

Gutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit

**Sicherstellung einer effizienten
Arzneimittelversorgung
in der Onkologie**

Fachliche Leitung: Prof. Dr. Gerd Glaeske

Wissenschaftliche Mitarbeiterin: Maike Rehrmann, M.A.

Experten:

**Prof. Dr. Klaus Höffken
Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig
Prof. Dr. Matthias Schrappe
Prof. Dr. Lothar Weißbach
Prof. Dr. Eberhard Wille**

Bremen, August 2010

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird auf eine geschlechterspezifische Differenzierung verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung für beide Geschlechter.

Zusammensetzung des Gutachtergremiums

Prof. Dr. Gerd Glaeske

Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Co-Leiter der Abteilung Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung

*Universität Bremen
Zentrum für Sozialpolitik
Barkhof, Parkallee 39
28209 Bremen
Email: gglaeske@zes.uni-bremen.de*

Prof. Dr. Klaus Höffken

Universitätsklinikum Jena, Direktor der Klinik für Innere Medizin II, Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, ehem. Präsident der Deutschen Krebsgesellschaft

*Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin II
Bachstraße 18
07740 Jena
Email: klaus.hoeffken@med.uni-jena.de*

Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig

HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Chefarzt der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

*Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie
Robert-Rössle-Klinik im HELIOS Klinikum Berlin-Buch
Schwanebecker Chaussee 50
13125 Berlin
Email: wolf-dieter.ludwig@helios-kliniken.de*

Prof. Dr. Matthias Schrappe

Direktor des Institutes für Patientensicherheit, Rheinische Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn

*Institut für Patientensicherheit
Rheinische Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn
Stiftsplatz 12
53111 Bonn
Email: matthias@schrappe.com*

Prof. Dr. Lothar Weißbach

Stiftung Männergesundheit,
ehem. Präsident der Deutschen Krebsgesellschaft

*Stiftung Männergesundheit
Reinhardtstr. 2
10117 Berlin
Email: weissbach@stiftung-maennergesundheits.de*

Prof. Dr. Eberhard Wille

Universität Mannheim,
Lehrstuhlinhaber für Volkswirtschaftslehre und Finanzwissenschaft

*Universität Mannheim
Lehrstuhl für Volkswirtschaftslehre
L7, 3-5
68131 Mannheim
Email: wille@uni-mannheim.de*

Zusammenfassung des Gutachtens

Der Indikationsbereich „Onkologie“ ist für die pharmazeutische Industrie ein wichtiger Wachstumsmarkt und zeigt weltweit auffällig hohe Umsatzzuwächse. Wenn sich die Prognosen bestätigen, dass in den nächsten fünf bis sieben Jahren ca. 30 bis 50 neue onkologische Wirkstoffe bei gleichbleibend hohen Herstellerpreisen auf den Markt kommen, müssen für die Zukunft erhebliche Ausgabensteigerungen bei den Ausgaben der Krankenkassen erwartet werden. Eine Kombination unterschiedlicher Faktoren trägt zu dieser Entwicklung des onkologischen Arzneimittelmarktes bei: Der demographische Wandel, die (auch damit einhergehende) ansteigende Prävalenz von Krebserkrankungen, der Anstieg der Anzahl neuer und teurer onkologischer Arzneimittel im Markt, die Verlängerung der Behandlungsdauer, die Forschungsstrategie der pharmazeutischen Industrie und die Preise für Biopharmazeutika oder „small molecules“ mit molekularbiologisch definierten Angriffspunkten. Diese steigenden Therapiekosten (Jahresbehandlungskosten von 30.000 bis 60.000 € und höher) stellen für die Krankenkassen eine finanzielle Herausforderung dar, der durch eine Anpassung oder auch Erweiterung der regulatorischen Möglichkeiten, die mit dem 5. Sozialgesetzbuch (SGB V) für die medizinische Versorgung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) gegeben sind, entsprochen werden soll. Die Sicherstellung einer finanzierbaren Krebsversorgung durch die GKV und der Zugang zu neuen onkologischen Arzneimitteln, die eine Verbesserung der Behandlungschancen in Aussicht stellen, ist nicht zuletzt eine Frage der sozialen Verantwortung einer GKV zur Absicherung des Risikos „Krankheit“ auch für finanziell schwache Versichertenschichten.

Innerhalb ihres Lebenszyklus werden Arzneimittel in unterschiedlichen Entscheidungskontexten nach eigens dafür vorgesehenen Kriterien bewertet. Bevor Arzneimittel in der medizinischen Versorgung angewendet werden können und die Frage aufkommt, unter welchen Bedingungen die Arzneimittel erstattet werden bzw. welche Leitlinien für die Arzneimittelanwendung gelten sollen, erfolgt die Arzneimittelentwicklung im Rahmen von experimentellen, präklinischen und klinischen Studien zur Sicherheit und Wirkung sowie in klinischen Prüfungen zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in den vom Hersteller beanspruchten Anwendungsgebieten. Erst wenn im Rahmen dieser Studien die pharmazeutische Qualität, die Wirksamkeit („efficacy“) und die Unbedenklichkeit nachgewiesen wurde, gelangen die Arzneimittel auf den Markt. Für eine positive Marktzulassungsentscheidung muss eine positive „Nutzen-Risiko-Bilanz“ belegt werden, sowie ein mindestens vergleichbares Nutzen-Risiko-Profil („non-

inferiority“) verglichen zu etablierten Therapien – sofern für das Anwendungsgebiet vorhanden – gezeigt werden. Der Nachweis der Arzneimittelwirksamkeit und des Nutzen-Risiko-Profiles durch Non-Inferiority-Studien für die Zulassungsentscheidungen unterscheidet sich von dem sozialrechtlich relevanten Nachweis der Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen und darüber hinaus des Nachweises eines therapeutischen Zusatznutzens und der Kosteneffektivität (§35 SGB V). In §35b SGB V ist der Patientennutzen definiert als Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität, bei der wirtschaftlichen Bewertung auch die Angemessenheit und Zumutbarkeit einer Kostenübernahme durch die Versicherungsgemeinschaft.

Endpunkte in klinischen Studien

Der Nutzen einer medikamentösen Therapie für onkologische Patienten besteht im Idealfall in der Heilung und bei palliativen Therapien in einer verlängerten Überlebenszeit oder verbesserten Lebensqualität bzw. der Linderung krankheitsbedingter Symptome. Bei den Endpunkten, die einen entsprechenden Nutzen anzeigen und in klinischen Studien verwendet werden, unterscheidet man zwischen primären und sekundären Endpunkten bzw. zwischen sogenannten harten, patientenrelevanten Endpunkten und Surrogatparametern (weichen Endpunkten). Als harter und besonders aussagekräftiger Endpunkt in klinischen Studien zur Wirksamkeit medikamentöser Therapien in der Onkologie gilt die Überlebensdauer, da dieser Endpunkt den Patientennutzen eindeutig abbildet. Als Surrogatparameter und somit weiche Endpunkte werden in klinischen Studien häufig progressionsfreies oder krankheitsfreies Überleben, früher häufig auch das Ansprechen auf die medikamentöse Therapie (Ansprechrate, „Response Rate“), untersucht. In bestimmten klinischen Situationen, z.B. im Rahmen der palliativen Therapie fortgeschrittener, bereits medikamentös vorbehandelter Krebserkrankungen, sind die Endpunkte Lebensqualität, Symptomkontrolle und Toxizität der medikamentösen Therapie mitunter aussagekräftiger als der Endpunkt Überleben. Leider werden oftmals die das Überleben analysierenden Endpunkte in der Onkologie nicht einheitlich definiert und Ergebnisse klinischer Studien deshalb falsch interpretiert.

