

Vorschlag

zur Lösung des Problems toxischer Arzneimittelpreise

Olten, Mai 2017



Autoren: Michel Romanens, Flavian Kurth

Inhaltliche Begleitung
und Projektverantwortung: Dr. med. Michel Romanens

Nutzungsrecht: Verein Ethik und Medizin Schweiz VEMS, Verwendung der
Texte, auch auszugsweise, nur mit Quellenangabe

<http://docfind.ch/VEMSVorschlagArzneimittelpreise.pdf>

Einleitung

Der Grundgedanke des Konzepts der Sozialen Marktwirtschaft ist es, die Vorteile einer freien Marktwirtschaft (Leistungsfähigkeit, Güterversorgung) mit denen des Sozialstaats zu verbinden, wozu institutionelle Vorgaben als Korrektive funktionieren. Die stetig steigenden, teilweise exorbitanten Arzneimittelpreise lassen Zweifel aufkommen, dass dieses Konzept im Gesundheitswesen noch einwandfrei funktioniert. Während die Vorzüge eines freien Marktes offensichtlich sind und sich in beeindruckenden medizinischen Erfolgen zeigen, stellen die Medikamentenpreise unsere Gesellschaft vor immer grössere soziale Herausforderungen. Die institutionellen Korrektive, welche dabei in der Schweiz spielen, sind die Regelungen für Medikamentenzulassungen durch das Schweizerische Heilmittelinstitut Swissmedic und das Bundesamt für Gesundheit (BAG) sowie Limitationsentscheide des BAG. In jüngster Zeit führten Letztere allerdings immer wieder zu Situationen der Ungerechtigkeit, die unseren Sozialstaat gefährden und dabei die zu erwartenden Kosten manchmal sogar erhöhen, jedenfalls selten tatsächlich senken. Dies, wenn solche Limitationsentscheide einerseits patientendiskriminierend sind und andererseits durch die Nichtbehandlung medizinische und soziale Mehrkosten verursachen, welche die Einsparungen übersteigen. Hier wird das Konzept der Sozialen Marktwirtschaft dann jeweils durch das Korrektiv selbst in sein Gegenteil verkehrt.

Der Spielraum, den unsere Behörden haben, ist allerdings eingeschränkt. Wenn Medikamente auf den Markt gelangen, die nie dagewesene Heilungserfolge möglich machen und die ja auch durch Patente geschützt sind, dann haben wir keine anderen Märkten vergleichbare Ausgangslage, und so ist es auch schwierig, der Industrie Preise vorzuschreiben. Auch hat die Schweiz als Absatzmarkt nicht die Grösse, genügend Druck auf die pharmazeutische Industrie auszuüben, um Preisvorstellungen durchzuboxen. Es bleiben nur nachträglich verhängte Einschränkungsentscheide, welche die Anwendung allerdings verkomplizieren und zu einer ethisch problematischen Willkür führen: Je nach Arzt und Krankenkasse gelangt die Patientin, der Patient in den Genuss einer vergüteten Behandlung oder eben nicht. Unter Umständen mit tödlicher Folge. Dies ist insbesondere dort stossend, wo der Hersteller gar keine eigene Innovationsleistung erbracht, sondern vielmehr eine Firma mit innovativem Produkt aufgekauft hat, um dessen Preis massiv anzuheben und darauf zu spekulieren, dass er von den Krankenkassen wohl schon bezahlt wird, wie dies beispielsweise bei Sovaldi von Gilead gegen Hepatitis C geschehen ist.

Wie herauskommen aus dieser Zwickmühle? Neue Ideen sind gefragt, und sie lassen sich grob in zwei Ansätze unterteilen: Der erste Ansatz zielt darauf, die Korrektive umzugestalten und die Regeln zur Versorgung der Bevölkerung mit Pharmazeutika zu verbessern. Der zweite Ansatz geht davon aus, dass die öffentliche Hand zusätzlich zu den Regulierungen eigene Akteure zur Entwicklung, Pro-

duktion und Vermarktung von Arzneimitteln fördern muss – Akteure, die nicht in erster Linie den Interessen der Shareholder verpflichtet sind. Daraus ergibt sich das Konzept der Förderung einer parallel zur Industrie aufgebauten Pharmaforschung, -entwicklung und -vermarktung im Sinne eines Service Public (wobei auch nichtstaatliche Unternehmen in ein solches Konzept einbezogen würden). Dadurch sollen einerseits Alternativen geschaffen werden, etwa dort, wo die Industrie kein Interesse hat, oder dort, wo ihre Preise nicht tragbar sind. Andererseits entsteht so auch ein Druck auf die Industrie, unter welchem sich die Preisverhandlungen weniger einseitig ausgestalten würden, als dies heute der Fall ist. Beide Ansätze ergänzen einander. Der VEMS arbeitet deshalb auch in der Arbeitsgruppe Toxic Pharma des Denknetz Schweiz daran mit, Papiere und Vorstösse zu entwickeln, die in diese Richtung zielen.

Nun ist dies aber ein sehr langwieriges Unterfangen, und die Probleme toxischer Medikamentenpreise sind akut. Das vorliegende Papier konzentriert sich auf den ersten Ansatz: Umgestaltung der Korrektive. Die Frage, wie die Preisbildung von Arzneimitteln funktioniert, ist eine hochkomplexe und aufgrund des wenig transparenten Umfelds nicht ohne weiteres zu beantworten. Fragen wir allerdings konkret, welche Folgen dies für die Behandlung in der klinischen Praxis hat, so stellen wir fest: Es werden oftmals vorwiegend jene Patienten behandelt, für welche das Medikament zwar den grössten Nutzen hat, dies aber nur, falls die Behandlung nicht bereits zu spät kommt. Das ist nicht im Sinne unserer Volksgesundheit, die für die investierten Gelder möglichst vielen eine möglichst gute Gesundheit bringen soll. Das Pay-for-Performance-Konzept allerdings, in welches derzeit grosse Hoffnung gesteckt wird, ist keine taugliche Alternative: Es setzt der Industrie den Anreiz, dort zu forschen, wo die Behandlungserfolge am wahrscheinlichsten sind. So wird Innovation ausgebremst, denn die Medizin entwickelt sich weiter, indem sie auch dort behandelt, wo die Erfolge noch gering sind, um dabei Wissen anzuhäufen, welches die Behandlungserfolge sukzessive erhöht. Das Pay-for-Performance-Konzept ist deshalb noch weniger im Sinne unserer Volksgesundheit als die derzeitige Lösung.

