen, dass eine Genreparatur mittels der neuen Genschere eines Tages auch therapeutisch eingesetzt werden kann. Die Grenze des therapeutisch Machbaren wird also ständig verschoben. Mit zunehmender Erfahrung und Routine in der Anwendung dieser Verfah-

- ren dürften die Entwicklungen wesentlich schneller und billiger werden.
5. Indem die Wahrscheinlichkeit der Diagnose von bestimmten Gendefekten in reicheren Ländern rasch zunimmt und die Zahl der Länder, die sich eine entsprechende Diagnostik leisten können, steigt, wird der mögliche Absatzmarkt für solche Medikamente stets größer, die Entwicklung von UOD für immer seltenere Krankheiten rentabel und die Preise können verringert werden.
 6. Auch viele Patienten mit polygen vererbter Krankheitsbereitschaft werden schließlich von den Erkenntnissen der Pathophysiologie und von der Behandlung mit OD profitieren. Dazu wird der Indikationsbereich der ODs ausgeweitet. Dies wird Grundlage einer echten personalisierten Medizin, aber auch die Kosten werden dadurch expandieren.
 7. Die immer speziellere Diagnostik und Therapie, aber auch die Forschung, Entwicklung und Durchführung von Therapiestudien wird in immer stärkerem Maße die Bildung von Expertisezentren erfordern. Diese werden je nach Seltenheit regional, national oder international Patienten bündeln und dafür entsprechend gefördert werden. Durch Satellitenbildung wird dennoch eine regionale Behandlung ermöglicht. Die Zentren werden von der Übernahme der Kosten der ODs entlastet und national und europäisch gefördert.
 8. In einem nur scheinbar gegenläufigen Prozess steht der Zugang zu Datenbanken mit künstlicher medizinischer Intelligenz. Diese wird bald marktreif und sich dann wohl rasch von den Universitätskliniken bis zu den Primärversorgungszentren und vielleicht auch bis hin zum Patienten verbreiten. Nur mithilfe von elektronischer Datenverarbeitung wird das angesammelte, die Menschen überfordernde Wissen um Diagnosen und Therapien zum Nutzen der Bevölkerung zugänglich und für raschere Diagnosen bei SK sorgen.
 9. Für genetisch bedingte SK mit frühem Beginn einer irreversiblen Schädigung und gutem Ansprechen auf frühe Therapie mit ODs, wird sich ein genetisches Neugeborenencreening etablieren, da dies die Kosten/Nutzenrelation verbessert oder gar Kosten spart.
 10. Die öffentlich finanzierten Gesundheitswesen werden sich international zusammenschließen, um neue OD zu bewerten, Preise sinnvoll und solidarisch zu verhandeln, und bei UOD auch eine öffentliche Entwicklung gemeinsam durchzuführen. Dies wird dank sinnvoller öffentlicher Lenkung zu einer nachhaltigen Entwicklung von OD führen.

Abkürzungen und Glossar

BIP	Bruttoinlandsprodukt
EU	Europäische Union
HIV/ AIDS	Humanes Immunschwäche Virus/ acquired immune deficiency syndrome
HTA	Health technology assessment
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
MoCa	Mechanism of Coordinated Access to orphan medicinal products
OD	„Orphan drugs“
QALY	Qualitätsadjustiertes Lebensjahr
SK	Seltene Krankheit (Prävalenz < 5/10.000 Einwohner)
SMA	Spinale Muskelatrophie, eine ge- netische Erkrankung, bei der die motorischen Vorderhornzellen im Rückenmark absterben, wodurch die denervierten Muskeln schwinden. Sie wird klinisch nach der besten grob- motorischen Leistung in verschiedene Schweregrade eingeteilt (Typ 1 = kein freies Sitzen, 2 = freies Sitzen, nicht aber Gehen, 3 = freies Gehen).