Anforderungen an die Zulassungsstudien in der Onkologie

Im Rahmen der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und Rates vom 3. März 2004 wurde in Abs. 7 beschlossen, dass „ein zwingendes zentralisiertes Verfahren für die Genehmigung von technologisch hochwertigen

Arzneimitteln, insbesondere aus der Biotechnologie, eingerichtet werden muss, damit das hohe Niveau der wissenschaftlichen Beurteilung dieser Arzneimittel in der EU aufrechterhalten wird“ Darüber hinaus wurde in Abs. 8 dieser Verordnung beschlossen, dass „zur Harmonisierung des Binnenmarktes für neue Arzneimittel dieses Verfahren auch für Arzneimittel für seltene Leiden und alle Humanarzneimittel vorgeschrieben werden sollte, die einen völlig neuen Wirkstoff enthalten, ..., und dessen therapeutische Indikation die Behandlung des erworbenen Immundefizienz-Syndroms, von Krebs oder von neurodegenerativen Erkrankungen oder Diabetes ist.“

Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) befindet sich bei Zulassungsentscheidungen häufig in dem Dilemma, einerseits den raschen Marktzugang neuer Wirkstoffe in der Onkologie nicht unnötig zu verzögern, andererseits eine gründliche Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses anhand vorliegender Studiendaten vorzunehmen (Eichler 2008). Angesichts fehlender Therapiealternativen (z.B. bei fortgeschrittenen und medikamentös vorbehandelten Tumorerkrankungen) oder wenig wirksamer Therapiestrategien (z.B. Zytokine zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms) ist die EMA häufig gezwungen, neuen onkologischen Wirkstoffen trotz bestehender Unsicherheit bzw. Erkenntnislücken hinsichtlich Wirksamkeit und Risiken, auch im Vergleich zu etablierten Therapien, eine Zulassung zu erteilen (Eichler 2008, 2010a). Die von der EMA deshalb für lebensbedrohliche Krankheiten eingeführten Zulassungsoptionen „bedingte Zulassung“ („conditional approval“), „Zulassung in Ausnahmefällen“ und „beschleunigtes Zulassungsverfahren“ („accelerated approval“) sollen ebenso wie die 2000 in der EU eingeführte „orphan drug legislation“ die rasche Verfügbarkeit neuer Wirkstoffe in der Onkologie garantieren und Versorgungslücken („unmet medical needs“) schließen. Diese Optionen setzen aber voraus, dass nach erfolgter Zulassung weitere klinische Studien durch den pharmazeutischen Hersteller zur Beantwortung offener Fragen (z.B. zur Wirksamkeit, Sicherheit, optimaler Dosierung und Therapiesequenz) rasch initiiert werden, damit die EMA regelmäßig, z.B. im Rahmen jährlicher Beurteilungen, das Nutzen-Risiko-Verhältnis bewerten kann.

Zahlreiche industrieunabhängige Analysen – u.a. von Experten, die mehrere Jahre für die EMA tätig waren – haben verdeutlicht, dass die Datenlage bzw. die beste verfügbare Evidenz zum Zeitpunkt der Zulassung für neue Wirkstoffe in der Onkologie häufig unbefriedigend ist. Die vor Zulassung durchgeführten klinischen Studien der Phase II bzw. III, in denen die Wirksamkeit unter definierten Studienbedingungen geprüft wird („efficacy“), sind für den Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit

(Nutzen) neuer Arzneimittel unter Alltagsbedingungen („effectiveness“) eher wenig aussagekräftig. Gründe hierfür sind u.a. Mängel im Design klinischer Studien (z.B. Vergleichsintervention entspricht nicht der gegenwärtigen Standardbehandlung oder Vergleichsarm enthält anstelle eines aktiven Wirkstoffs ein Placebo bzw. „best supportive care“), strenge Einschlusskriterien (z.B. ältere Patienten und/oder Patienten mit Komorbidität werden ausgeschlossen, ebenso Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion), die Auswahl nicht patientenrelevanter, weicher Endpunkte und die meistens auf wenige Wochen bis Monate begrenzten Untersuchungszeiträume mit unzureichender bzw. gelegentlich auch fehlender Angabe zur medianen Nachbeobachtungsdauer.

Mehrere Analysen zur Qualität von randomisiert-klinischen Studien (randomized clinical trials, RCT) in der Onkologie haben verdeutlicht, dass die Qualität klinischer Studien in der Onkologie sowohl vor als auch nach der Zulassung dringend verbessert werden muss. Obwohl die Qualität der Planung, Durchführung und Auswertung von RCTs in der klinischen Onkologie (z. B. größere Patientenkollektive, Angabe klinisch relevanter Endpunkte, „Intention-to-Treat“ (ITT)-Auswertung), nach Analysen von RCTs verbessert werden konnte, fanden sich weiterhin erhebliche Defizite (z. B. keine Angabe primärer Endpunkte in fast einem Drittel der Studien, unzureichende Berücksichtigung aller randomisierten Patienten in den ITT-Analysen und vorzeitiger Abbruch der RCTs, „Sponsorship Bias“, vorzeitiger Studienabbruch), die deren Aussagekraft für die Bewertung des Patientennutzens, aber auch für die Entwicklung evidenzbasierter Leitlinien und eine gerechte Allokation neuer, häufig sehr kostenintensiver Wirkstoffe stark einschränken.