Der VEMS schlägt in diesem Papier als Alternative das PeP-Konzept vor: Personalisierte Preisbildung, basierend auf dem individuellen Patientennutzen. Der Grundgedanke: Ein Medikament bringt nicht allen Patienten denselben Nutzen, folglich ist es auch nicht richtig, wenn es für jeden denselben Preis hat. Dies führt vielmehr dazu, dass die Industrie ihre Preise extrem hoch ansetzt, um mit den wenigen Patienten, für welche es basierend auf den Zulassungs- und Limitationsregelungen überhaupt eingesetzt werden darf, die anvisierten Umsatzziele zu erreichen. Mit der Folge, dass viele Patienten, die vom Medikament ebenfalls profitieren würden, doch nicht in demselben Mass, erst behandelt werden, wenn sich ihre Krankheit dahingehend akzentuiert hat, dass sie die Kriterien der Limitationsregelungen erfüllen. Eine personalisierte Preisbildung, basierend auf dem individuellen Patienten-

nutzen, ermöglicht es der Industrie, ihre anvisierten Umsatzziele zu erreichen und erhöht dabei den volksgesundheitlichen Nutzen der dafür nötigen Investition auf ein Vielfaches.

Der Einwand, den man gegen das PeP-Konzept des VEMS anbringen kann, ist der, es sei im Grunde nur ein Marketingkonzept für die Industrie, damit sie weiterhin ihre hohen Umsätze erreichen kann. Wir gehen allerdings davon aus, dass diese, auf jeden Fall vorderhand, nicht bereit sein wird, auf ihre hohen Umsätze zu verzichten. Folglich ist absehbar, dass die Industrie, je enger die Zulassungs- und Limitationsregelungen den Patientenkreis fassen, desto höhere Preise ansetzen wird. Das schraubt die Preise systematisch hoch, und damit droht im schlimmsten Fall das Szenario, dass, angeheizt durch diesen Mechanismus, immer weniger Patienten immer teurer behandelt werden. Reagiert man darauf so, dass man eine Kostenobergrenze pro gewonnenem Lebensjahr festsetzt, wie es sich immer mehr abzeichnet, so haben unter Umständen gewisse Patienten das Pech, zuerst zu wenig krank zu sein und dann zu teuer, weshalb sie gar nicht mehr behandelt werden. Es sei denn, sie können es sich aus eigener Tasche leisten. In diesem Fall hätten unsere Behörden in der Aufgabe der Erhaltung unserer Volksgesundheit komplett versagt. Gemäss Website priorisiert sich ihr Auftrag wie folgt: «Das BAG schützt die öffentliche Gesundheit, entwickelt die Schweizer Gesundheitspolitik und sorgt für ein leistungsfähiges, bezahlbares Gesundheitssystem.» Das PeP-Konzept des VEMS kann helfen, diesen Auftrag zu erfüllen. Es ist auch ein Konzept, das sich in anderen Branchen – gerade in solchen, in welchen kreative und geistige Leistungen gehandelt werden, wie beispielsweise der Softwareindustrie – durchaus bewährt hat und dort gang und gäbe ist. Wie PeP konzipiert ist, wie es anhand von praktischen Beispielen funktioniert und wie es zu implementieren wäre, untersucht dieses Papier.

Wie bilden sich Preise, wie Arzneimittelpreise?

Die Frage, wie sich Preise bilden, zerfällt in zwei Teilfragen. Erstens: Wie bilden Anbieter ihre Preise, welche Überlegungen machen sie sich dazu und welche Strategien verfolgen sie dabei? Und zweitens: Wie bilden sich die Preise am Markt dann konkret aus, und aufgrund welcher Mechanismen tun sie das? Und natürlich sind die beiden Fragen ineinander verschränkt. Wir unterscheiden bei der Preispolitik eines Anbieters zwischen kostenorientierter, nachfrageorientierter, konkurrenzorientierter oder nutzenorientierter Preisfestlegung. Darüber hinaus stehen ihm die beiden Möglichkeiten der statischen oder der dynamischen Preisstrategie zur Verfügung. Die statische Preisstrategie arbeitet mit Fixpreisen, die sich meistens aufgrund von persönlicher, räumlicher, zeitlicher oder leistungsbezogener Preisdifferenzierung bilden. Beispiele hierfür sind Studentenpreise, Regionalpreise, Nachtpreise oder Reisepreise nach Komfortklasse. Auch besteht die Möglichkeit von Fixpreisen über Menge, Vertriebskanal oder über die Bündelung von Preisen, wofür Mengenrabatte, Onlinepreise oder Produktebundles Beispiele sind. Die dynamische Preisstrategie andererseits geht davon aus, dass sich der Preis im Laufe der Zeit verändern wird. Dabei kann eine Abschöpfungsstrategie, eine Penetrationsstrategie, eine Follow-the-Free- oder eine Follow-the-Cheap-Strategie verfolgt werden. Es werden bei der Lancierung also entweder bewusst hohe Preise gesetzt, um dann sukzessive den Preis zu senken, wenn der Absatz zunimmt, oder dann tiefe Preise oder sogar Gratisangebote, die am Anfang helfen sollen, den Markt zu penetrieren und dann sukzessive angehoben werden, wenn das Produkt im Markt angekommen ist.