UOD	„Ultra-orphan drugs“ sind OD für sehr seltene Erkrankungen mit einer Prävalenz von unter 2/100.000.
WES	Whole exom sequencing, bei dem nur der Teil des Genoms sequenziert (= ausgelesen) wird, der für Proteine kodiert
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Referenzen

- van Egmond-Fröhlich A., *Orphan Drugs als Paradebeispiel für die personalisierte Medizin*, in: *Imago Hominis* (2019); 26(3): 141-155.
- Dieser Artikel fußt auf der Stoffsammlung für eine Publikation in der Monatsschrift für Kinderheilkunde und Jugendmedizin: van Egmond-Fröhlich A., Schmitt K., *Öffentliche Lenkung und Preisbegrenzung für Orphan-Drugs - Verteilungsgerechtigkeit und Recht auf Behandlung bei seltenen Krankheiten*, Monatsschrift Kinderheilkunde (2018); 9: 785-797.
- Bundesrecht (Österreich) (2017). Vereinbarung gemäß Art. 15a B-VG Zielsteuerung-Gesundheit, BGBl. I Nr. 97/2017 (NR: GP XXV RV 1339 AB 1371 S. 157. BR: AB 9702 S. 863).
- LSE, *Efficiency Review of Austria's Social Insurance and Healthcare System Volume 1 – International Comparisons and Policy Options*, London School of Economics and Political Science, London (2017).
- MoCA-OMP, *Transparent Value Framework, Working Group on Mechanism of Coordinated Access to Orphan Medicinal Products (MoCA-OMP)*, (2014).
- Expert Panel on effective ways of investing in Health, *Innovative payment models for high-cost innovative medicines*, European Union, Luxembourg (2018).
- Fellows G. K., Hollis A., *Funding innovation for treatment for rare diseases: adopting a cost-based yardstick approach*, *Orphanet J Rare Dis* (2013); 8: 180.
- Kim J., Hu C. et al., *Patient-Customized Oligonucleotide Therapy for a Rare Genetic Disease*, *N Engl J Med*. (2019); 381: 1644-1652.
- Vorgetragen auf der Jahrestagung der politischen Kindermedizin am 8.11.2019 in Salzburg.
- Deutscher Ethikrat, *Stellungnahme des Deutschen Ethikrates Nutzen und Kosten im Gesundheitswesen – Zur normativen Funktion ihrer Bewertung*, Deutscher Bundestag. 17/4621 (2011); Hyry H. I., Stern A. D., Cox T. M., Roos J. C., *Limits on use of health economic assessments for rare diseases*, *QJM* (2014); 107(3): 241-245; Klonschinski A., *The Economics of Resource Allocation in Health Care – Cost-utility, social value, and fairness*, J. B. Davis, Routledge, London and New York (2016).
- Greene J. D., *Beyond Point-and-Shoot Morality: Why Cognitive (Neuro)science Matters for Ethics*, *Ethics* (2014); 124(4): 695-726.
- Jenni K. E., Loewenstein G., *Explaining the 'identifiable victim effect'*, *J Risk Uncertainty* (1997); 14: 235-257.
- Slovic P., *If I look at the mass I will never act: Psychic Numbing and Genocide*, *Judgment and Decision Making* (2007); 2: 79-95; Dickert S., Västfjäll D., Kleber J., Slovic P., *Scope insensitivity: The limits of intuitive valuation of human lives in public policy*, *Journal of Applied Research in Memory and Cognition* (2015); 4: 248-255.
- Osborne M., Evans T. W., *Allocation of resources in intensive care: a transatlantic perspective*, *Lancet* (1994); 343(8900): 778-780.
- Bruers S., *Morele illusies. Waarom onze intuïties niet te vertrouwen zijn*, VBK - Houtekiet, Antwerpen (2017).
- Bartens W., Stadler R., *Das Millionen-Dollar-Baby*, Süddeutsche Zeitung, München (2019).
- Swedish Council on Health Technology Assessment, *Methods for health economic evaluations – A guideline based on current practices in Europe*, EUnetHTA (2015).
- Claxton K., Martin S., Soares M. et al., *Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold*, *Health Technol Assess* (2015); 19(14): 1-503, v-vi.
- Sachs J., *Macroeconomics and health : investing in health for economic development ; report of the Commission on Macroeconomics and Health*, Geneva: World Health Organization (2001).
- Hultkrantz L., Svensson M., *The value of a statistical life in Sweden: a review of the empirical literature*, *Health Policy* (2012); 108(2-3): 302-310.
- Markandya A., *Costing Methodologies*, in: Metz B., Davidson O., Swart R., Pan J., *Climate Change 2001: Mitigation*, Cambridge University Press Cambridge, (2001).
- Hurley F., Hunt A. et al., *Methodology Paper (Volume 2) for Service Contract for Carrying out Cost-Benefit Analysis of Air Quality Related Issues, in particular in the Clean Air for Europe (CAFE) Programme*, Didcot, Oxon, AEA Technology Environment (2005); 2: 44.
- Nicod E., *Why do health technology assessment coverage recommendations for the same drugs differ across settings? Applying a mixed methods framework to systematically compare orphan drug decisions in four European countries*, *Eur J Health Econ* (2017); 18(6): 715-730.
- McCabe C., Edlin R., Round J., *Economic considerations in the provision of treatments for rare diseases*, *Adv Exp Med Biol* (2010); 686: 211-222.