Neue Entwicklungen in der medikamentösen Therapie von Tumorerkrankungen

Die Grundlagenforschung hat in den zurückliegenden Jahren wesentlich dazu beigetragen, die biologische Heterogenität von Tumorerkrankungen bzw. die interindividuellen Unterschiede im menschlichen Genom besser zu verstehen, und diese Erkenntnisse für „personalisierte“ diagnostische sowie therapeutische Strategien in der Krebsbehandlung zu nutzen. Der Begriff „personalisierte“ bzw. „individualisierte“ Medizin ist in diesem Zusammenhang allerdings umstritten, da er das Bild einer auf den einzelnen Patienten zugeschnittenen Arzneimitteltherapie suggeriert, die so nicht realisierbar sein wird. Wir wissen heute, dass viele Tumorerkrankungen unterschiedliche biologische Subtypen enthalten, die sich im klinischen Verhalten und Ansprechen auf die Therapie unterscheiden. In der Onkologie werden im Zusammenhang mit neuen „zielgerichteten“ Wirkstoffen zunehmend Möglichkeiten der Individualisierung

von Diagnose und Therapie diskutiert. Dabei gewinnen insbesondere biomarkerbasierte, individuelle Therapiekonzepte verstärkt an Aufmerksamkeit. Beispiele für bereits heute klinisch relevante Subtypen bei soliden Tumoren, bei denen biomarkerbasierte, individuelle Therapiekonzepte eingesetzt werden, sind: Östrogen-Rezeptor- oder HER2 (auch bekannt als ERBB2)-positive Mammakarzinome, nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome mit aktivierenden EGFR-Mutationen, kolorektale Karzinome mit KRAS-Mutationen oder maligne Gliome mit hypermethylierter Methyl-Guanin-Methyl-Transferase (MGMT). Bei jeder dieser Subtypen beeinflusst bereits heute die Kenntnis des molekularen Profils der individuellen Tumorerkrankung die Therapieentscheidung und erlaubt Aussagen zur Prognose. In Bezug auf die biomarkerbasierten, „zielgerichteten“ neuen Wirkstoffe wird inzwischen der Begriff der „stratifizierten“ Medizin bevorzugt (Trusheim 2007). In der stratifizierten Medizin werden Patienten identifiziert und einer Patientengruppe zugeordnet, die sich dadurch von anderen Patienten unterscheiden, dass sie anders auf eine gegebene Therapie reagieren.

Um diese viel versprechenden, bisher jedoch nur bei wenigen Tumorerkrankungen umgesetzten Möglichkeiten der „personalisierten“ Medizin stärker in die onkologische Therapie zu integrieren, sind Änderungen auf den Ebenen der Arzneimittelentwicklung, klinischen Prüfung und Einsatz neuer onkologischer Wirkstoffe unter Alltagsbedingungen erforderlich. Hierzu zählen u.a. (a) die konsequente Berücksichtigung von Biomarkern, analysiert mittels validierter Testsysteme im Rahmen klinischer Studien vor und nach der Zulassung; (b) die Anpassung regulatorischer Entscheidungen der Zulassungsbehörden bei biomarkerbasierten klinischen Prüfungen; (c) die rasche Bestätigung der prädiktiven und prognostischen Relevanz von Biomarkern im Rahmen unabhängiger, wissenschaftsinitiierten klinischer Studien nach Marktzulassung der onkologischen Wirkstoffe und (d) die konsequente Berücksichtigung der bereits heute etablierten Biomarker bei individuellen Therapieentscheidungen (z.B. kein Einsatz der gegen EGFR gerichteten monoklonalen Antikörper bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen und Nachweis von KRAS-Mutationen).

Wie beim Einsatz der Biomarker muss auch bei der klinischen Verwendung von pharmakogenetischen Methoden beachtet werden, dass sich ihr Einsatz nicht am technisch Machbarem bzw. wissenschaftlich oder wirtschaftlich Attraktivem, sondern am klinischen Nutzen orientieren soll. Um zu verhindern, dass unzureichend validierte, kostenintensive Verfahren vorschnell in die Gesundheitsversorgung eingeführt werden, wird auch für individualisierte Arzneimitteltherapien in der Onkologie eine evidenzba-

sierte Wissensbasis benötigt, die im Rahmen klinischer Studien erarbeitet werden muss.

Finanzierung hochpreisiger onkologischer Arzneimittel

Vor dem Hintergrund der geltenden gesetzlichen Regelungen treten vor allem zwei Probleme auf: Zum einen geht es um die Festsetzung der Erstattungshöhe, wenn zum Zeitpunkt der Marktzulassung ein therapeutischer Zusatznutzen zu vermuten ist, aber nicht hinreichend belegt werden kann. Zum anderen könnten Patienten gezwungen sein, falls der vom Hersteller geforderte Preis über einem festgesetzten Höchstbetrag liegt, den Differenzbetrag zu finanzieren, wenn es bei diesen Arzneimitteln keine gleichwertige therapeutische Alternative gibt.

Verhandlungs- und Vertragsmodelle können zur Lösung dieser beiden zentralen Probleme beitragen. Sie können grundsätzlich am

- Input bzw. den Kosten,
- Behandlungsprozess oder am
- Behandlungsergebnis bzw. Outcome

ansetzen. Zu den Konzepten, die sich am Input orientieren, gehören vor allem Rabatt- und Cost-Sharing-Modelle, während Pay-for-Performance-Regelungen (P4P) auf den Behandlungsprozess abzielen. Dagegen verfolgen die Outcome bezogenen Vertragsmodelle, wie z.B. Risk-Sharing- oder Mehrwert-Verträge oder ein Payment by Result, eine deutlich ambitioniertere Alternative zum P4P. Als Vertragspartner der pharmazeutischen Hersteller kommen sowohl einzelne Krankenkassen als auch Krankenkassenarten oder der Spitzenverband Bund der Krankenkassen in Frage.

Bei den Arzneimitteln, die unter eine Höchstbetragsregelungen fallen, scheiden Verhandlungsmodelle, die sich am Prozess oder am Outcome orientieren, als Lösungsansätze aus. Hierbei geht es weniger um die Qualität der Behandlung oder den therapeutischen Zusatznutzen, als um die Kosten, die den von der GKV festgelegten Höchstbetrag übersteigen. Sofern der Hersteller seinen Preis nicht auf einen Höchstbetrag absenkt, weil dieser Preis ausländischen Regulierungsbehörden als Benchmark dient und er somit dort erhebliche Umsatzeinbußen oder Preisabsenkungen befürchten muss, bieten sich Rabattverträge mit den Krankenkassen als Lösungsansatz an, weil im Rahmen solcher Verträge der vom Hersteller festgelegte und allgemein nach außen kommunizierte Preis für das Arzneimittel unangetastet

bleibt. Wenn die gewährten Rabatte die Differenz zwischen dem für das Arzneimittel vom Hersteller geforderten Preis und dem von der GKV festgesetzten Höchstbetrag ausgleichen, können die Krankenkassen diese Präparate vollständig finanzieren und ihren Patienten Aufzahlungen bzw. Mehrkosten ersparen.