Nun ist klar, dass auch die Marketingabteilung einer Pharmafirma sich all diese Überlegungen macht, und dies auch in ihrer ganzen Komplexität. Die Argumentation der Pharmazeutischen Industrie, die hohen Preise seien nötig, um den Forschungsaufwand zu decken, täuscht darüber weg und lässt fälschlich eine rein kostenorientierte Preisbildung vermuten. Was auch Absicht sein dürfte, entspricht eine solche Preisbildung doch am ehesten der landläufigen Vorstellung eines «fairen» Preises, der immer deutlicher gefordert wird. Natürlich orientieren sich die Hersteller bei der Bildung ihrer Preisziele aber auch an der Nachfrage und an vergleichbaren Konkurrenzprodukten. Die es auch bei den patentierten Produkten der Pharmazeutischen Industrie meistens gibt, weil in der Regel Behandlungsalternativen existieren. Da eine Argumentation über den Aufwand bei sehr hohen bis spekulativen Preisen im Zuge von Firmenübernahmen ihre Probleme hat, wird heute immer häufiger über den Nutzen argumentiert, und dieser wird dann aus dem Schaden bei Nichtbehandlung errechnet. Und schliesslich sind auch die Preise für Pharmazeutika dynamischer, als es den Anschein macht, allein schon deshalb, weil ihre Patente irgendwann auslaufen und dann eine generische Preiserosion einsetzt, was auf eine Abschöpfungsstrategie hindeutet. Die in der Pharmabranche ja auch spürbar ist.

Mit ihren Preisvorstellungen und -strategien treten die Hersteller auf ihren jeweiligen Markt, der bei Arzneimitteln allerdings nur ein bedingt freier Markt ist. Die Preisverhandlungen finden vielmehr unter Ausschluss der Öffentlichkeit zwischen dem Hersteller und dem BAG statt (Arzneimittelkommission). Wie das BAG dabei grundsätzlich vorgeht, ist zwar bekannt: Es wird ein Ländervergleich und ein therapeutischer Quervergleich gemacht. Völlig intransparent hingegen ist, wie konkret verhandelt wird, welche Angebote, Argumente, Rabatte etc. auf dem Tisch liegen und wie darauf reagiert wird. Das ist wenig demokratisch. Auch stellt sich die Frage, ob es den Grundsätzen unserer direkten Demokratie genügt, dass die Mitglieder¹ der Arzneimittelkommission vom Bundesrat gewählt werden und nicht vom Souverän, der qua Krankenkassenprämien die Zeche dieser Verhandlungen letztlich ja begleichen muss. Jedenfalls ist klar, dass sich das, was man heute weitgehend unter einem fairen Preis versteht, so nicht heranbilden kann. Wenn keine Transparenz herrscht, dann kann auch kein Informationsaustausch des Marktes stattfinden. Die Preise beispielsweise eines iPhones mögen, gemessen an den Produktionskosten, hoch erscheinen. Man kann hier aber doch argumentieren, sie seien insofern gerecht, als der Markt sich in einer offenen Kommunikation auf sie geeinigt habe. Das ist bei Arzneimitteln eindeutig nicht der Fall.

Scheitern nun diese Verhandlungen, so bleiben dem BAG nur Limitationsentscheide, denn das Medikament ist zu diesem Zeitpunkt von der Swissmedic bereits zugelassen, kann also nicht einfach vom Markt verbannt werden. Solche einschränkende Regelungen existieren für rund 600 Wirkstoffe auf der Spezialitätenliste. In der Regel wird dann nach Krankheitsgrad und Patientengruppe die Zulassung beschränkt, was bedeutet, dass die Krankenkassen das Medikament nur in diesen Fällen vergüten dürfen. Der Industrie entsteht dadurch eine Umsatzeinbusse, da der Markt so eingeschränkt wird. Entstehen dem Gesundheitswesen dadurch aber auch tatsächlich weniger Kosten? Und wie argumentiert die Industrie, wenn sie in den Preisverhandlungen mit der Möglichkeit von Limitationsentscheiden unter Druck gesetzt wird? Dies wollen wir im Folgenden an zwei praktischen Beispielen anschauen und dabei aufzeigen, wie hier mit dem PeP-Modell des VEMS eine höhere Wertschöpfung für alle zu erreichen wäre.

¹ https://www.admin.ch/ch/d/cf/ko/gremium_10348.html

Neue Generation Medikamente gegen Hepatitis C

Die heute üblichen Modelle formulieren den Schwellwert für einen toxischen Preis anhand des Vergleichs mit den Kosten bestehender Therapien zu Originalpreisen (therapeutischer Quervergleich). Ein weiteres Verfahren für die Ermittlung toxischer Preise besteht in der Berechnung der direkten und indirekten Krankheitskosten, welche mit den Behandlungskosten verglichen werden. Dieses Vorgehen schliesst die Wirksamkeit der Therapie mit ein. Dies hat den Vorteil, dass auch die gesellschaftlichen (indirekten) Kosten eines vermiedenen Ereignisses mit in die Preisberechnungen einbezogen werden. Da nun aber die Wirksamkeit nicht bei jedem Patienten gleich ist, folgt aus dieser Überlegung, dass der Preis an den Patienten angepasst wird: je kränker er ist, desto höher ist der Schwellwert, ab welchem der Preis toxisch ist.

Wir wollen dies im Folgenden anhand der neusten Generation von Medikamenten gegen Hepatitis C aufzeigen, wobei wir mit einem ganz einfachen Modell arbeiten, welches nur die unterschiedliche Wirksamkeit nach Fibrosegraden der Leberschäden berücksichtigt, die das Hepatitis-C-Virus verursacht. Bereits dieses Modell zeigt aber deutlich die Vorteile einer Preisfestsetzung nach dem PeP-Konzept. Gemäss Tabelle 1 kann anhand der Fibrosegrad-Verteilung bei 80'000 Hepatitis-C-Infizierten in der Schweiz und den Lebenszeitkosten² eine Kostenmatrix mit fixen Preisen erstellt werden. Dazu wurde eine externe Verteilung der Fibrosegrade³ benutzt. Es gelten für Fibrosegrade 0 und 1 wegen verkürzter Behandlungsdauer von 8 Wochen Kosten von 33'000 Franken, für die übrigen von 50'000 Franken. Behandelt man nur ab Fibrorestadium 2, so können 1.4 Mia Lebenszeitkosten eingespart werden, zu Kosten von 1.9 Mia Franken. Der Pharmagewinn beträgt dann 1.9 Mia Franken (Tabelle 1).

