

Die Verfügbarkeit innovativer Arzneimittel in Europa verbessern

Wie lassen sich die Hürden überwinden?

Die pharmazeutische Forschung macht rasante Fortschritte; Jahr für Jahr lassen Arzneimittelbehörden neue Therapien zu. Doch manche Innovationen erreichen Patienten nicht oder nur verzögert. Welche Hindernisse gibt es – und was muss sich ändern?

>> Die Europäische Union hat ein klares Ziel. Im Zuge ihrer „Pharmaceutical Strategy for Europe“ planen Politiker, den Wettbewerb, die Innovationsfähigkeit und die Nachhaltigkeit im Pharmabereich zu fördern¹. Ein Schwerpunkt ist aber auch, den Zugang zu verbessern. Von ähnlichen Herausforderungen berichtet die Weltgesundheitsorganisation (WHO)². Eine flächendeckende Gesundheitsversorgung hänge von der Verfügbarkeit qualitativ gesicherter, erschwinglicher Gesundheitstechnologien in ausreichender Menge ab, und „gute Gesundheit ist ohne Zugang zu pharmazeutischen Produkten nicht möglich“, schreibt sie in einem Report. Laut WHO sei der fehlende Zugang zu Arzneimitteln „eines der komplexesten und ärgerlichsten Probleme“. Welche Barrieren gibt es – und wie sehen mögliche Lösungen aus?

1. Vier Dimensionen eines Problems

Wissenschaftler haben in den letzten Jahren zur Fragestellung etliche Studien veröffentlicht. In ihren Arbeiten verwenden sie jedoch unterschiedliche Definitionen – vom Datum der erstmaligen Aufnahme eines neuen Präparates in Erstattungsverzeichnisse bis hin zu Unternehmensaktivitäten oder Verkaufsdaten. Außerdem stehen bestimmte Segmente im Fokus, etwa innovative Arzneimittel, Impfstoffe oder unentbehrliche Arzneimittel. Die Ergebnisse lassen sich kaum

vergleichen. Sinnvoll ist deshalb, den Zugang zu Pharmaka in einzelne Teilschritte zu untergliedern und jeden Bereich separat zu betrachten (Abb. 1).

1.1 Zulassung neuer Arzneimittel

In der EU bewertet die European Medicines Agency (EMA) Daten von Herstellern und spricht Zulassungen aus. Während der Pandemie waren es häufiger als zuvor bedingte Zulassungen (conditional marketing authorisation) oder beschleunigte Verfahren wie die fortlaufende Überprüfung (rolling review).

In diesen Fällen kann es zu Problemen hinsichtlich der Evidenz kommen, etwa durch eine kurze Studiendauer, durch den Ausschluss bestimmter Gruppen wie Kindern oder Schwangeren, sowie durch kleine Kohorten.

Von den 52 im Jahr 2020 zugelassenen neuen Wirkstoffen (ohne Notfallzulassungen) hatten nur 20 Prozent mehr als 1.000 Patienten in ihren Studien³. Bei 31 im Jahr 2020 eingeführten Orphan Drugs mit neuen Wirkstoffen lag die Teilnehmerzahl im Median bei 221, bei den 21 Nicht-Orphan-Arzneimitteln dagegen waren es 785 Teilnehmer.

Fortschritte bei beschleunigten Zulassungsverfahren sind zwar positiv, aber die Kluft zwischen Bewertungskriterien von Behörden wie der EMA und Kostenträgern in einzelnen Ländern ist immens. Liegen zu wenige Daten vor, stehen Firmen trotz erfolg-

reicher Zulassung möglicherweise später vor bestimmten Herausforderungen.

In Deutschland wurden beispielsweise zwei viel beachtete Medikamente aus Preisgründen vom Markt genommen: die Gentherapie Betibeglogene Autotemcel („Zynteglo“) von Bluebird Bio⁴ zur Behandlung von Thalassämie und „Piqray“ (Alpelisib) von Novartis⁵ für die Therapie von postmenopausalen Frauen mit einer bestimmten Form von Brustkrebs. Medizinische Fachgesellschaften kritisierten speziell bei „Piqray“ eine Lücke im Preisfindungsprozess, die zu Lasten der betroffenen Patienten gehe. Das liege vor allem an methodischen Problemen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) habe sich geweigert, die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens heranzuziehen, schreiben sie in Stellungnahmen.

