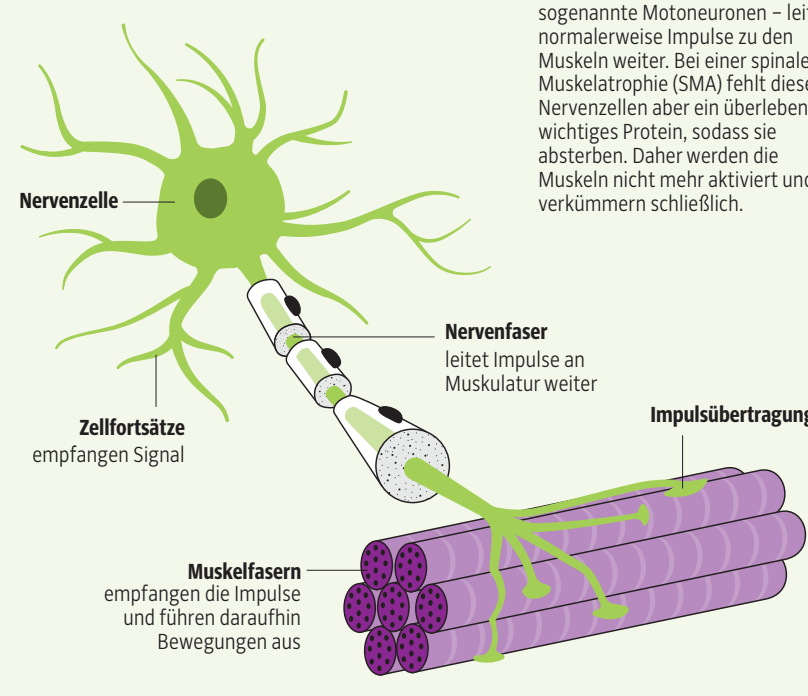


80 bis 100

Kinder kommen jedes Jahr in Deutschland mit spinaler Muskelatrophie zur Welt. 50 bis 70 Prozent von ihnen leiden am Typ 1, der schwersten Form der Erkrankung, die ohne Therapie meist tödlich verläuft.



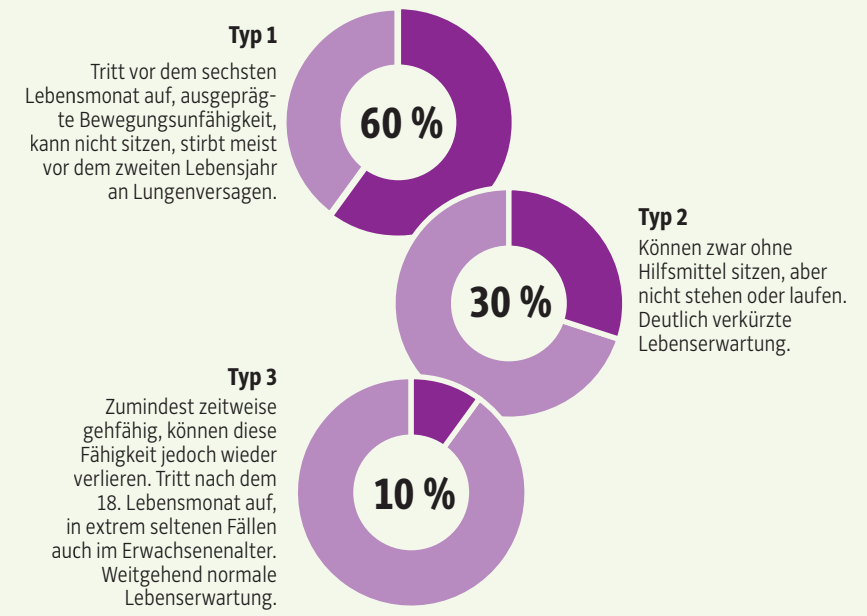
Angeborener Muskelschwund



Lahmgelegt

Nervenzellen im Rückenmark – sogenannte Motoneuronen – leiten normalerweise Impulse zu den Muskeln weiter. Bei einer spinalen Muskelatrophie (SMA) fehlt diesen Nervenzellen aber ein überlebenswichtiges Protein, sodass sie absterben. Daher werden die Muskeln nicht mehr aktiviert und verkümmern schließlich.