Tabelle 1: Kosten und vermeidbare Kosten, fixes Preismodell, Behandlung ab Fibrosegrad 2

Fibrose Grad	Verteilung Prozent	Anzahl Infizierte	Therapie Kosten	Vermiedene Kosten
0	17	13'600	33'333	51'946
1	35	28'000	33'333	62'184
2	22	17'600	50'000	79'926
3	14	11'200	50'000	100'589
4	12	9'600	50'000	133'575
Summe	100	80'000	1.92 Mia	1.37 Mia
Verlust				0.55 Mia

² Harinder S. Chahal, PharmD Ms, Elliot A. Marseille P, Jeffrey A. Tice M, Steve D. Pearson, MD Ms, Daniel A. Ollendorf P, Rena K. Fox M, James G. Kahn, MD M. Cost-effectiveness of early treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 by Stage of Liver Fibrosis in a US Treatment-Naive Population. JAMA Internal Med. 2016;176:65–73.

³ Myers RP, Krajden M, Bilodeau M, Kaita K, Marotta P, Peltekian K, Ramji A, Estes C, Razavi H, Sherman M. Burden of disease and cost of chronic hepatitis C infection in Canada. Can J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2014;28:243–250. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4049256/pdf/cjgh-28-05-243.pdf>

In diesem Modell resultiert somit ein Verlust von 0.5 Mia Franken. Die Limitierung auf die Fibrosestadien 2-4 führt also zu toxischen Preisen. Würde man hingegen alle Hepatitis-C-Erkrankten zum bisherigen Preismodell behandeln, so können 6.3 Mia Franken Lebenszeitkosten vermieden werden, zu Kosten von 3.3 Mia Franken. Dies bedeutet, dass die aktuellen Preise nicht toxisch sind, sondern es erst durch die Limitation werden.

Einmalige Behandlungskosten von 6.3 Mia Franken liegen aber über dem jährlichen Budget des Schweizerischen Gesundheitswesens. Es gilt also, gleichzeitig zur Ausweitung des Patientenguts eine Eindämmung des Preises zu erreichen. Wie der VEMS weiss, stellt auch die Industrie Überlegungen in diese Richtung an, nur anders: Sie soll in den Preisverhandlungen die Bereitschaft zu einem Entgegenkommen signalisiert haben, unter der Bedingung, dass das BAG ein flächendeckendes Screening für Hepatitis C empfiehlt. Dass das BAG darauf nicht eingetreten ist, versteht sich. Erstens ist es nicht die Aufgabe einer Behörde, der Marktpenetrations-Strategie einer Firma zuzudienen. Vor allem wäre zweitens ein solches Entgegenkommen aber auch nur verantwortbar, wenn damit verbunden gestaffelte Preise nach dem PeP-Modell zugesichert würden, nicht einfach ein tieferer Fixpreis. Hier setzt das PeP-Modell an und macht den Vorschlag, mit einer an den Fibrosegrad angepassten Preisbildung und einem Baby-Boomer-Screening die Zahl behandelbarer Personen zu erhöhen und so das Ziel der Eradikation der Hepatitis C zu erreichen. Der Effekt der Anpassung der Preise an die Fibrosegrade ist in Tabelle 2 aufgezeigt: Eine Behandlung aller Infizierten (F0-F4) kostet einmalig 1.6 Mia Franken, welchen 6.3 Mia Franken eingesparte direkte und indirekte Lebenszeitkosten bei Nicht-Behandlung gegenüberstehen.

Tabelle 2: Kosten und vermeidbare Kosten, variables Preismodell, Behandlung Fibrosegrad 0-4

Fibrose Grad	Verteilung Prozent	Anzahl Infizierte	Therapie Kosten	Vermiedene Kosten
0	17	13'600	10'000	51'946
1	35	28'000	15'000	62'184
2	22	17'600	20'000	79'926
3	14	11'200	25'000	100'589
4	12	9'600	40'000	133'575
Summe	100	80'000	1.57 Mia	6.26 Mia
Gewinn				4.69 Mia

Das sind die ökonomischen Fakten, wie sehen die medizinischen, die ethischen und die rechtlichen aus? Beginnen wir mit Letzterem: Ein Rechtsgutachten⁴ hält fest, dass Limitationen aus finanziellen Gründen nicht zulässig sind. Dies spiegelt auch die ethische Sicht wieder: So begründete Limitationen wären patientendiskriminierend. Dem BAG ist dies bewusst, und so ist seine Argumentation eine medizinische, indem postuliert wird, bei asymptomatischen Fällen im Fibroscan Stadium 0 und 1 könne zugewartet werden, da diese Personen nicht krank seien. Eine grosse Beobachtungsstudie mit Fibroscan-Unterteilungen bei 3'927 Hepatitis-C-Infizierten⁵ zeigte allerdings, dass die Verteilung der Krankheitslast und Mortalität für die Fibrosestadien 0 und 1 keineswegs trivial war: im Verlauf von 10 Jahren traten in der Fibroscangruppe 0/1 (gegenüber 2 und mehr) bei 32 von 128 Personen (25%) schwerwiegenden Komplikationen, bei 7 von 53 hepatozelluläre Carcinome (13%) und bei 29 von 104 Todesfälle (29%) auf. Dies bedeutet, dass im Verlauf von 10 Jahren rund ein Viertel der schwerwiegenden oder tödlichen Komplikationen der Hepatitis C bei niedrigem Fibrosegrad oder bei fehlendem Fibrosierungsnachweis (< 5 kPa) auftraten. Der Druck der Medien, der Öffentlichkeit und der Ärzteschaft hat das BAG denn auch bewogen, die Limitation (F3-F4) schrittweise anzupassen, zunächst Einschluss F2, dann alle Drogenkranken mit Co-Infektionen (F0-F4) und alle mit extrahepatischen Manifestationen der Hepatitis C. Unbehandelt bleiben sollen weiterhin alle im asymptomatischen Fibrosestadium F0 und F1. Es existieren leider keine ausreichend genauen Zahlen, wieviel Personen hier betroffen sind, es ist aber davon auszugehen, dass es sich um Personen der Babyboomer-Generation handelt, welche durch kontaminierte Blutkonserven infiziert wurden, also ein iatrogenes Problem.