1.2 Marktzugang und Erstattung

Der EFPIA-Patienten-W.A.I.T.-Indikator ist eine Methode zur Messung der Kostenerstattung für innovative Arzneimittel. W.A.I.T. steht für „Waiting to Access Innovative Therapies“. In der neuesten Ausgabe, die im Mai 2021⁵ veröffentlicht worden ist, zeigt er weiterhin dramatische Unterschiede bei der Verfügbarkeit innovativer Arzneimittel (Abb. 2).

In vielen Ländern verordnen Ärzte veraltete Therapien, die bereits mehrfach optimiert wurden, und neue Wirkstoffe haben mit starkem Gegenwind zu kämpfen.

Es gibt 27 einzelne Märkte mit den dazugehörigen Vertriebswegen und Zugangswegen. Aber auf sieben Märkte entfielen 88 Prozent des weltweiten Umsatzes mit neuen Medikamenten, die zwischen 2015 und 2020 eingeführt wurden. Allein die Vereinigten Staaten kamen auf 64 Prozent des Gesamtumsatzes mit neuen Arzneimitteln, obwohl die Einwohner der USA nur vier Prozent der Weltbevölkerung ausmachen. Allen Zahlen liegen Lis-

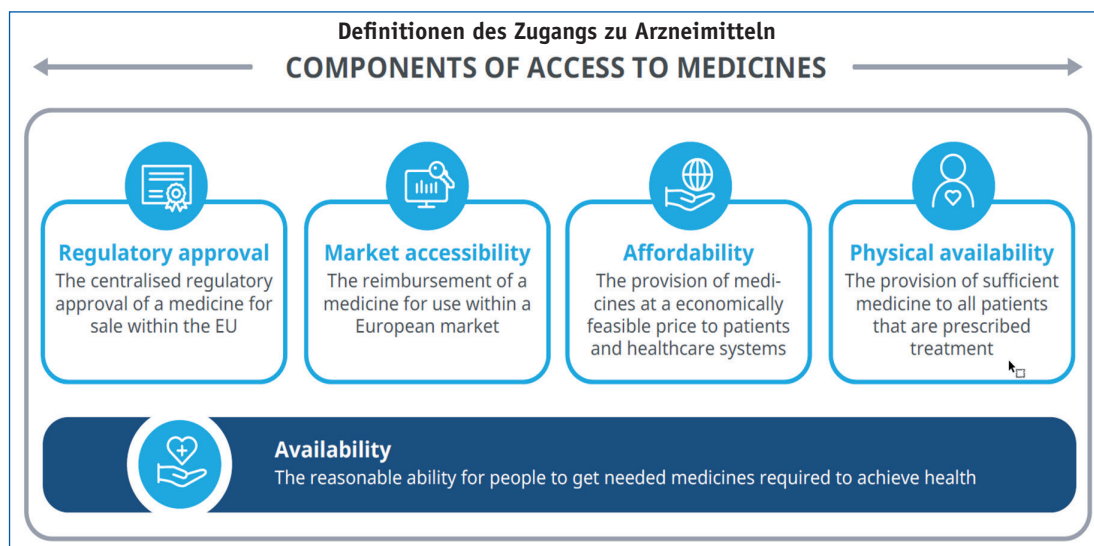


Abb. 1: Definitionen des Zugangs zu Arzneimitteln. Eigene Darstellung.