- 25 Linley W. G., Hughes D. A., *Societal views on NICE, cancer drugs fund and value-based pricing criteria for prioritising medicines: a cross-sectional survey of 4118 adults in Great Britain*, Health Econ (2013); 22(8): 948-964; Bourke S. M., Plumpton C. O., Hughes D. A., *Societal Preferences for Funding Orphan Drugs in the United Kingdom: An Application of Person Trade-Off and Discrete Choice Experiment Methods*, Value Health (2018); 21(5): 538-546.
- 26 Dragiojlovic N., Rizzardo S., Bansback N., Mitton C., Marra C., Lynd L., *Challenges in measuring the societal value of orphan drugs: insights from a canadian stated preference survey*, Patient (2015); 8(1): 93-101.
- 27 Wiss J., Levin L.-A., Andersson D., *Prioritizing rare diseases: psychological effects influencing medical decision making*, Med Decis Making (2017); 37(5): 667-576.
- 28 Desser A. S., Gyrd-Hansen D., Olsen J. A., Grepperud S., Kristiansen I. S., *Societal views on orphan drugs: cross sectional survey of Norwegians aged 40 to 67*, BMJ (2010); 341: c4715.
- 29 Vgl. MoCA-OMP, siehe Ref. 5.
- 30 't Hoen E., *Private Patents and Public Health – Changing Intellectual Property Rules for Access to Medicines*, Health Action International (2016).
- 31 Vandenbroeck P., Raeymakers P., et al., *Future Scenarios About Drug Development and Drug Pricing*, Health Care Knowledge Centre (KCE), Health Services Research (HSR), Brussels (2016).
- 32 Expert Panel on effective ways of investing in Health, siehe Ref. 6.
- 33 Kleijnen S., Toenders W., de Groot F., Huic M., George E., Wieseler B., Pavlovic M., Bucsics A., Siviéro P. D., van der Graaff M., Rdzany R., Kristensen F. B., Goettsch W., *European collaboration on relative effectiveness assessments: What is needed to be successful?* Health Policy (2015); 19(5): 569-576.
- 34 Voigtländer T., Bachner F., Unterberger U., Leopold C., Ladurner R., Habl C., *Ergebnisbericht: Seltene Erkrankungen in Österreich*, B. f. Gesundheit, Wien (2012).
- 35 Espín J., Rovira J. et al., *How can voluntary cross-border collaboration in public procurement improve access to health technologies in Europe?* Policy Brief (2016).
- 36 Henrard S., Arickx F., *Negotiating prices of drugs for rare diseases*, Bull World Health Organ (2016); 94(10): 779-781.
- 37 *Constitution of the World Health Organization* (1947).
- 38 *Internationaler Pakt über wirtschaftliche, soziale und kulturelle Rechte der Generalversammlung der Vereinten Nationen*, Resolution 2200A (XXI), Vereinte Nationen (1966).
- 39 Vortrag ÖGKJ Jahrestagung 09/2018, A. van Egmond-Fröhlich.
- 40 Voigtländer T., Bachner F., Unterberger U., Leopold C., Ladurner R., Habl C., siehe Ref. 34.