Die pharmazeutischen Hersteller sehen sich zwar nicht gezwungen, ihre Preise auf den Höchstbetrag abzusenken oder bestehende Preisdifferenzen über Rabatte zu kompensieren, es gibt aber durchaus Gründe, die ein solches Verhalten mit Blick auf die Marktdynamik wegen eines mittel- und langfristigen Interesses wahrscheinlich erscheinen lassen. Zunächst müssen die pharmazeutischen Hersteller, wenn der von ihnen für das Arzneimittel geforderte Preis deutlich über dem Höchstbetrag liegt, u.U. mit einer erheblich niedrigeren Nachfrage rechnen, da viele Patientinnen und Patienten die Preisdifferenzen nicht bezahlen möchten bzw. können. Dies gilt vor allem für Arzneimittel in Indikationsbereichen, in denen, wie bei vielen Krebserkrankungen, Patienten mit niedrigerem sozialem Status und geringem Einkommen überwiegen. Der zusätzliche Absatz, den die Rabattverträge ermöglichen, dürfte selbst unter Berücksichtigung der im Vergleich mit dem ‚offiziellen‘ Preis niedrigeren Deckungsbeiträgen die finanziellen Effekte der faktischen rabattbedingten Preisreduktion überkompensieren. Zudem kann das Festhalten am Höchstbetrag mit seinen negativen Konsequenzen für die Patienten dem Image des Unternehmens schaden, gerade in derart „emotional“ besetzten Indikationen wie Krebs. Schließlich muss der pharmazeutische Hersteller bei künftigen Entscheidungen über Höchstbeträge oder Erstattungen von Medikamenten mit einem möglichen, aber noch nicht hinreichend belegten therapeutischen Zusatznutzen innerhalb der Spielräume, die sich dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen hier in legaler Weise eröffnen, mit Reaktionen zuungunsten des Unternehmens rechnen. Schließlich ist es nahezu undenkbar, dass Hersteller mit angeblich innovativen Produkten auf dem drittgrößten Pharmamarkt der Welt allein wegen erkennbarer Differenzen bei der Preisgestaltung nicht vertreten sind. Die Auswirkungen auf andere Länder mit ähnlichen Finanzierungsproblemen wären unkalkulierbar. Parallel- und Re-Importe aus anderen Ländern mit niedrigerem Preisniveau wären ein zumindest realistisches Reaktions- bzw. Drohpotenzial.

Vorläufiger Fest- bzw. Höchstbetrag

Noch schwieriger gestaltet sich eine für Patienten, Hersteller und Krankenkassen zufriedenstellende Lösung für die therapeutische Bewertung von Medikamenten, deren Behandlungsbeitrag zum Zeitpunkt ihrer Zulassung noch unsicher ist. Bevor aber ein

Nutzen, im Sinne des SGB V („patientenorientierter Nutzen“) nicht ausreichend sicher nachgewiesen werden kann, ist auch die Festsetzung eines Höchstbetrags weder sinnvoll noch möglich. Schließlich stellt es eher den Regelfall dar, dass zum Zeitpunkt der Zulassung noch keine ausreichenden Daten über den therapeutischen Wert eines Mittels im „medizinischen Versorgungsalltag“ („effectiveness“) und damit für eine Kosten-Nutzen-Bewertung von neuen und deshalb patentgeschützten onkologischen Arzneimitteln vorliegen können. Solche Daten sind aber Grundlage, wenn die Erstattung durch die GKV endgültig festgesetzt werden soll. Die in den klinischen Studien an eher selektiv ausgewählten Patientinnen und Patienten dokumentierte Wirksamkeit („efficacy“) als Voraussetzung für die Zulassung bietet keine hinreichende Basis für eine patientenorientierte Nutzenbewertung gemäß den Anforderungen der GKV.

Bei dieser Konstellation gibt es zunächst zwei denkbare Vorgehensweisen:

Die eine besteht darin, das Medikament erst nach einer validen Kosten-Nutzen-Bewertung in die Erstattung aufzunehmen, was einer „echten“ vierten Hürde in Form einer GKV-weiten Positivliste entspricht. Dieses Verfahren besitzt den offensichtlichen Nachteil, dass es viele Patienten für einen relevanten Zeitraum, der zwischen drei und fünf Jahre betragen kann, von einem möglichen therapeutischen Fortschritt ausschließt und auch die Anreize für die pharmazeutische Forschung am Standort Deutschland mindert.

Als Alternative erstattet die GKV ab der Zulassung den vom Hersteller geforderten Preis. Dies ist die geltende Regelung, die vor dem Hintergrund der im Bereich der Onkologie in Zukunft zu erwartenden Neuzulassungen von Medikamenten die GKV finanziell stark belasten wird. Zudem kann der erstattete Preis im ungünstigen Fall für einen relevanten Zeitraum in einem Missverhältnis zum später ermittelten relativ geringen therapeutischen Zusatznutzen stehen. Angesichts der jeweiligen Nachteile dieser beiden Varianten stellt sich die Frage nach zielorientierten Alternativen, die auch auf Vertragsmodellen aufbauen können.

Als eine mögliche Lösung bietet es sich an, das Medikament bis zur validen Bewertung ihrer Kosteneffektivität mit einem vorläufigen Höchst- bzw. Erstattungsbeitrag zu belegen, der vor allem die potenzielle Höhe und die geschätzte Eintrittswahrscheinlichkeit eines Patientennutzens berücksichtigt. Ein fortlaufendes Monitoring, das nach vorgegebenen einheitlichen Regeln und Kriterien der Evidenzgenerierung erfolgt, dient zur Überprüfung und Anpassung der Erstattungsbeiträge. Diese „Überwachung“ kann vom pharmazeutischen Unternehmen oder einer unabhängigen Institution, die

Versorgungsforschung betreibt, durchgeführt werden. Bei Medikamenten mit einem relativ niedrigen Ausgabenvolumen sprechen Aspekte der Verwaltungseffizienz für eine Beobachtung des Arzneimittels durch das pharmazeutische Unternehmen. In diesem Kontext gilt es allerdings zu berücksichtigen, dass nicht alle onkologischen Arzneimittel von einer unabhängigen Institution einem intensiven Monitoring bzw. einer validen Kosten-Nutzen-Bewertung unterzogen werden können. Dies zwingt zu einer Konzentration auf Medikamente, die ein hohes Ausgabenvolumen erwarten lassen oder über deren gesundheitlichen Netto-Nutzen – und hier insbesondere unter Berücksichtigung ihrer unerwünschten Wirkungen – zum Zeitpunkt der Zulassung noch erhebliche Unklarheiten bestehen.

Ab dem Zulassungszeitpunkt bedarf es einer zeitlichen Begrenzung für die Überprüfung des jeweiligen Mittels in der Routineversorgung, die das Institut, dem die Versorgungsforschung obliegt, in Abhängigkeit von der individuellen Problemlage des jeweiligen Arzneimittels vorgibt. Dem Unternehmen fällt dann die Aufgabe zu, im Rahmen des Monitorings innerhalb dieses Zeitraumes das Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens seines Medikamentes nachzuweisen. Gelingt dies nicht, tritt an die Stelle des vorläufigen Höchstbetrages ein Erstattungsbetrag, der sich an ähnlich wirksamen Medikamenten orientiert, d.h. in der Regel an einem Festbetrag oder an einem Durchschnittspreis für vergleichbare generische Produkte (z.B. möglich, wenn Biosimilars in den Markt eingeführt werden). Die vorgegebene zeitliche Begrenzung, die auch für das mit der Planung des Monitorings beauftragte Institut gilt, dient ebenso der Transparenz und Planungssicherheit des pharmazeutischen Unternehmens. Im Rahmen dieser Evaluierung könnte auch der Fall eintreten, dass mit dem neuen Arzneimittel ein höherer Behandlungserfolg erreicht wird, als zum Zeitpunkt der Zulassung erwartet wurde. Konsequenterweise würde ein solches Ergebnis einen höheren Erstattungsbetrag rechtfertigen. Das Institut, das die Versorgungsforschung durchführt und das Monitoring der pharmazeutischen Unternehmen begleitet, sollte seine Entscheidungen in objektiver Weise nur am feststellbaren therapeutischen Wert des Arzneimittels ausrichten, und nicht an den finanziellen Interessen der Hersteller, oder an den fiskalischen Belangen der Krankenkassen. Hierfür kann auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als beratende bzw. begleitende bzw. durchführende Institution in Frage kommen.