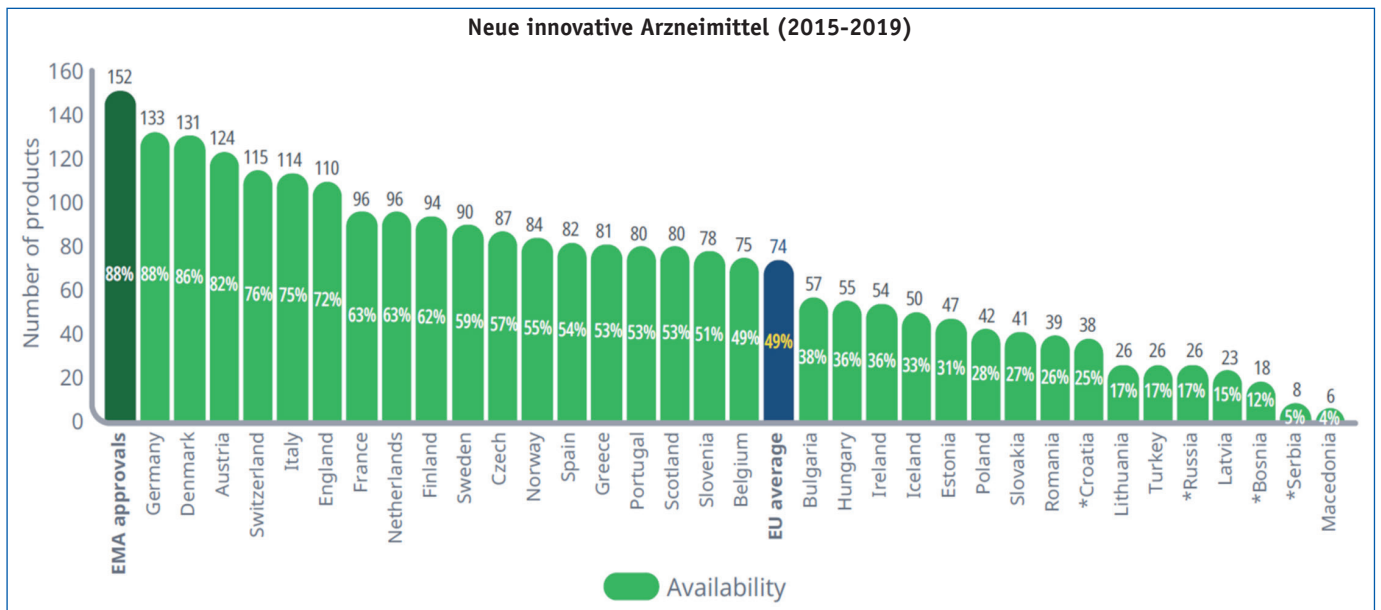


Abb. 2: Neue innovative Arzneimittel (2015-2019) aus öffentlichen Erstattungslisten. Eigene Darstellung. Source: EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator data (May 2021).

tenpreise ohne Rabatte oder Preisnachlässe zu Grunde.

Die fünf großen europäischen Märkte (EU4+UK) – mit einer Gesamtbevölkerung, die der der Vereinigten Staaten sehr ähnlich ist – sind mit 17,4 Prozent des weltweiten Umsatzes weit abgeschlagen.

1.3 Finanzierbarkeit

Mit innovativen Arzneimitteln werden häufiger Leiden behandelt, bei denen es vorher keine geeigneten Therapien gegeben hat. Es kann sich um seltene Krankheiten mit geringen Patientenzahlen handeln – oder um große Volkskrankheiten. Durch die Verbesse-

rung der Lebensqualität, die Linderung von Symptomen und im Idealfall durch die Heilung sparen Gesundheitssysteme langfristig Geld; kurzfristig steigen ihre Ausgaben jedoch. Länder mit geringer Kaufkraft tun sich schwer, weil sie Therapien mit Zusatznutzen kaum finanzieren können, bis sich der Benefit bemerkbar macht.

1.4 Verfügbarkeit vor Ort

Hinzu kommt, dass neue Medikamente in den ersten Monaten nach der Markteinführung manchmal nur in unzureichender Menge verfügbar sind. Zunächst rollen wenige Packungen vom Band; erst später fahren Her-

steller ihre Produktion hoch⁶. Auch regionale Unterschiede spielen eine Rolle; nicht jedes Land wird in gleichem Maße beliefert. Umverteilungen zwischen einzelnen Nationen können dies in gewissem Umfang beheben. Hier setzt auch der Parallelhandel an. Unabhängig vom Hersteller erwerben Firmen Pharmaka in einem Land und verkaufen sie in anderen Märkten.

Besondere Lagerbedingungen erschweren die Verbreitung weiter. Beispiele sind manche Impfstoffe, CAR-T-Zelltherapien und Gentherapien sowie andere Produkte mit strengen Anforderungen an die Kühlkette.