Damit kommen wir zum epidemiologischen Aspekt: Es trifft zwar zu, dass die Inzidenz medizinischer Komplikationen bei niedrigen Fibrosegraden weit geringer ist. In Anbetracht der Krankheitslast und des Risikos einer weiteren Verbreiterung der Hepatitis C durch infizierte Personen sowie der damit verbundenen erheblichen Gefahr der verpassten Diagnose überwiegen die Argumente zum radikalen Schutz der Bevölkerung für die Eradikation und damit für das Screening betreffend Hepatitis-C-Infektionen. Die tatsächliche Prävalenz der klandestinen Hepatitis-C-Fälle in der Schweiz ist insbesondere für die Babyboomer-Generation nicht bekannt. Tatsächlich dürften die meisten der heute noch einer Limitation unterworfenen Fälle durch iatrogene Umstände infiziert worden sein und können nun höhere Erkrankungsgrade der Fibrose im asymptomatischem Stadium haben. Gerade wegen dem Aspekt der Iatrogenizität (Bluttransfusionen) bestünde eigentlich seitens der Behörden die Pflicht, mittels eines Screenings solche Fälle zu erfassen und zu behandeln. Das Center for disease control (CDC) jedenfalls geht davon aus, dass die frühzeitige Diagnose der Entwicklung einer Leberzirrhose vorbeugen

⁴ Kieser U. Gutachten erstattet dem Verein Ethik und Medizin (VEMS) zu Fragen der Vergütung von Medikamenten gegen Hepatitis C. VEMS Ethical Board [Internet]. 2015; Available from: <http://www.docfind.ch/Kieser052015.pdf>

⁵ Poynard T, Vergniol J, Ngo Y, Foucher J, Munteanu M, Merrouche W, Colombo M, Thibault V, Schiff E, Brass CA, Albrecht JK, Rudler M, Deckmyn O, Lebray P, Thabut D, Ratzu V, De Ledinghen V. Staging chronic hepatitis C in seven categories using fibrosis biomarker (FibroTest) and transient elastography (FibroScan). *J Hepatol* [Internet]. 2014;60:706–714. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.11.016>

kann. Der einmalige Hepatitis-C-Test bei allen Personen, welche zwischen 1945-1965 geboren wurden (Babyboomer) würde geschätzte 120'000 Todesfälle in den USA verhindern⁶. Entgegen dieser amerikanischen Empfehlung, empfiehlt das BAG kein Screening der Babyboomer auf Hepatitis C, da die Prävalenz in der Bevölkerung ohnehin sehr niedrig sei (ca. 0.4%).

Es zeigt sich, dass das Agieren des BAG in Sachen Hepatitis C eher den Eindruck eines opportunistischen Reagierens als den eines strategischen Agierens macht. Weshalb, ist vor obigen Hintergrund auch klar: Die exorbitanten Preise der Industrie und die Hartnäckigkeit, mit der an diesen festgehalten wurde, haben das BAG auf dem falschen Fuss erwischt. Darauf nun aber so zu reagieren, dass man sich in medizinische und epidemiologische Erklärungsnot begibt, ist wenig klug. Das PeP-Modell und eine darauf basierende Preis- und Verhandlungsstrategie des BAG könnten in Sachen Hepatitis C eine Wende zum Guten bringen und ein Zeichen setzen für weitere derartige Verhandlungen bei anderen Medikamenten. Die ja auch zu erwarten sind. Dazu müsste dann natürlich auch unser obiges Modell für Hepatitis C von den Fachgesellschaften weiter verfeinert werden. Wie eine solche verfeinerte Modellierung einer nutzenbasierten, individualisierten Preisbildung aussehen könnte, wollen wir im Folgenden aufzeigen.

⁶ Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20:11033–11053.

Neue Generation Cholesterinsenker

Herz- und Hirnschlag sind in der westlichen Welt die häufigste Todesursache. Der Grund dafür sind Ablagerungen in den Arterien (Atherosklerose). Dies ist allgemein bekannt. Weniger bekannt ist, dass die Atherosklerose auch ein wichtiger Risikofaktor für Altersdemenz ist. Dies sind gute Gründe, der Verkalkung der Arterien entgegenzuwirken. Neben einer gesunden Lebensweise (Bewegung, Ernährung, Rauchstopp, moderater Alkoholkonsum) werden zur Senkung des LDL-Cholesterins Medikamente eingesetzt, die sich über die Jahre laufend weiterentwickelt haben und ihre Wirksamkeit wissenschaftlich immer besser belegen konnten. Heute kann der Zusammenhang zwischen diesen Medikamenten (Statine) und der Senkung des LDL-Cholesterins ebenso als erwiesen gelten wie jener zwischen hohem Cholesterin und den Ablagerungen in den Arterien sowie jenem zwischen diesen Ablagerungen und Herz- und Hirnschlag⁷.

Die neuste Generation von Cholesterinsenkern, sogenannte PCSK9-Hemmer mit dem Wirkstoff Evolocumab, sind ein weiterer Meilenstein der Medizin. Drei Firmen haben dazu Produkte entwickelt: Sanofi (Regeneron), Pfizer (Bococizumab) und Amgen (Repatha). Am 18. März 2017 wurde zur Wirksamkeit von Repatha die Fourier Studie publiziert^{8,9}. Darin wurden 13'784 mit Evolocumab (Repatha, Amgen) und Statinen sowie 13'780 Patienten nur mit maximal dosierter Statinmedikation im Durchschnittsalter von 62 Jahren behandelt. Die Dauer der Studie betrug im Median 2.2 Jahre, das LDL vor Studienbeginn betrug 2.38 mmol/l und das 10-Jahresrisiko gemäss CTT-Ausgangswerten (Herzinfarkt, Hirnschlag, Myokardrevaskularisation) betrug 11% in 2.2 Jahren oder hochgerechnet 50% in 10 Jahren. Es handelt sich somit um eine Patientengruppe mit sehr hohem Risiko und relativ tiefem LDL-Cholesterin. Während in der Statingruppe das LDL-Cholesterin unverändert blieb, sank es in der Evolocumab-Gruppe im Mittel auf 0.78 mmol/l. Pro 1.0 mmol/l LDL Reduktion konnte das relative CTT-Risiko um 17% gesenkt werden. Diese relative Risikoreduktion (RRR) ist 23% niedriger als aufgrund der Statinstudien gemäss CTT Metaanalyse zu erwarten war^{8,10,11}, jedoch identisch zur Statinmetaanalyse für die ersten beiden Jahre.