Die Wahrscheinlichkeit, dass der Hersteller seinen Preis dem vorläufigen Erstattungsbetrag anpasst, erscheint sogar höher als bei einem Höchstbetrag, der auf einer validen Kosten-Nutzen-Bewertung aufbauen soll. Bei dem vorläufigen Höchst- bzw.

Erstattungsbetrag kann sich der pharmazeutische Hersteller nämlich noch nicht auf ein offiziell bestätigtes therapeutisches Alleinstellungsmerkmal seines Medikamentes im Sinne des § 31 Abs. 2 SGB V berufen, denn das Arzneimittel befindet sich hinsichtlich seines therapeutischen Zusatznutzens quasi noch in einer „Testphase“. Da der deutsche Arzneimittelmarkt den drittgrößten der Welt darstellt und die GKV hieran einen Ausgabenanteil von über 70% besitzt, dürften die Hersteller auch kaum das Risiko eingehen, wegen eines zu hohen Preises in einem Übergangszeitraum einen erheblichen Teil der Nachfrage zu verlieren.

Cost-Sharing- und Risk-Sharing-Verträge

Den pharmazeutischen Herstellern verbleibt auch noch die Alternative, mit dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen einen Cost- oder Risk-Sharing-Vertrag abzuschließen. Diese Alternative bietet sich für den Hersteller vor allem dann an, wenn der Abgabepreis des Medikamentes in Deutschland ausländischen Regulierungen als Benchmark dient. Cost-Sharing-Verträge setzen allerdings als Planungsgrundlage für die Vertragspartner ein in seinem Umfang weitgehend bekanntes Patientenkollektiv voraus. Sofern der Cost-Sharing-Vertrag auch einen potenziellen Off-Label-Use einschließt, gewährt er dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen Transparenz und Sicherheit hinsichtlich des künftigen Ausgabenvolumens. Etwaige Erweiterungen des Patientenkreises oder (andere) angebotsinduzierte Nachfrageeffekte gehen dann zwangsläufig zu Lasten des pharmazeutischen Herstellers, dem unabhängig davon nur das ex ante vereinbarte Erstattungsvolumen zusteht.

In Risk-Sharing-Verträgen garantiert der pharmazeutische Hersteller dem Vertragspartner das spätere Eintreten eines bestimmten Behandlungserfolgs, andernfalls erstattet er den Preis, d.h. hier die Preisdifferenz zur bisherigen Standardtherapie, ganz oder teilweise zurück. Er geht damit im Vergleich zur Festlegung eines vorläufigen Erstattungsbetrages insofern ein erhebliches Risiko ein, weil dann sein Arzneimittel im ungünstigen Fall auch für den Erprobungszeitraum nur in Höhe der bisherigen Standardtherapie erstattet wird. Er dürfte daher nur dann einen Risk-Sharing-Vertrag abschließen, wenn er aufgrund der klinischen Prüfung und u.U. zusätzlicher Informationen vom therapeutischen Zusatznutzen seines Medikamentes und dessen nachträglicher Bestätigung durch valide Versorgungsstudien überzeugt ist. Die Problematik besteht hier in der Formulierung eindeutiger bzw. kontrollierbarer und justizabler Kriterien für die Erfassung des Behandlungserfolgs. Die Erfahrung mit den bisherigen – noch recht seltenen – Risk-Sharing-Verträgen lehrt, dass die Konzipierung guter Verträge auf beiden Seiten, also auf Seiten der Hersteller und der Kassen,

mit einem erheblichen Aufwand einhergeht. Gleichwohl verdient dieses „Payment by Result“ schon unter Zielaspekten zumindest als Option eine Chance.

Biosimilars

Die Einführung von Biosimilars, biopharmazeutischen Generika, wird sich kostensenkend auf die Ausgaben der GKV auswirken. Bislang werden durch Markteintrittsbarrieren und missbräuchlichen Preispolitiken von Originalherstellern die Preise der Biosimilars unterboten. Als Folge könnten Hersteller von einer Investition in Biosimilars absehen. Auch die Möglichkeit von Rabattverträgen für patentierte Arzneimittel zum Zweck der Absatzsicherung nach Ablauf des Patents und staatliche Regularien wie Festbeträge stellen Hindernisse für die Markteinführung von Biosimilars dar, da sie zum Angleich der Preise von Originalpräparaten und Biosimilars führen.

Um den Markteintritt von Biosimilars ordnungspolitisch vorzubereiten, könnten folgende Anpassungen stattfinden:

- Marktöffnung für Biosimilarhersteller abgeleitet aus anderen Wirtschaftsbereichen, z. B. der Energie- und Luftfahrtbranche: Einführung des Wettbewerbs durch Ausgestaltung von Rabattverträgen, die die Einführung von Biosimilars fördern,
- Biosimilars werden über eine bestimmte Dauer nicht in Regelungen zur Bildung von Festbeträgen einbezogen,
- Biosimilarhersteller können bei missbräuchlicher Preisbildung und Markteintrittsbarrieren die Anwendung des Gesetzes gegen Wettbewerbsbeschränkungen beim Bundeskartellamt einfordern
- Quoten in Arzneimittelvereinbarung, nach denen bei Verfügbarkeit eines Biosimilars 50% der Verordnungen auf die kostengünstigere Variante entfallen müssen (§ 84 Abs. 7, SGB V).

Effizienzaspekte der Versorgung

Durch Studien in den USA auf Grundlage von Krankenkassendaten wurde nachgewiesen, dass sich die Verabreichung von Chemotherapie bis zum Lebensende häufig als unnötig aggressiv erweist. Dies führte zu der Empfehlung, dass weniger als 10% der Patienten eine Chemotherapie in den letzten 14 Tagen ihres Lebens erhalten sollten. Die hohen Therapiekosten, die häufig am Lebensende auftreten und die Lebensqualität gerade in einer palliativen Situation verbessern, erfordern, Qualitätsindikatoren und Prognose-Scores zur verbleibenden Überlebenszeit der Patienten, um die Grundlage

für die Allokation der Ressourcen zwischen der präventiven und palliativen Versorgung zu schaffen.