SARS-CoV-2 und die damit verbundenen

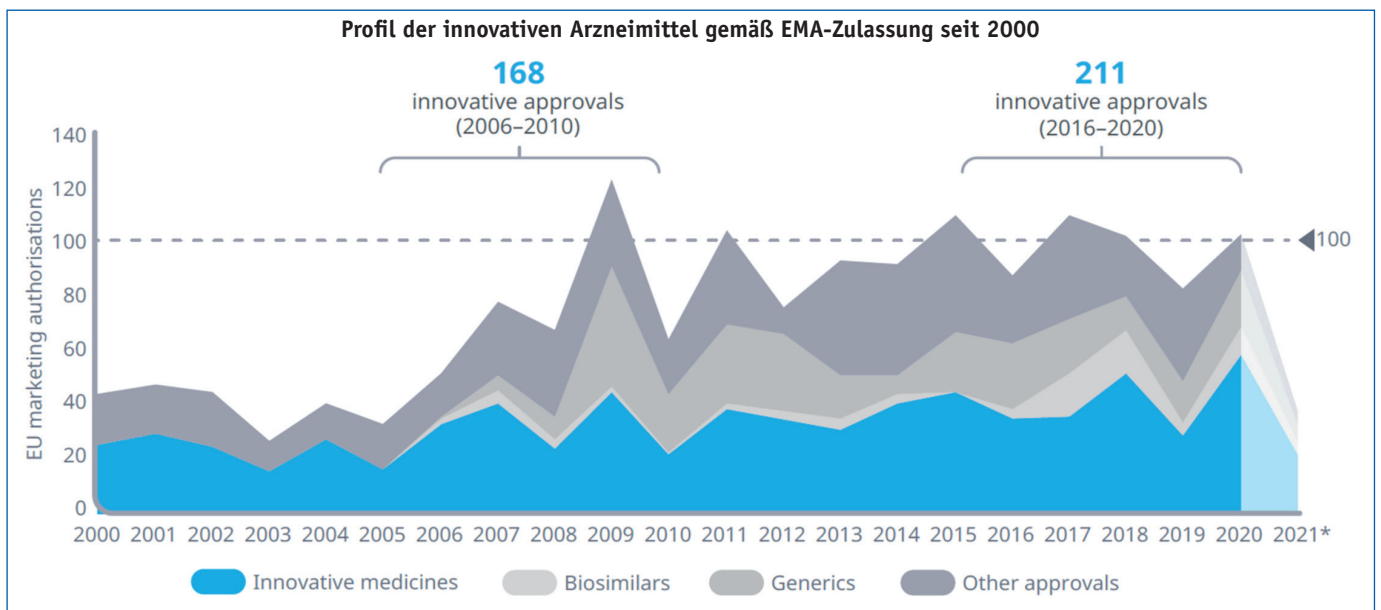


Abb. 3: Profil der innovativen Arzneimittel gemäß EMA-Zulassung seit 2000. Eigene Darstellung. Source: IQVIA analysis of EMA EPAR list, and MIDAS NAS list created by the IQVIA Institute for Human Data Science. Exhibit Notes: Analysis accurate as of April 2021; EMA EPAR list of authorised medicines (includes withdrawn medicines within historic data); Human medicines approvals only, vaccines included. Innovative medicines is based on previous approval for the active substance, multiple indications only included upon initial submission, includes orphan medicinal products regardless of prior approval status.

Handelsbeschränkungen vieler Länder während der Pandemie verschärften Engpässe weiter. Aus früheren Untersuchungen geht jedoch hervor, dass 77 Prozent aller Wirkstoffe, die zur Herstellung innovativer Arzneimittel in der EU benötigt werden, aus Mitgliedstaaten stammen, was einen gewissen Schutz bietet⁷.

2. Welche Faktoren schränken den Zugang zu innovativen Arzneimitteln ein?

Um zu verstehen, warum bestimmte Pharmaka verfügbar sind – oder auch nicht – ist eine systematische Überprüfung aller wichtigen Interessengruppen und Probleme auf dem Arzneimittelmarkt erforderlich. Wichtig ist, sämtliche Akteure in Analysen einzubeziehen. Jede Instanz kann den Prozess fördern oder behindern.

2.1 Mehr Innovationen – aber auch mehr Herausforderungen bei der Anwendung

Zunächst ein Blick auf neue Wirkstoffe. Die pharmazeutische Industrie hat zusammen mit akademischen Forschungseinrichtungen mehr innovative Arzneimittel entwickelt als je zuvor. Alle Zulassungen haben im Jahr 2020 trotz Covid-19 einen Höchstwert erreicht (Abb. 3).

Die Komplexität innovativer Arzneimittel nimmt stetig zu, weil sie für kleine Patientengruppen eingesetzt werden. Besonders deutlich wird das in der Onkologie. Bei manchen Therapien führen Ärzte vorab Tests auf Biomarker durch. Bei CAR-T-Zelltherapien wiederum sind umfangreiche Laborarbeiten und spezielle Kompetenzen der Ärzte notwendig.