Die drei häufigsten Typen der Erkrankung



Typ 1
Tritt vor dem sechsten Lebensmonat auf, ausgeprägte Bewegungsunfähigkeit, kann nicht sitzen, stirbt meist vor dem zweiten Lebensjahr an Lungenversagen.

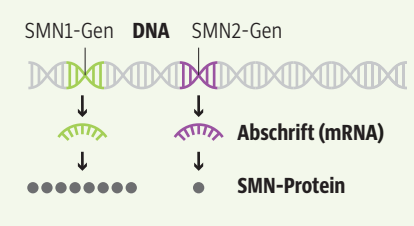
Typ 2
Können zwar ohne Hilfsmittel sitzen, aber nicht stehen oder laufen. Deutlich verkürzte Lebenserwartung.

Typ 3
Zumindest zeitweise gehfähig, können diese Fähigkeit jedoch wieder verlieren. Tritt nach dem 18. Lebensmonat auf, in extrem seltenen Fällen auch im Erwachsenenalter. Weitgehend normale Lebenserwartung.

Wie sich der Gendefekt auswirkt

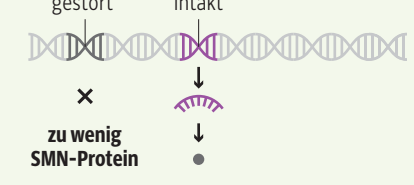
Gesunder Mensch

Zwei Gene im Körper enthalten den Bauplan für das SMN-Protein, das für Motoneurone überlebenswichtig ist. Doch nur vom SMN-1-Gen wird zuverlässig funktionstüchtiges SMN-Protein abgelesen, beim SMN-2-Gen ist der Ablauf oft fehlerhaft.



Menschen mit spinaler Muskelatrophie

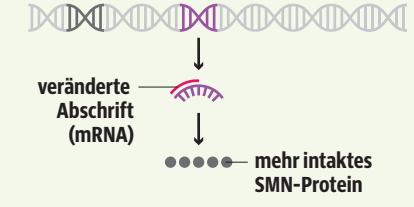
Bei den Patienten ist das SMN-1-Gen defekt, sodass zu wenig intaktes SMN-Protein entsteht. Die Motoneuronen schrumpfen und sterben ab, die Muskulatur schwindet.



Wo Medikamente ansetzen

Spinraza

Die Arznei bewirkt, dass die Abschrift des SMN-2-Gens weniger Fehler enthält und somit mehr intaktes SMN-Protein entsteht.



Zolgensma

Mithilfe eines harmlosen Virus wird ein intaktes SMN-1-Gen in den Körper und somit auch in die Motoneuronen geschleust. So kann wieder genug SMN-Protein produziert werden.

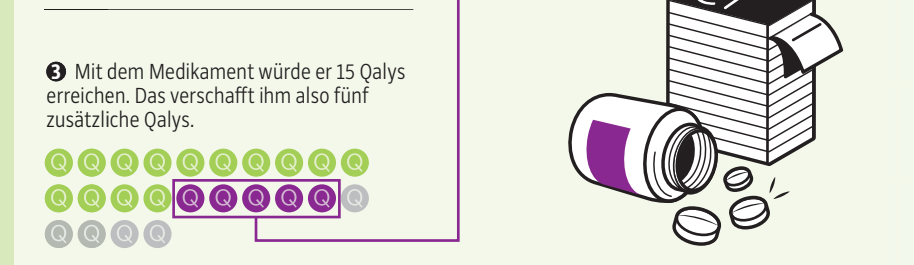
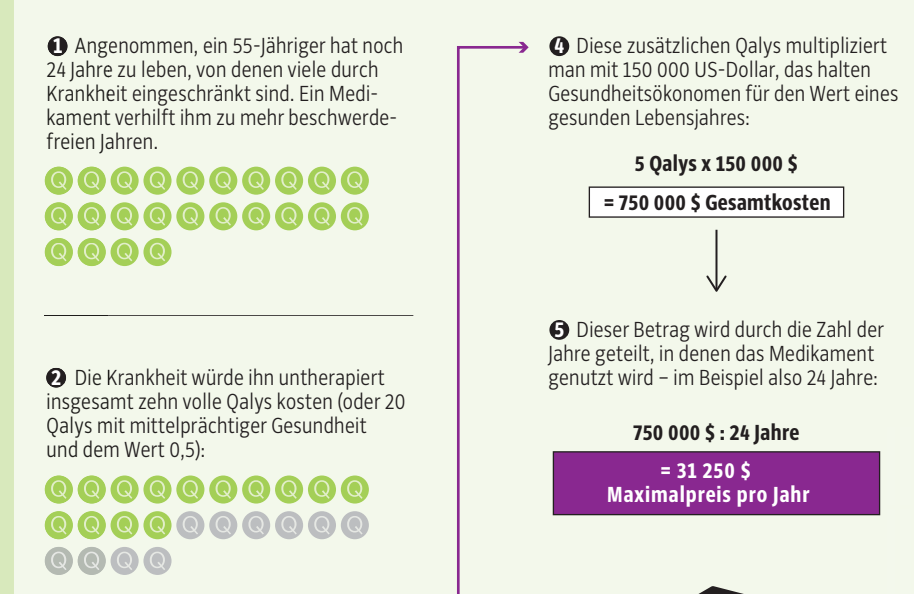