Für die Berechnung akzeptabler Kosten wurde angenommen, dass ein vermiedenes Ereignis (CTT-Ereignisse) über 10 Jahre 200'000 Franken kosten würde (direkte und indirekte Kosten)¹². Für

⁷ https://c.ymcdn.com/sites/www.eas-society.org/resource/resmgr/publications/LDL_causes_ASCVD.pdf

⁸ Sabatine MS. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease, Appendix File. N Engl J Med. 2017;

⁹ Sabatine MS. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;1–10

¹⁰ Cholesterol Treatment Trialists' Ctt Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet. 2012;6736:1–10.

¹¹ Cholesterol Treatment Trialists' Ctt Collaborators. CTT Appendix Online 2012. Append online [Internet]. Available from:

<https://researchonline.lshtm.ac.uk/1649027/1/mmc1.pdf>

¹² Michel Romanens. Statins, Ezetimibe and PCSK9-Inhibitors: Cost-efficiency Analysis. A Study Report from the Vascular Risk Foundation. Athery's e-pub [Internet]. 2016; Available from: www.docfind.ch/varifocostmodel.pdf

die Berechnung der Behandlungskosten wurden fixe Arzt- und Laborkosten von 10'000 Franken¹³ angenommen. Ferner wurde eine Formel berechnet, welche eine Matrix ausrechnen lässt mit den Variablen CTT-Risiko (tödlicher und nicht tödlicher Herzinfarkt und Hirnschlag sowie Koronarrevaskularisation) in 10 Jahren, aktuelles LDL-Cholesterin und den Idealkosten pro Tag des PCSK9-Inhibitors Evolocumab, indem davon ausgegangen wurde, dass die Kosten für die Wirksamkeit den vermiedenen Kosten von 200'000 Franken entsprechen sollten.

$$\text{Formel (1): Idealkosten (Franken)} = [\text{Risiko} \times ((\text{LDL} \times 0.0627) - 0.0013)] - 2.74]$$

Dabei wurde davon ausgegangen, dass das LDL gemäss Fourier-Studie mit dem PCSK9-Inhibitor um 67% gesenkt wird⁸. Aus der Differenz der LDL-Senkung, z.B. 1.6 mmol/l, mit dem PCSK9-Inhibitor ergibt sich eine relative Risikoreduktion von $1.6 \times 17\% = 27\%$. Bei einem absoluten Risiko von 50% in 10 Jahren für ein CTT-Ereignis ergibt sich eine absolute Risikoreduktion ARR von 13.6% (=27% von 50%). Dies entspricht einem Number Needed to Treat (NNT) von $100/13.6=7.38$. Falls die Kosten der Therapie über 10 Jahre multipliziert mit dem NNT über 200'000 Franken liegen, ist die Therapie gemäss vorliegend gewählter Definition nicht kosteneffizient. Formel 1 berechnet nun, welche Kosten vorliegen müssen, damit die Schwelle von 200'000 Franken gerade erreicht wird. Gemäss Formel 1 beträgt für den durchschnittlichen Fourier-Patienten (Risiko 50%, LDL 2.38 mmol/l) die Kostenschwelle 4.66 Franken.

Auf diesen Preis wird sich der Hersteller aber wohl kaum einigen. Mit absehbarer Folge: Um den über dem angemessenen Preis für einen Durchschnittspatienten liegenden toxischen Preis abzufedern, wird das BAG wohl eine Limitation verhängen, die dann dazu führt, dass viele Patienten, denen das Medikament gute Dienste leisten würde, nicht in den Genuss einer Behandlung kommen werden, bis sich ihre Krankheit weiter akzentuiert hat. Eine personalisierte, nutzenbasierte Preisbildung nach dem PeP-Konzept hingegen sieht wie folgt aus: Zur Modellierung der Idealkosten von Repatha werden gesunde Personen aus der Arteris Datenbank verwendet (N=5'144)¹². Von insgesamt 5'144 gesunden Personen werden nur jene im Alter zwischen 30 bis 75 Jahren berücksichtigt (N=4'389). Das Alter beträgt im Mittel 53 Jahre, 59% sind Männer. Das PROCAM-Risiko war mit 5% niedrig. Der Framingham-Rechner (FRAM) zeigte ein mittleres Risiko von 12%, der PCE Rechner ein mittleres Risiko vom 5% und der SCORE Rechner mit der SMB-Modifikation ein mittleres Risiko von 10%. Bei sämtlichen Personen war zudem die Menge Atherosklerose in den Karotiden gemessen worden.

¹³ Felder S, Jüni P, Meier CA, et al. SMB Statin Recommendation [Internet]. 2014; Available from: http://www.medical-board.ch/fileadmin/docs/public/mb/fachberichte/2014-07-21_bericht_statine_final_anpassung.pdf

Daraus lässt sich das Risikoresultat von FRAM, PCE und SCORE auf zwei Arten modifizieren: durch Ersatz des chronologischen Alters durch das Arterienalter (AA)¹⁴ oder durch die Berechnung einer Nachtest-Wahrscheinlichkeit (PT) aufgrund der Bayesformel¹⁵. Die Tabelle 3 zeigt die Anzahl Personen mit einem Risiko von mindestens 20% in 10 Jahren mit den Rechnern FRAM, PCE und SCORE sowie einem LDL von mindestens 2.5 mmol/l. Demnach müssten zwischen 3% (PCE) und 38% (FRAMPT) der Grundpopulation eine LDL-Senkungen erhalten.