Das war nicht immer so. In 2008 und 2009 hat die EMA keine Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen; 2010 waren es lediglich vier Präparate. Und heute? Im Jahr 2021 wird die Zahl der von der EMA zugelassenen Orphan Drugs ein historisch hohes Level erreichen. Zwar beherrschen monoklonale Antikörper weiter das Geschehen. Zell- und Gentherapien gewinnen jedoch an Bedeutung. Die damit verbundene Komplexität und die Kosten dieser innovativen Arzneimittel können zum Teil das Problem des geringen Zugangs zu Arzneimitteln in bestimmten Märkten erklären.

2.2 Datentransparenz

Um zu überprüfen, ob ein Arzneimittel in einem bestimmten Markt verfügbar ist, benötigen Forscher Informationen. Frühere Studien haben sich auf öffentlich zugängliche Daten gestützt, um sicherzustellen, dass kommerziell sensible Informationen nicht offengelegt werden. Langfristige Informationen über den Einreichungsstatus eines Arzneimittels sind selten für alle Märkte von den nationalen Behörden oder Regulierungsbehörden vorhanden, was die Schlussfolgerungen darüber, ob Unternehmen ihre Arzneimittel zur Zulassung eingereicht haben, einschränkt. Selbst beim National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in Großbritannien, einer Behörde mit hoher Transparenz, sind nicht alle Daten abrufbar^{8,9}.

2.3 Regionale Faktoren

Die Verfügbarkeit innovativer Therapien kann von Land zu Land unterschiedlich sein. 53 Prozent aller seit 2010 weltweit zugelassenen neuen Wirkstoffe sind nicht für die Verwendung in Europa zugelassen. Das geschieht oft zeitverzögert, weil sich Hersteller auf die USA fokussieren. Die EMA arbeitet mit strengen Zulassungskriterien, doch können auch andere Variablen wie die Herkunft des Unternehmens und Evidenzstandards eine Rolle bei der geringeren Verfügbarkeit spielen.

Innerhalb Europas haben Bosnien und

Herzegowina (ALMBIH), Mazedonien (MALMED), Russland (MHRF), Serbien (ALIMS), die Schweiz (SwissMedic) und die Türkei (TTICK) ihre eigenen lokalen Zulassungsverfahren. Diese Aufsichtsbehörden arbeiten oft langsamer als die EMA. Der Zugang zu erschwinglichen Arzneimitteln ist in diesen Ländern schlechter, und Innovationen werden später eingeführt.

2.4 Ökonomische Effekte

Angesichts der wachsenden Zahl innovativer Arzneimittel ist mit einem Anstieg der Arzneimittelausgaben zu rechnen. Covid-19-Impfstoffe, Zell- oder Gentherapien oder Behandlungen für Hepatitis-C sind mit erheblichen Kosten verbunden, helfen aber mittelfristig, Gelder einzusparen. Denn mit ihnen gelingt es, schwere, chronische Erkrankungen zu heilen oder zu verhindern.

Genaue Zahlen zu Ausgaben sind unbekannt. Hersteller gewähren Kostenträgern oft erhebliche Rabatte auf Listenpreise, doch nur unter dem Siegel der Verschwiegenheit. Unklar bleibt, wie stark dieser Faktor bei der Verfügbarkeit innovativer Pharmaka eine Rolle spielt.

Um für Innovationen zu bezahlen, könnten alternative Modelle wie die Preisgestaltung nach Leistung eingesetzt werden. Novartis hat bei „Zolgensma“ zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie Vereinbarungen zu einem innovativen Modell unterzeichnet. Dabei trägt der Hersteller ökonomisch das volle Risiko, falls seine Behandlung nicht anschlägt.