8,7 Mrd.

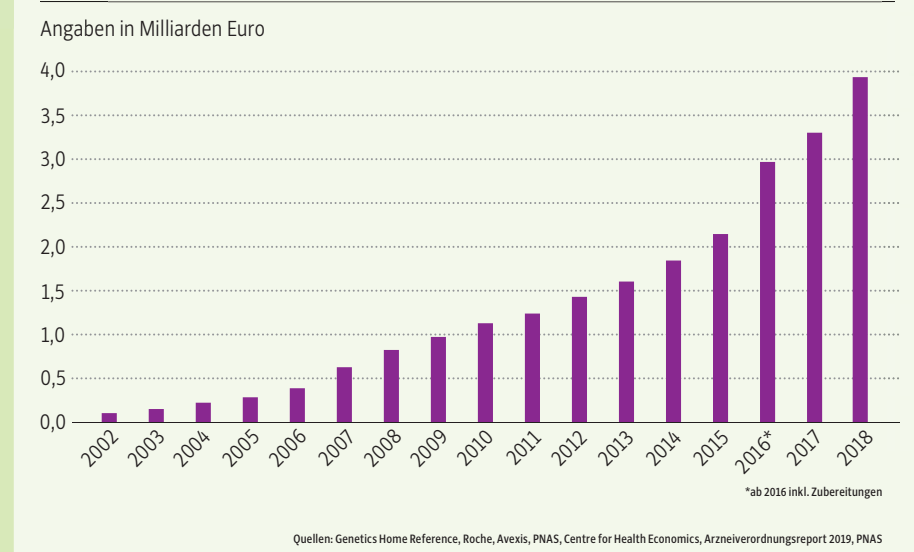
US-Dollar zahlte der Pharmariese Novartis für das Start-up Avevix, das die Gentherapie gegen SMA weiterentwickelt hatte.

Wie man den Preis für ein Medikament bestimmt

Seit Jahrzehnten nutzen Gesundheitsökonom die Kennzahl Qaly (qualitätskorrigiertes Lebensjahr / quality-adjusted life year) um den angemessenen Preis für ein Medikament einzuschätzen. Ein Qaly von 1 bedeutet ein Jahr in voller Gesundheit, während ein Qaly von 0 dem Sterben entspricht.



Umsatz für Medikamente gegen seltene Erkrankungen sogenannte Orphan Drugs



Quelle: Genetic Home Reference, Roche, Astra, Novartis, Centre for Health Economics, Arzneimittelmarktbericht 2018, BfArM

100 bis 150 000

US-Dollar darf eine Therapie, die das Leben um ein Jahr verlängert, die Gesellschaft nach Ansicht von Gesundheitsökonom in den USA kosten.



ILLUSTRATIONEN: DANIEL STOLLE INFOGRAFIK: SASKIA UNTERHITZENBERGER, ASTRID VICIANO UND CHRISTIAN WEBER

Der Wert des Lebens

Zolgensma ist ein Medikament, das schwer kranken Kindern viele Lebensjahre schenken kann. Rechtfertigt das jeden Preis?