Die Allokation von Ressourcen im medizinischen Alltag wird vor allem auch von ökonomischen Faktoren beeinflusst. Implizite Rationierung wird von Ärzten und Wissenschaftlern abgelehnt, doch internationale empirische Studien auf der Mikroebene belegen, dass die Kosten der Krebsbehandlung in manchen Fällen die Therapieentscheidung mitbestimmen. Der Arzt hat die medizinische Expertise und die Kenntnisse der Krankengeschichte, die ihn am ehesten in die Position versetzen, Allokationsentscheidungen zu treffen. Zugleich stellen diese Allokationsentscheidungen für den Arzt eine Belastung dar. Um Ärzte von diesem Zwiespalt zu entlasten und damit Patienten bei vergleichbaren Erkrankungssituationen eine vergleichbare Behandlungen erhalten, könnte über Kriterien einer expliziten Rationierung nachgedacht werden, wie sie u.a. in Großbritannien eingeführt wurde. Die Finanzierung der Behandlung des metastasierten Darmkrebses mit Cetuximab ist dort gebunden an die Metastasenbildung und – ausbreitung und an operative Behandlungsmöglichkeiten, an die Stabilität des Patienten und an die finanzielle Beteiligung des Herstellers.

Infrastruktur zur Evidenzgewinnung versorgungsrelevanter Daten für die Kosten-Nutzen-Bewertung und Leitlinienbildung

Angesichts zunächst fehlender Evidenz empfehlen Vertreter unterschiedlicher nationaler Health Technology Assessment (HTA) Organisationen um Kalipso Chalkidou, dass Entscheidungen zur Finanzierung von neuen Technologien im Gesundheitswesen in einen breiteren Kontext der Forschungspolitik eingegliedert werden sollten. In diesem Zusammenhang gewinnt die Versorgungsforschung, ein relativ neues Forschungsgebiet in Deutschland, zusammen mit der klinischen Forschung und dem HTA an Bedeutung. Im Fokus der Versorgungsforschung steht der Bedarf, die Qualität (Prozess, Ergebnis) und die Verbesserung der im Alltag des Systems erbrachten Versorgung. Sie evaluiert und fördert somit den Innovationstransfer aus klinischen Studien („efficacy“) in die klinische Praxis („effectiveness“).

Wege der Evidenzgenerierung

Die „Zeit der Unsicherheit“ über die „effectiveness“ onkologischer Arzneimittel wird mit mindestens zwei Jahren kalkuliert, wenn Qualitätskriterien von klinischen Studien eingehalten und eine große Anzahl an Patienten in Studien eingeschlossen werden sollen. Grundsätzlich sollten alle Wege der Evidenzgenerierung (Register, Nicht-interventionelle Studien, Horizon Scanning Systeme (HSS), Mini-HTA, kontrollierte

klinische Studien) und mögliche Datenlieferer (Kliniken, Ambulanzen in Kliniken, ambulante Schwerpunktpraxen) sowie Sponsoren (Industrie und industrie-unabhängige Sponsoren) in Betracht gezogen werden, um Evidenz über den Nutzen und das Risiko von neuen onkologischen Arzneimitteln so rasch wie möglich zu generieren. Ausschlaggebend ist, dass ein Kriterienkatalog definiert wird, der die Anforderungen an qualitative Aspekte und die Defizite der Evidenzgenerierung benennt, und der Fragestellungen, Studiendesign, primäre und sekundäre Endpunkte festlegt.

Zur Verbesserung von RCTs in der Onkologie sollten Prüfärzte im Rahmen von RCTs (a) sich an die CONSORT-Empfehlungen zum Studiendesign und zur Veröffentlichung von Studienergebnissen halten, (b) ihre Beteiligung an Phase-II-Studien reduzieren und stattdessen verstärkt an Phase-III-Studien erweitern, die das Potential haben, die ärztliche Versorgungspraxis zu fördern, (c) Surrogatparameter bzw. Biomarker nur dann an Stelle des Goldstandards Überlebenszeit nutzen, wenn deren Korrelation mit der Überlebenszeit wissenschaftlich belegt wurde, und (d) angemessene und in klinischen Studien validierte Parameter zur Messung der Lebensqualität verwenden.

Durch klinische Krebsregister kann Transparenz insbesondere bezüglich der Ergebnisqualität der erbrachten Leistungen geschaffen werden. In Krebsregistern werden sektorenübergreifend die jeweiligen therapeutischen Module, prognoserelevante Befund- und Behandlungsdaten zum Zeitpunkt der Diagnose sowie im weiteren Krankheitsverlauf (Nachsorge mit evtl. auftretender Progression) klinische und patientenorientierte Daten unter Angabe des jeweiligen Versorgungsträgers dokumentiert. Zeitbezogene Vergleiche der Ergebnisqualität vor und nach Einführung einer Innovation mit Hilfe und auf der Basis von Krebsregistern erlauben indirekt das „Herauslesen“ neuer innovativer Arzneimitteltherapien (siehe Nationaler Krebsplan, Zielepapier 8).

HSS zur Früherkennung und Bewertung von neuen medikamentösen Therapiekonzepten

Die Entwicklung eines nationalen Scanningsystems für die frühe Identifizierung und Evaluierung neuer Arzneimitteltherapien ermöglicht eine vorläufige Bewertung von Arzneimitteln, bevor sie in die Routinebehandlung eingeführt werden. HSS zur Früherkennung und Bewertung von neuen Arzneimitteln bzw. medikamentösen Therapiekonzepten sind in Großbritannien, Norwegen, Schweden, Belgien, Kanada und Australien bereits eingeführt worden und bei den dortigen HTA-Organisationen

angesiedelt. In Österreich wurde 2007 vom Ludwig-Boltzmann-Institut, der österreichischen HTA-Organisation, ein Pilotprojekt zu HSS in der Onkologie durchgeführt. Im Fokus solcher Früherkennungssysteme stehen neue Arzneimittel bzw. neue Anwendungsgebiete vorhandener Arzneimittel, die einer raschen Neubewertung bezüglich ihrer sozialen und ökonomischen Auswirkungen unterzogen werden sollen oder die Änderungen in den klinischen Empfehlungen und Leitlinien nach sich ziehen. In dem österreichischen Pilotprojekt wurde ein Expertenpanel von drei Onkologen eingesetzt, die anhand eines Priorisierungsinstruments ein Arzneimittel-Ranking durchführen sollten. Es zeigte sich dabei, dass es sinnvoll ist, die ausgewählten Wirkstoffe in Indikationsgruppen zusammenzufassen und von Fachgebietsspezialisten sowie Vertretern von Arzneimittelkommissionen aus Krankenhäusern begutachten zu lassen, da diese am besten den möglichen Platz dieser neuen Wirkstoffe in der Therapie bestimmen können. Da die individuellen Bewertungen der einzelnen Arzneimittel durchaus unterschiedlich ausfielen, werden Konsensuskonferenzen und Delphi-Verfahren vorgeschlagen.