In Gesundheitssystemen bzw. Märkten, in denen frühzeitig für eine Behandlung entschieden wird und wo ein hohes Maß an klinischem Fachwissen existiert, gibt es eher eine Bereitschaft, Patienten mit innovativen Therapien zu behandeln. Das Sammeln von Erfahrungen mit einem Medikament wird bei Analysen oft übersehen. Für Märkte, die auf-

Literatur

- 1: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/human-use/docs/pharma-strategy_report_en.pdf
- 2: <https://www.who.int/publications/10-year-review/chapter-medicines.pdf>
- 3: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-trends-in-r-and-d>
- 4: <https://www.dgho.de/aktuelles/news/news/2021/bluebird-bio-nimmt-das-gentherapeutikum-zynteglo-r-aus-wirtschaftlichen-gruenden-vom-deutschen-markt>
- 5: <https://www.dgho.de/aktuelles/presse/pressemeldungen/marktruecknahme-von-apelisib-zulasten-von-brustkrebspatientinnen>
- 6: <https://www.iqvia.com/library/white-papers/reporting-of-medicine-shortages-in-europe>
- 7: <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/blog-articles/eu-strategic-resilience-in-pharmaceuticals-global-value-chains-and-innovation/>
- 8: <https://accessmedicinefoundation.org/publications/2021-access-to-medicine-index>
- 9: <https://www.efpia.eu/publications/downloads/efpia/efpia-patients-wait-indicator-2019-survey/>
- 10: IQVIA Global Market Insights International Reference Price rules database Q1 2021
- 11: IQVIA MIDAS dataset Q2 2021 analysis (Rx only) excludes rebates and discounts

Zitationshinweis

Newton, M., Kersey, E., Coady, R.: „Wie lassen sich Hürden überwinden?“, in „Monitor Versorgungsforschung“ (06/21), S. 40-43. <http://doi.org/10.24945/MVF.06.21.1866-0533.2357>

grund langjähriger Ausgabenbeschränkungen weniger Erfahrung im Umgang mit innovativen Arzneimitteln haben, besteht die Gefahr, dass sich der Zugang ohne klinische Unterstützung negativ auf die Patienten auswirkt.

2.5 Effekte durch internationale Preisreferenzierung

Wahrscheinlich wird auch die internationale Preisreferenzierung (International Reference Pricing, IRP) erhebliche Folgen für die Verfügbarkeit von Arzneimitteln in ganz Europa haben¹⁰. Länder wählen in ihrem Warenkorb andere Staaten aus, in denen das Produkt bereits eingeführt wurde – und zwar zu einem günstigen Preis. Dies führt zu einem Trickle-Down-Effekt (to trickle down: herunterrieseln): Manche Regionen sind gezwungen, darauf zu warten, dass andere Länder einen Erstattungspreis vereinbaren, bevor sie selbst tätig werden.

Hersteller wiederum entscheiden strategisch über die Reihenfolge und den Zeitpunkt der Markteinführung, was zu weiteren Verzögerungen führen kann. Kleinere Märkte haben als Besonderheit, dass Preise möglichst niedrig sind, was letztlich zu einem schlechteren – und späteren – Zugang zu Arzneimitteln führt. Die Bedeutung günstiger Konditionen für Länder mit begrenzten Budgets ist wichtig, aber der Zugang zu innovativen Therapien hat langfristig größere Vorteile.

Dazu einige Beispiele. In Bulgarien, Estland, Lettland und Rumänien waren mehr als ein Drittel aller untersuchten Produkte sechs Jahre nach der Marktzulassung verfügbar. Mit Verzögerungen bei der Zulassung kann dieses Phänomen nicht erklärt werden. Die zuständige litauische Behörde schreibt etwa vor, dass ein Preis in acht Referenzländern und in der gesamten EU verfügbar sein muss, bevor sie selbst mit Verhandlungen beginnt. Für Unternehmen, die in Litauen auf den Markt kommen wollen, bedeutet dies, lange zu warten oder darauf zu verzichten.

2.6 Unterschiedliche Prioritäten bei Evaluierungen durch Behörden

Gremien zur Bewertung des Nutzens einer Therapie (Health Technology Assessment, HTA) setzen unterschiedliche Prioritäten. Kriterien können die klinische Wirksamkeit, die Möglichkeit, mittelfristig Gelder einzusparen oder die Folgen auf Gesamtbudgets sein.

Hatten sich in der Vergangenheit alle seinerzeitigen EU5-Länder dazu entschlossen, ein Produkt zur Aufnahme in Erstattungslisten zu empfehlen, folgten 70 Prozent der

mittel- und osteuropäischen Länder dieser Empfehlung – und zwar deutlich schneller als ohne Entscheidung der (früheren) EU5-Nationen (heute: EU4+UK).