VON ASTRID VICIANO UND MICHELE CATANZARO

Zunächst fiel Katrin Schumann nur auf, dass sich das Kind in ihrem Bauch nicht bewegte. Die Schwangere spürte keine Tritte, die sie aus dem Schlaf rissen, selbst bei der Ultraschalluntersuchung der Hebamme hielt der Junge erstaunlich still. „Ich hatte bei jeder Kontrolle Angst, dass mein Kind gestorben war“, erinnert sich die 40-Jährige. Vielleicht sei es einfach ein ruhiges Baby, sehr entspannt und ein bisschen faul, beruhigte sie ihre Bekannten. Die Mutter ahnte nicht, wie oft sie sich noch um ihren Sohn Sorgen machen würde. Nicht einmal drei Wochen nach der Geburt im Herbst 2018 musste der Junge im Krankenhaus künstlich beatmet werden, er war an einer Lungenentzündung erkrankt. Es war an einem ihrer tröstlich verregneten Novembertage, als Katrin Schumann zum ersten Mal den Verdacht des behandelnden Neurologen hörte: Ihr Sohn Valentin könnte an einer spinalen Muskelatrophie leiden. Katrin Schumann sah damals hinaus in den Regen und versuchte zu begreifen, was das bedeutet, dass Valentin an einem angeborenen Gendefekt litt. Etwa 80 bis 100 Kinder kommen jedes Jahr in Deutschland mit dieser Erkrankung zur Welt, bei ihnen sterben bestimmte Nervenzellen ab, unwiederbringlich, die Muskulatur schwindet, bis schließlich auch die Atemmuskulatur versagt. Valentin leidet an der schwersten Form der spinalen Muskelatrophie, der SMA vom Typ 1; früher starben die meisten dieser Kinder vor ihrem zweiten Geburtstag. Inzwischen aber gibt es eine Behandlung, die den Patienten nicht nur helfen, sondern sogar den Gendefekt beheben soll. Seit Mai 2019 ist das Medikament Zolgensma des Pharmakonzerns Novartis in den USA zugelassen, in dieser Woche hat die europäische Arzneimittelbehörde nachgezogen. Die Gentherapie ist die bislang teuerste Arznei der Welt, eine einzige Spritze kostet in den USA 2,1 Millionen Dollar. Wie es sein kann, dass ein Medikament so kostspielig ist, wird Katrin Schumann von vielen Bekannten gefragt. „Immer wieder ist der Preis von Zolgensma ein Thema“, sagt die Ingenieurin. Mit den Kosten der neuen Gentherapie drängen sich einige schwerwiegende Fragen auf, etwa, ob der Preis eines Medikaments mit seinem Wert für den Patienten und der Gesellschaft zusammenhängt, wer bestimmen soll, ob die Kosten einer Behandlung gerechtfertigt sind. Vor allem aber legt die Geschichte von Zolgensma offen, dass die in Deutschland üblichen Kontrollmechanismen zu Medikamentenpreisen zumindest bei diesen neuen Therapien versagen. „Wir müssen dringend neue Rezeptre fin-

den, um die Kostenspirale auszubremsen“, sagt Wolf-Dieter Ludwig, Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Denn Zolgensma ist nur der Anfang; mehr als 300 weitere Gen- und Zelltherapien werden derzeit entwickelt, viele von ihnen werden in den nächsten Jahren auf den Markt kommen. Katrin Schumann kann allerdings nicht nachvollziehen, warum selbst hohe Therapiekosten überhaupt so umstritten sind. „Wenn ein schwer krankes Kind eine solche Behandlung braucht, muss die Gesellschaft das zahlen“, sagt sie. Ganz gleich, wie teuer das Medikament sei. Wie wollte man denn festlegen, wie viel es kosten darf, dass ein Kind lernt zu stehen, zu laufen, zu sprechen? Doch trotzdem muss es eine Grundlage geben, um die Preise für Medikamente festzulegen. Daher verweisen auch Katrin Schumann und andere Eltern auf die Kosten einer älteren Behandlung für Patienten mit SMA. Schon seit 2017 ist die Arzneimittelkommission der EU zugelassen. Auch Valentin bekommt das Medikament seit seiner Diagnose im Herbst 2018 an der Universitätsklinik Tübingen regelmäßig in den Wirbelkanal gespritzt. Alle drei bis vier Monate muss seine Mutter mit ihm dorthin fahren, weil die Wirkung der Arznei mit der Zeit nachlässt. Mehr als 10 000 Patienten weltweit haben sie bereits erhalten, Zolgensma hingegen bislang nur etwa 400, wobei hier eine einmalige Spritze ausreichen soll, um den Gendefekt endgültig zu beheben. „Damals konnten wir Ärzte diesen Kindern außer ein wenig Krankengymnastik nichts bieten.“ Noch gibt es keine Studien, die beide Therapien direkt miteinander verglichen haben. „Wir gehen davon aus, dass sie ähnlich erfolgreich sind“, sagt Janbernd Kirschner, Leiter der Abteilung für Neuropädiatrie und des Sozialpädiatrischen Zentrums der Universitätsklinik Bonn. Daher könnte Spinraza einen Anhaltspunkt dafür geben, ob der Preis von Zolgensma überzogen ist. Spinraza kostet im ersten Therapiejahr etwa 520 000 Euro, in den Folgejahren dann knapp je 300 000 Euro. Nach sechs Jahren kommen so bereits zwei Millionen Euro zusammen, es liegt also in einer ähnlichen Preislage wie Zolgensma. Was zunächst logisch erscheint, hat auf den zweiten Blick seine Tücken. „Diese Rechnung stimmt so nicht“, sagt Patrick Durisch von der Orthopädie in Zürich. So berichtete zum Beispiel das pharmunabhängige ICER-Institut in Boston im April 2019, dass der Preis für Spinraza zu hoch angesetzt sei. Tatsächlich wäre für das Medikament im ersten Jahr ein