Tabelle 3: Anzahl Personen mit LDL > 2.5 mmol/l und Risiko > 20% in 10 Jahren mit 9 verschiedenen Risikoberechnungen bei gesunden Personen (Basis: N= 4'389)

	CA	AA	PT
FRAM	654 15%	1'072 24%	1'684 38%
SCORE	512 12%	1'215 28%	1'385 32%
PCE	111 3%	631 14%	821 19%

Legende: FRAM=Framingham, SCORE=Europäischer Risikorechner, PCE=pooled cohort equation (US amerikanischer Risikorechner), CA=chronologisches Alter, AA=Arterienalter (Berechnung mit Arterienalter statt chronologischem Alter), PT=Posttest Risk (Nachtest-Wahrscheinlichkeit aufgrund des Bayes Theorems).

Die idealen Kosten wurden gemäss Formel 1 individuell berechnet. Dabei zeigt sich, dass die mittleren Kosten unter Einbezug der Atherosklerose rund 50% höher sind, weil das Risiko mit den neuen Wahrscheinlichkeiten unter Einbezug der Atherosklerose ansteigt (Tabelle 4) und die Variation der Idealkosten gemessen an idealen Minimal- und Maximalkosten hoch ist.

Tabelle 4: Minimale, maximale und durchschnittliche „ideale“ Tageskosten von Repatha

FRAM	CA	AA	PT
Minimal	0.57	0.57	0.44
Maximal	34.39	49.29	48.65
Average	4.73	6.47	6.61
Standard Deviation	3.01	4.90	4.49

SCORE	CA	AA	PT
Minimal	0.41	0.41	0.40
Maximal	56.53	69.24	64.22
Average	5.54	9.53	9.14
Standard Deviation	4.36	7.98	7.25

¹⁴ Romanens M, Ackermann F, Sudano I, Szucs T, Spence JD. Arterial age as a substitute for chronological age in the AGLA risk function could improve coronary risk prediction. *Swiss Med Wkly.* 2014;1-7.

¹⁵ Romanens M, Ackermann F, Spence JD, Darioli R, Rodondi N, Corti R, Noll G, Schwenkglens M, Pencina M. Improvement of cardiovascular risk prediction: time to review current knowledge, debates, and fundamentals on how to assess test characteristics. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab.* 2010;17:18-23.

PCE	CA	AA	PT
Minimal	0.64	0.47	0.51
Maximal	16.15	20.50	35.73
Average	3.69	4.58	5.41
Standard Deviation	2.51	2.73	3.41

Die Verteilung des Risikos ist wie erwartet so, dass die meisten ein Risiko von 20-29% aufweisen (44%), bei 30-39% sind es noch 25%, bei 40-49% Risiko noch 15% und bei einem Risiko von 50-59% nur noch 10% (gilt für den FRAM-PT Rechner). Nur ganz wenige Personen befinden sich in den höchsten Risikokategorien von 60-99% (6.5%). Die meisten Personen mit einem Risiko von mindestens 20% in 10 Jahren, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, befinden sich somit im Risikosegment zwischen 20%-40%, wo die nicht toxischen Preise bei erwarteten Zehn-Jahreskosten von 200'000 pro Ereignis unter 10 Franken pro Tag liegen (Tabelle 5). Es kann nicht das Ziel sein, im Hochrisiko-Segment nur die wenigen mit höchstem Risiko zu behandeln, also jene 0.5% mit einem Risiko von mindestens 80%, um eine nicht-toxischen Preis um 19 Franken pro Tag zu erhalten (Tabelle 5). Dadurch würde die Mehrzahl der Personen mit hohem Risiko nicht behandelt oder es wären toxische Behandlungskosten zu bezahlen. Würde man auch hier ein an den Behandlungserfolg angepasstes, personalisiertes und somit nicht toxisches Preismodell wählen, könnten alle Hochrisiko-Patienten behandelt werden.

Tabelle 5: Idealkosten für Repatha in Abhängigkeit vom LDL-Ausgangswert und dem 10-Jahres-Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis

Risiko (%)	LDL 5.0	LDL 4.0	LDL 3.0
7.5	-0.40	-0.87	-1.34
10.0	0.38	-0.25	-0.87
20.0	3.50	2.25	1.00
40.0	9.75	7.24	4.73
50.0	12.87	9.74	6.60
60.0	15.99	12.23	8.47
70.0	19.11	14.73	10.34
80.0	22.24	17.22	12.20
90.0	25.36	19.72	14.07
100.0	28.48	22.21	15.94

In der Sekundärprävention sind die Risiken für ein zweites Ereignisses in der Schweiz wenig bekannt. Aufgrund einer grösseren Arbeit (September 2016¹⁶) beträgt bei nicht familiärer Hypercholesterinämie das Risiko hier in den ersten 100 Tagen 2.5%, flacht dann aber ab auf nochmals 2.5% für den Rest des ersten Jahres, sodass nach 10 Jahren mit einem Risiko von rund 35% gerechnet werden kann, unter Einschluss eines Drittereignisses nochmals zusätzliche 5% in 10 Jahren. Somit bleibt bei Personen

¹⁶ 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023007

nach erstem Ereignis das Risiko für ein oder zwei weitere Ereignisse unter 40% in 10 Jahren. In der Fourier-Studie betrug die Inzidenz für den primären Endpunkt, welcher zusätzlich gegenüber dem CTT-Endpunkt die instabile Angina pectoris beinhaltet, in Nordamerika 21% in 3 Jahren oder 70% in 10 Jahren, während für Europa in der Fourier-Studie der primäre Endpunkt nach 3 Jahren bei 13.1% erreicht wurde, hochgerechnet auf 10 Jahre also ca. 44%. Damit stimmen unsere Berechnungen für die Schweiz weitgehend mit den Beobachtungen in Europa überein. Überträgt man nun die Kosten für ein Risiko von 40% auf die Fourier-Population mit einem LDL von 2.38 mmol/l, so ergibt sich ein idealer Tagespreis von 3.18 Sfr. (für Fourier, wie oben gezeigt, bei einem 10-Jahres-Risiko von extrapoliert rund 50%: 4.66 Sfr.)