2.7 Nischenprodukte sind in weniger Märkten verfügbar

Kleinere biopharmazeutische Unternehmen mit Nischenprodukten haben es unter Umständen schwerer, sich in mehr als 25 Systemen und Interessengruppen zurechtzufinden, die mit dem Zugang zu Märkten in Europa verbunden sind. Auf die EU4-Märkte + UK entfallen 70 Prozent des gesamten europäischen Marktes nach Umsatz und 43 Prozent der Bevölkerung, was die Ungleichheit und die schwierige Lage für die meisten Unternehmen verdeutlicht¹¹.

Im Durchschnitt ist ein Produkt, das von einem großen Pharmaunternehmen auf den Markt gebracht wird, in 17 Märkten erhältlich, während es bei kleineren und mittelgroßen Unternehmen (KMU) nur neun sind. Dies hängt damit zusammen, dass kleinere Unternehmen (definiert nach Marktanteil) oft Arzneimittel für seltene Krankheiten entwickeln.

Nur wenige Unternehmen sind bei der Markteinführung von Arzneimitteln auf den europäischen Märkten generell erfolgreich. Das Erfordernis, verschiedene Systeme zu verstehen, führt zu einem steigenden Bedarf an Vollzeitkräften und an Beratungsleistung.

3. Wie lässt sich der Zugang zu innovativen Arzneimitteln verbessern?

Faktoren, die beim Zugang zu Arzneimitteln in Europa eine Rolle spielen, sind ein Geflecht aus politischen Maßnahmen und aus Effekten innerhalb einzelner Länder. Um das Problem anzugehen, muss man sich darüber im Klaren sein, welche der vier Komponenten (Regulierung, Erstattung, Erschwinglichkeit, physische Verfügbarkeit) adressiert werden sollen. Und in vielen Fällen ist ein länderspezifischer Ansatz erforderlich. Wie könnten Strategien aussehen?

3.1 Mehr Transparenz bei Zulassungen

Regulierungsbehörden haben erhebliche Fortschritte bei der Verbesserung der Transparenz der Zulassungswege gemacht und ermöglichen die Zulassung von Arzneimitteln über beschleunigte und bedingte Zulassungswege, obwohl die EMA in Europa mehr Zeit benötigt als andere Regulierungsbehörden. Durch die Unterstützung neuer Designs bei klinischen Studien, die stärkere Nutzung von Real-World-Daten und die Verbesserung des

Dialogs zwischen Entwicklern und Aufsichtsbehörden werden alle Schritte transparenter.

3.2 Neue Wege zur Bewertung von Innovationen

Im Erstattungsprozess sind Gremien zur Bewertung des Nutzens einer Therapie äußerst restriktiv. Derzeit gibt es nur wenige Mechanismen, die auf beschleunigte Zulassungen abgestimmt sind. Eine Neubewertung gilt als optimaler Ansatz im Gegensatz zur bedingten Zulassung, um weitere Erkenntnisse aus der Praxis zu gewinnen. Führende Erstattungsbehörden in Europa beginnen damit, Verfahren anzupassen, um die Verfügbarkeit innovativer Therapien zu verbessern.

3.3 Kostenstrukturen überdenken

Die Erschwinglichkeit von Arzneimitteln spielt ebenfalls eine zentrale Rolle. Das derzeitige System basiert auf Preisen in anderen Ländern und auf schwankenden Währungen. Dies schafft Preiskorridore und erfordert Preisanpassungen für Länder mit einer großen Bandbreite an Kaufkraft. Eine transparente Preisgestaltung ohne Referenzpreise und ohne Parallelhandel würde auch die Verfügbarkeit neuer Pharmaka optimieren.

3.4 Neue Wege der Warenwirtschaft

Neben politischen und strategischen Überlegungen ist auch die physische Verfügbarkeit von Pharmaka zu berücksichtigen. Neue Modelle wie regionale Drehkreuze oder agile Lieferketten funktionieren nur mit Transparenz, etwa anhand grenzüberschreitender Produkt-Codes. <<

von:
Max Newton¹, Eva Kersey² und
Rebecca Coady³
*

1: Senior Consultant, Global Supplier & Association Relations, IQVIA

2: Senior Principal, EMEA Consulting Services, IQVIA

3: Principal, EMEA Consulting Services, IQVIA

Deutsche Bearbeitung:
Dr. Gisela Maag, Pressesprecherin/IQVIA
Deutschland

Quelle: IQVIA White Paper, 2021: „Perspectives on the availability of Innovative Medicines“. Link: <https://bit.ly/3aoPih8>