Preis von höchstens 145 000 US-Dollar angemessen, in den Folgejahren von maximal 72 000. Wenn sich der Hersteller Novartis beim Preis von Zolgensma auf Spinraza berufen würde, gleiche er damit einem Marktverkäufer, der sein teures Gemüse einfach mit den hohen Preisen am Nachbarstand zu rechtfertigen sucht. Wie aber berechnen Pharmafirmen dann ihre Medikamentenpreise? Die Suche nach Antworten gleicht einem gigantischen Puzzle, in dem viele Teile fehlen. Die Pharmaunternehmen selbst argumentieren traditionell gern, dass sie viel Geld für die Forschung und Entwicklung ihrer Arzneien ausgeben. Wie hoch die Kosten sind, fällt bei Firmen allerdings unter das Geschäftsgeheimnis, sodass niemand die Aussagen überprüfen kann. Um das zu ändern, verabschiedete ein Teil der Mitgliedsstaaten der Weltgesundheitsorganisation im Mai 2019 eine Resolution, die künftig für mehr Transparenz sorgen soll. „Es ist unmöglich, über die Rechtsmäßigkeit von Medikamentenpreisen zu urteilen, wenn niemand weiß, was die Pharmakonzerne in die Entwicklung investiert haben“, sagt Durisch. Auch Novartis äußert sich trotz Anfrage der Süddeutschen Zeitung nicht zu diesen Kosten. Immerhin aber zeigt ein Blick auf die frühe Entwicklung von Zolgensma, dass Forscher mitten in Europa einst die Grundlagen für die extreme teure Gentherapie legten, ganz unabhängig von Novartis. Wie das genau ablief, kann Judith Melki am besten erläutern. Es ist nicht leicht, die Genetikerin zu finden, sie arbeitet im Gebäude Nummer 47 des Universitätsklinikums Krenlin-Bicêtre, an der Stadtgrenze von Paris. Vorbei an geduckten Häusern in verwirrtem Beige-Grün schlingt sich der Fußweg zu einem Betonbau mit großen Fenstern. Im halbdunklen Keller des Gebäudes verschwindet die kleine, zierliche Frau fast zwischen dem großen Schreibtisch und einem Regal voller Mapen und Aktenordner ihres winzigen Büros. Beinahe scheint es, als wolle sie sich hier vor der Welt verstecken, sich und ihre große Entdeckung, ohne die es Zolgensma nicht gegeben hätte. In den 1980er-Jahren hatte sie als junge Assistentin einen kleinen Jungen mit SMA vom Typ 1 im Krankenhaus erlebt. Ähnlich wie Valentin lächelte das Kind viel, ähnlich wie Valentin konnte es sich kaum bewegen. „Damals konnten wir Ärzte diesen Kindern außer ein wenig Krankengymnastik nichts bieten“, sagt die Genetikerin. Daher beschloss sie, die genetische Ursache dafür herauszufinden. Mit einem Kugelschreiber zeichnet Melki Buchstaben, Striche und Zahlen auf ein weißes Blatt und vergewissert sich mit ihren wachen, großen Augen hinter der randlosen Brille immer wieder, dass ihr