Eine frühere Bewertung wird immer erschwert sein durch die fehlende Evidenz und den begrenzten Zugang zu Informationen. Daten, mit denen die ökonomischen Auswirkungen auf Krankenhausbudgets und das Budget der Krankenkassen berechnet werden könnten, fehlen. In diesem frühen Stadium stünden nur Daten der pharmazeutischen Industrie zur Verfügung, die von der Industrie für die Bewertungsprozesse zur Verfügung gestellt werden sollten. Hierzu müsste es – natürlich unter Wahrung des Datenschutzes im Hinblick auf die von der Industrie vorgelegten Daten – eine obligatorische Verpflichtung geben.

Forschungspriorisierung und Identifizierung versorgungsrelevanter Fragestellungen

Vergleichende Forschung von Arzneimitteln sollte sich auf solche Medikamente richten, die neu im Markt sind, häufig und auch im Off-Label angewendet werden, ohne dass eine den Einsatz unterstützende Erkenntnislage besteht, und deren Anwendung mit bekannten Sicherheitsrisiken, hohen Kosten und intensiven Marketingaktivitäten seitens der Industrie verbunden sind, sofern darüber Kenntnisse vorliegen.

Um eine ähnliche „Rangliste“ für die Onkologie aufzustellen, bedarf es systematischer Reviews und einer Synthese aller verfügbaren Informationen über die Anwendung der Arzneimittel (z.B. Verordnungsdaten der Krankenkassen, ergänzt um die ambulanten Diagnosedaten), um die Quantität und die Qualität der verfügbaren Evidenz zu beurteilen.

Ein Ansatz zur Forschungspriorisierung für Studien unter Alltagsbedingungen erfordert

- eine erhöhte Aufmerksamkeit bezüglich der Marketingaktivitäten von pharmazeutischen Unternehmen,
- eine verstärkte Begründung von Off-Label Verschreibungen durch die Ärzte
- die Durchführung von Pharmakovigilanzaktivitäten zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit.
- eine Anwendungsdokumentation, die beim Einsatz eines Arzneimittels eine Verbindung mit der Indikation bzw. Diagnose erlaubt (electronic prescription monitoring) (vgl. Walton 2008).

Die EMA veröffentlicht nach der Vergabe der Marktzulassung durch die Europäische Kommission den europäischen Zulassungsbericht (EPAR). Die Berichte beinhalten die wissenschaftlichen Auswertungen der Zulassungsunterlagen durch das Committee for Human and Medicinal Products (Komitee für Humanarzneimittel bei der EMA, CHMP) und geben eine Zusammenfassung der Gründe, die zur Zulassung geführt haben. Der EPAR kann damit als Instrument zur Risikokommunikation und der Information zu Krebsarzneimitteln dienen. Durch die Darstellung der Datenlage können auf Grundlage der EPAR offene Fragen für die Versorgung onkologischer Patienten unter Alltagsbedingungen zum Zeitpunkt der Zulassung definiert werden, die weitere Forschung anleiten können. Auf europäischer Ebene findet zur Zeit eine „Joint Action“ zwischen der EMA und des EUnetwork for HTA statt, wie der EPAR in der Bewertung der „relative effectiveness“ der durch nationale HTA- Organisationen eingesetzt werden kann. Im Fokus dieser Zusammenarbeit stehen Bewertungsberichte von den Arzneimitteln, die durch das zentralisierte Verfahren zugelassen werden, also auch für onkologische Arzneimittel. Ziel dieser Auswertungen ist, zu bestimmen wie die Daten zum Risiko und Nutzen, die im EPAR zusammengefasst sind, für ein HTA nutzbar gemacht werden können.

In „Risk-Management-Plänen“ legen pharmazeutische Unternehmen fest, wie sie ihre Arzneimittel und die damit verbundenen Wirkungen beobachten: durch Verschreibungsmonitoring, Patientenregister, Beobachtungsstudien oder klinische Studien. Risk-Management-Pläne werden bei Zulassung und in der Post-Marketing Phase von den Zulassungsbehörden bewertet und ggf. werden Ergänzungen veranlasst. Im Rahmen der Risk-Management Programme können auch präklinische Studien durchgeführt werden, um die Mechanismen von bereits bekannten Nebenwirkungen zu verstehen. Zur Bewertung des Risikoprofils von Arzneimittel können pharmakoepidemiologische Studien verstärkt herangezogen werden. Darunter können Beobachtungsstudien zu

den Arzneimittelleffekten fallen, die auf Grundlage von Verwaltungsdaten der Krankenkassen, von Datenbanken der Krankenkassen oder Krankenhäuser oder anderen Datenbanken relativ rasch zusammengestellt werden. Anhand dieser Daten können Informationen über die Wirkung von Arzneimitteln unter Alltagsbedingungen schnell gesammelt werden. Einschränkungen sind jedoch die methodologischen Limitationen solcher pharmakoepidemiologischen Auswertungen durch die fehlende Randomisierung und die dadurch entstehenden Verzerrungen in den Ergebnissen.

„Coverage by evidence development“

In den USA und Großbritannien sind so genannte „coverage by evidence development“ bzw. „only in research“ Erstattungsmodalitäten eingeführt worden, innerhalb derer neue Arzneimittel von den gesetzlichen oder staatlichen Krankenkasse erstattet werden, allerdings unter der Bedingung, dass solche Arzneimittel nur in einer Studie bzw. an einer definierten Patientenpopulation angewendet werden dürfen. Eine bedingungslose Empfehlung zur Erstattung der neuen Technologien würde die Rekrutierung von Patienten für Studien und die Generierung weiterer Evidenz erschweren. In den USA wird „Coverage by Evidence Development“ durch das Centre for Medicare und Medicaid Services (CMS) seit 2004 bei neuen Technologien ohne oder mit unklarem Nutznachweis angewendet, u.a. bei mehreren biotechnologisch entwickelten Arzneimitteln zur Behandlung des Kolonkarzinoms und zur Positronen-Emissions-Tomografie, obgleich schon seit 1995 Erfahrungen mit der Durchführung klinischer Studien in Verbindung mit Erstattungsentscheidungen gemacht wurden. Es gibt zwei Verfahren innerhalb des Modells mit unterschiedlichen Zielen, Methoden und gesetzlichen Grundlagen: „coverage with appropriateness determination“ und „coverage with study participation“. Im ersten Fall wird die Therapie nur zur Behandlung einer definierten Patientenpopulation erstattet, im zweiten Fall erfolgt die Erstattung, wenn der Patient in einer klinischen Studie eingeschrieben ist. Erfahrungen mit solchen Studien in den USA zeigen, dass die Durchführungen langwierig, kostspielig, politisch kontrovers, operationell und wissenschaftlich komplex sind (Tunis et al. 2006).

Diese Verfahren sind an bestimmte Voraussetzungen gebunden:

- die vorliegende Evidenzlage muss viel versprechend, aber nicht ausreichend sein, um eine Erstattung zu rechtfertigen,
- die therapeutische Bedeutung der Technologie muss beachtlich sein,
- die Datengenerierung ist nur möglich mit Geldern von Medicare und
- die Erkenntnisse aus den Studien können zu Einsparungen für Medicaid führen.