Diskussion und Implementierung

Das PeP-Konzept ist ein Modell. Wie viel es zur Lösung des Problems beiträgt, hängt davon ab, wie gut es ausgestaltet und implementiert wird. Wir müssen uns aber auch im Klaren darüber sein, dass die Schweiz im Gegensatz zu anderen Ländern überhaupt in der vorteilhaften Lage ist, ein solches Modell anwenden zu können. In den USA etwa können die Hersteller den Erstpreis selber bestimmen. Auch in Deutschland haben die Pharmafirmen das Privileg, den Preis für ihre Produkte erstmal selber festlegen zu dürfen, und müssen ihn erst in den Folgejahren in den Preisverhandlungen mit den Kassen anpassen. Wenn bei uns von Anfang an verhandelt werden kann, dann sollten wir diese Chance auch nutzen und tatsächlich verhandeln. Dazu braucht es Geschick, doch eben auch Modelle, auf die man sich beziehen kann. PeP kann dies leisten. Hierzu stellen sich drei Fragen, die wir abschliessend thematisieren wollen: Wie werden solche Modelle entwickelt? Wie werden solche Modelle in den Verhandlungen eingesetzt? Wie werden solche Modelle implementiert?

Zur Entwicklung: Wir haben an zwei Beispielen aufgezeigt, wie PeP funktioniert, am Beispiel der Medikamente gegen Hepatitis C grob und am Beispiel der PCSK9-Hemmer verfeinert, was wir in Zusammenarbeit mit der Vaskular Risk Foundation Varifo konnten, die über eine klinische Datenbank von über 5'000 Patienten mit verschiedenen Risiken für Herz-Kreislauf-Erkrankungen verfügt. Eine solche klinische Expertise und Datengrundlage ist unabdingbar zur Erstellung verfeinerter Modelle. Die Fachgesellschaften können sie leisten, und das sollten sie in ihrem eigenen Interesse auch. Denn tun sie es nicht, so droht die Situation, dass ein Medikament, das Patienten nützt, nicht oder erst dann zu diesen gelangt, wenn es schon fast zu spät ist. Dem BAG bleibt dann zur Rechtfertigung solcher Entscheide nur, gesundheitsökonomische Rechnungen aufzustellen, die nicht beruhigen, weil sie über medizinische Tatsachen nicht hinwegzutäuschen vermögen. Mitunter stimmen sie auch nicht, weil sie nicht auf der Basis klinischer Daten erstellt wurden. Die Situation des Misstrauens der breiten Bevölkerung wird dann dadurch, dass das BAG plötzlich medizinisch argumentiert, wie dies bei Hepatitis C passiert ist, nur noch akzentuiert. Wird überdies diese Argumentation mit epidemiologischen Argumenten vermischt, so haben wir einen Kommunikationsgau: Die Bevölkerung glaubt gar nichts mehr und fühlt sich nicht ernstgenommen. Dies lässt sich verhindern, wenn das BAG sich bei den Fachgesellschaften rechtzeitig eine PeP-Berechnung einkauft und dann von Anfang an sauber und konsequent argumentiert und kommuniziert.

Zur Verhandlung: Wie solche Berechnungen bei den Preisverhandlungen eingesetzt werden, muss sich weisen. Absehbar ist, dass auf abgestufte Preismodelle auf der Basis klinischer Daten von der Industrie mit ökonomischen Hochrechnungen reagiert wird. Und diese, das zeigt die Erfahrung, können alles so darstellen, wie sie es dargestellt haben wollen, fast unabhängig der klinischen Realität.

Dies zeigt exemplarisch eine aktuelle Arbeit, «Estimated burden of cardiovascular disease and value-based price range for evolocumab in a high-risk, secondary-prevention population in the US payer context»¹⁷ von Peter P. Toth et al. Sie kommt anhand von verschiedenen Hochrechnungen und unter Einschluss von Parametern der Lebensqualität (QALY) zum Schluss, dass die Wirkung von Evolocumab den hohen Preis rechtfertigt. Tatsächlich lagen die extrapolierten Risiken für 10 Jahre in dieser Studie bei 123% und 257%, statt bei den für die Schweiz erwarteten 40%. Wie die Autoren selber feststellen, determiniert das Risiko die Kosteneffizienz. Dies entspricht exakt unserem PeP-Ansatz, wobei wir die weitaus transparenteren Berechnungen anhand der numbers-needed-to-treat (NNT) dem QALY-Ansatz vorziehen, der mit der Lebensqualität eine Messgrösse verwendet, die nie ganz objektiv sein wird. Dies ist heute auch weithin erkannt. Dr. Christine Blome vom Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP) am Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf (UKE) legt in ihrer vielbeachteten Arbeit «Lebensqualität als radikal subjektives Wohlbefinden: methodische und praktische Implikationen»¹⁸ dar, dass die gängigen Messungen von Lebensqualität mit systematischen Verzerrungen einhergehen. Und solche Verzerrungen sind mitunter eben erwünscht, wenn man sich die Dinge nach den eigenen Präferenzen auslegen will.

Zur Implementierung: Die konkrete Ausgestaltung von Limitationsregelungen hat bereits heute den Charakter von Rabattregelungen. Solche Regelungen auf der Basis von PeP-Abwägungen dort festzuhalten sollte also möglich sein und ist sicherlich kurz- bis mittelfristig eine Lösung. Das Problem einer gewissen Willkür und einer Benachteiligung von Patientinnen und Patienten, die nicht das Glück haben, von einem Arzt behandelt zu werden, der sich mit der Entschlüsselung von Limitationsregelungen auskennt, bleibt aber bestehen. Kurzfristig ist dies mit einer besseren Kommunikation des BAG zu lösen. Langfristig sollte es aber das Ziel sein, dass PeP-Konzepte etabliert und sowohl in die Preisbildungsabläufe, als auch in die entsprechenden Dokumente implementiert sind.



Weitere VEMS-Positionspapiere und VEMS-Factsheets:
www.vems.ch/fakten-und-standpunkte

¹⁷ <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2017.1284078>

¹⁸ http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-658-10679-9_15