Gegenüber ihren streng logischen Ausführungen folgen kann. Sie malt zum Beispiel einen Kasten, er soll das Chromosom 5 darstellen. Darin hat sie einst das SMN-1-Gen entdeckt. Es enthält den Bauplan für ein Protein, das für Nervenzellen überlebenswichtig ist. Bei den betroffenen Patienten ist das SMN-1-Gen allerdings defekt. Zwar liegt auf dem gleichen Chromosom ein fast identisches Gen vor, das SMN-2. Doch wird es meist fehlerhaft abgelesen, ähnlich wie bei einem Übersetzer, der sich ständig verhaspelt. Daher sterben bei ihnen die Nervenzellen allmählich ab. Kein Pharmaunternehmen hatte zu diesem Zeitpunkt in diese Studien investiert. Vor allem Spenden aus der Bevölkerung für die französische Patientenorganisation AFM-Téléthon für Menschen mit Muskelerkrankungen hatten die Studien von Judith Melki finanziert, zusätzlich zu einer staatlichen Förderung. Am eigenen Forschungsinstitut der Organisation gelang es Melkis Kollegen später, mithilfe harmloser Viren eine Art Genfähre zu entwickeln, die das defekte SMN-1-Gen im Körper der Patienten ersetzen kann. Im Jahr 2007 ließen die Wissenschaftler sich die Entdeckung patentieren. Bei den SMA-Babys, die noch keine Symptome hatten, waren die Ergebnisse sensationell. Wie aber kann ein Medikament so teuer sein, wenn die Grundlage der Therapie mithilfe von Spenden geschaffen wurde? Das kann auch Serge Braun, wissenschaftlicher Vorstand von AFM-Téléthon, nicht wirklich erklären. Der Pharmazent mit wohlwollendem Blick und sanfter Stimme wählt seine Worte mit Bedacht. Nur manchmal, wenn es um die Kosten von Zolgensma geht, fällt es ihm sichtlich schwer, gefasst zu bleiben. Seit den 1990er-Jahren hat die Organisation mehr als 700 Millionen Euro in die Erforschung von Gentherapien investiert. „Allein in die Grundlagen dieser neuen Behandlung haben wir mehr als zehn Millionen Euro gesteckt“, sagt Braun. Eine Summe, die zunächst winzig erscheint, wenn man sich Schätzungen zu den sonst üblichen Kosten in der Entwicklung von Medikamenten ansieht. Manche Analysen der vergangenen Jahre ergaben Kosten von 1,4 Milliarden US-Dollar pro Arznei, andere lagen zumindest für Krebsmedikamente bei knapp 650 Millionen. „Die Kosten für Therapien gegen seltene Erkrankungen wie die SMA fallen jedoch viel geringer aus als bei anderen Arzneien, weil sie nur an wenigen Patienten geprüft werden“, sagt Patrick Durisch von Public Eye. Für die US-Zulassung von Zolgensma etwa genügte eine Studie zur

Sicherheit und Wirksamkeit an 15 Kindern sowie die Zwischenergebnisse einer weiteren Studie zur Wirksamkeit an 21 Patienten. Damit dürften beide Studien nur ungefähr 34 bis 54 Millionen US-Dollar gekostet haben. Das ergibt sich, wenn man eine Analyse kanadischer Forscher aus dem Jahr 2019 zugrunde legt. Sie haben geschätzt, was Untersuchungen an selteneren Erkrankungen kosten. In einer klinischen Studie zu Zolgensma am Southwestern Medical Center der University of Texas lagen die Kosten pro Patient bei nur knapp 71 000 US-Dollar, wie interne Dokumente zeigen. „Die Entwicklung war also vergleichsweise billig“, sagt James Love, Leiter der pharmakritischen Organisation Knowledge Ecology International in Washington. Zumal auch die Studien in den USA von Spenden und staatlicher Förderung unterstützt wurden. Die klinischen Studien hatte zunächst das amerikanische Start-up Avevix durchgeführt, es wurde später von Novartis aufgekauft. Um die Gentherapie auf den Markt zu bringen, schloss Avevix mit AFM-Téléthon im Jahr 2018 einen Lizenzvertrag ab. Durin fand sich ein ungewöhnlicher Zusatz: Einmal auf dem Markt, sollte der Preis des Medikaments Patienten in Frankreich nicht daran hindern, Zugang zu der Behandlung zu bekommen. Da der Zusatz nicht rechtlich bindend war, konnte ihn Avevix allerdings bei der Preisgestaltung getrost ignorieren. Immerhin erklärt Novartis aber auf Anfrage, dass sein Tochterunternehmen Avevix bereits mit Regierungen und Kostenträgern zusammenarbeitet, um den Zugang zum Medikament zum Zeitpunkt der Zulassung in Europa zu ermöglichen. Für Serge Braun von AFM-Téléthon war es bereits ein Erfolg, dass die Firma den Zusatz im Vertrag überhaupt akzeptierte: „Wir wollen auf diese Weise bei den Pharmaunternehmen mehr Bewusstsein für deren gesellschaftliche Verantwortung wecken.“ Zumal die Diskussionen zu den Entwicklungskosten schnell kalt und unmenschlich erschienen, wenn es um schwer kranke Kinder geht. Worauf aber soll der Preis eines Medikaments basieren? Ein Weg aus dem Dilemma versucht das unabhängige ICER-Institut in Boston mit seinen Berechnungen zu finden, an denen sich heute Pharmaunternehmen zunehmend orientieren. In einem Bericht im Mai 2019 hatte ICER-Präsident Steven Pearson für Krebsprävention den Preis von bis zu 2,1 Millionen US-Dollar angesetzt. Dafür hatte sich Pearson zunächst angesehen, wie viele zusätzliche Lebensjahre die Therapie den Patienten beschern könnte. Laut ICER darf ein solches Lebensjahr pro Patient die Gesellschaft in den USA 100 000 bis 150 000 Dollar kosten.

Daraus ergab sich für Zolgensma eine Preisspanne zwischen 1,2 und 2,1 Millionen US-Dollar. Allerdings gibt es da ein Problem. In ihren Berechnungen gingen sie davon aus, dass die Kinder mithilfe von Zolgensma 17 Jahre länger leben als ohne Behandlung. Novartis selbst spricht sogar von den Lebenstherapiekosten seines neuen Medikaments. Bislang aber liegt der längste Beobachtungszeitraum in klinischen Studien bei zwei Jahren, manche Kinder wurden in ihrer Entwicklung bis zum Alter von 5,2 Jahren verfolgt. „Wir haben ein sehr optimistisches Szenario gewählt“, gesteht ICER-Präsident Pearson. Zudem bezog er sich auf Studien und Verhandlungen mit dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenversicherung, müssen die Konzerne den Preis womöglich senken. „Bei neuen Gentherapien wie Zolgensma aber werden diese üblichen Regelungen ausgehebelt, weil die Patienten die Behandlung nur ein einziges Mal erhalten“, sagt Ludwig. Wenn nach einem Jahr die Preisverhandlungen der gesetzlichen Krankenkassen mit den Pharmakonzernen abgeschlossen sind, dürfte ein Großteil der Patienten in Deutschland die Genspritze bereits bekommen haben. Dafür können 100 bis 200 Patienten mit SMA vom Typ 1 in France, schätzt der Neuropädiater Kirschner, vermutlich auch noch Patienten mit anderen Formen der SMA. Im Gegensatz zu den USA wurde nämlich auch noch für andere SMA-Typen zugelassen, so hat es die europäische Arzneimittelbehörde entschieden. Daher müssen neue Wege beschritten werden, sagt Ludwig. Künftig könnten die Behörden zum Beispiel mit den Pharmakonzernen sofort nach Markteinführung die Preise neuer Gentherapien aushandeln. Oder zuvor mehr Studierenden verlangen. Immerhin hat Novartis mit verschiedenen Krankenkassen vereinbart, bei Therapieversagen von Zolgensma einen Teil der Kosten zurückzuzahlen. Wie genau ein Erfolg oder Nichterfolg der Behandlung gemessen werden soll, erklärt der Konzern trotz Anfrage aber nicht. „Noch wissen wir zu wenig darüber, wie wirksam und wie sicher die Therapie ist“, sagt Neuropädiater Kirschner. Deshalb müsse die Forschung daran auch nach der Zulassung noch weitergehen, sagt der Mediziner. In einem speziellen Register sammelt er bereits Daten über SMA-Patienten mit verschiedenen Therapien. „Damit können wir den Wert der Behandlungen langfristiger besser einschätzen“, sagt Kirschner. Darauf hofft auch Katrin Schumann, Valentins Mutter. Erst wenn ihr mehr Daten zu Zolgensma vorliegen, will sie endgültig entscheiden, ob auch ihr Sohn die Einmalpritze bekommen soll.