Initiierung klinischer Studien durch die Krankenkassen

Krankenkassen müssen in Zukunft vor allem solche Studien finanzieren dürfen, die außerhalb des Interesses von pharmazeutischen Herstellern liegen, die aber gleichwohl von erheblicher Relevanz im Versorgungsalltag sind. Dabei geht es um den direkten Vergleich unterschiedlicher therapeutischer Interventionen oder gleichartig wirkender verschiedener Arzneimittel. Im Rahmen der deutschen Gesetzgebung ist es bereits nach §35c SGB V gesetzlich möglich, dass der „zulassungsüberschreitende Einsatz von Arzneimitteln in klinischen Prüfungen“ auf Antrag nicht-industrieller Sponsoren und nach Prüfung durch den G-BA erstattet wird. Die Erstattung ist an mehrere Bedingungen geknüpft: 1) Es ist eine „therapierelevante Verbesserung der Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung“ im Vergleich zu bestehenden Behandlungsmöglichkeiten zu erwarten. 2) Die damit verbundenen Mehrkosten stehen in einem angemessenen Verhältnis zum erwarteten medizinischen Zusatznutzen. 3) Die Behandlung erfolgt durch einen Arzt, der an der vertragsärztlichen Versorgung oder an der ambulanten Versorgung nach den §§116b und 117 SGB V teilnimmt. Da letztlich das Ziel in einer Zulassungserweiterung bestehen soll, die aber dem pharmazeutischen Unternehmen zu Gute kommen würde, ist für diesen Fall auch durch den §35c SGB V die Regelung eingeführt worden, dass die pharmazeutische Industrie die Kosten an die Krankenkasse zurückerstattet. Die Durchführung und Finanzierung von klinischen Studien mit Arzneimitteln durch die Krankenkassen war zuvor mit der Begründung, dass dies Aufgabe der pharmazeutischen Industrie sei, nicht möglich. In der Onkologie gibt es aber nicht nur Bedarf an Studien, die ein Arzneimittel außerhalb seiner zugelassenen Indikation testen, sondern auch nach vergleichenden Studien mit Arzneimittel innerhalb der Zulassungsgrenzen. Durch die Neufassung des §35c SGB V soll die Finanzierung von Arzneimittelstudien durch nicht-industrielle Sponsoren grundsätzlich für zugelassene Arzneimittel möglich sein, unabhängig von der zugelassenen Indikation, wobei die bisherigen im §35c SGB V genannten Voraussetzungen bestehen bleiben. Die pharmazeutische Industrie soll sich sowohl an den Kosten der Studienmedikation beteiligen, als auch an den Overhead-Kosten der Studien. Damit sollen sowohl Krankenkassen ebenso wie die pharmazeutische Industrie in die Verantwortung zur Durchführung klinisch relevanter Studien gezogen und überkommene Auseinandersetzungen über Verantwortungszuweisungen überwunden werden. Die Krankenkassen erhalten für die Studienmedikation einen Abschlag von 50% von den Herstellern. Die Finanzierung des Studien-Overheads solcher Studien erfolgt durch einen Studienfonds, in den die Krankenkassen als auch die pharmazeutische Industrie einzahlen. Mit einer Neufassung des §35c SGB V wie folgt kann dies erreicht werden:

SGB V § 35c Medikamentenverordnung in klinischen Studien

Außerhalb des Anwendungsbereichs des § 35b Abs. 3 haben Versicherte Anspruch auf Versorgung mit zugelassenen Arzneimitteln in klinischen Studien, sofern hierdurch eine therapierelevante Verbesserung der Behandlung einer schweren Erkrankung im Vergleich zu bestehenden Behandlungsmöglichkeiten zu erwarten ist, damit verbundene Mehrkosten in einem angemessenen Verhältnis zum erwarteten medizinischen Zusatznutzen stehen, die Behandlung durch einen Arzt erfolgt, der an der stationären oder vertragsärztlichen Versorgung oder an der ambulanten Versorgung nach den §§ 116b und 117 teilnimmt. Eine Leistungspflicht der Krankenkasse ist ausgeschlossen, sofern das Arzneimittel auf Grund arzneimittelrechtlicher Vorschriften vom pharmazeutischen Unternehmer kostenlos bereitzustellen ist. Der Gemeinsame Bundesausschuss ist mindestens zehn Wochen vor dem Beginn der Arzneimittelverordnung zu informieren; er kann innerhalb von acht Wochen nach Eingang der Mitteilung widersprechen, sofern die Voraussetzungen nach Satz 1 nicht erfüllt sind. Das Nähere, auch zu den Nachweisen und Informationspflichten, regelt der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6. Die im Rahmen dieser Studien eingesetzten Medikamente, können zu Lasten der Krankenkassen verordnet werden. Die Verordnung von Medikamenten in Studien nach § 35c sind auf der Verordnung zu kennzeichnen. Für Medikamente, die im Rahmen dieser Studien verordnet werden, haben die pharmazeutischen Unternehmen den Krankenkassen pro verordnete Packung einen Abschlag in Höhe von xx Prozent des Herstellerabgabepreises zu gewähren. Krankenkassen zahlen aus Ihrem Abschlag und Hersteller aus ihren Einnahmen anteilig xx Prozent in einen Fond beim Sponsor für die jeweilige Studie ein.

Krankenkassen oder stellvertretend der G-BA können entscheiden, die Erstattung neuer onkologischer Arzneimittel von der Durchführung von Studien zur Evidenzgewinnung abhängig zu machen. Es sollte ein gesetzlicher Auftrag an die Krankenkassen ergehen, versorgungsrelevante Studie zu initiieren. Den Krankenkassen muss es erlaubt werden, einen bestimmten Betrag (z.B. 0,1% der Leistungsausgaben für Versorgungsforschung zur Verfügung zu stellen). Von dem Evidenzgewinn, der durch die GKV finanziert wird, profitieren letztlich auch privat versicherte Patienten und ihre Kassen. Damit die private Krankenversicherung (PKV) und das Land bzw. der Bund für die Beihilfeempfänger nicht als „free-rider“ von diesen Daten profitieren, könnte ein gemeinsamer Studienfond eingerichtet werden, an dem sich die PKV, sowie die Länder und der Bund anteilig – gemessen an der betroffenen Population der Privatversicherten und Beihilfeempfänger – mitbeteiligen.

Finanzierung der Versorgungsforschung durch Marketingsteuern

Das Beispiel der italienischen Zulassungsbehörde (AIFA) illustriert eine weitere Lösung industrie-unabhängiger Forschung. Die pharmazeutischen Unternehmen zahlen dort eine prozentuale Abgabe (5%) für jeden Euro, den sie in die Vermarktung ihrer Produkte investieren, in einen Pool ein, aus dem die AIFA Studien finanzieren kann. In den ersten drei Jahren dieses Programms standen 45 Millionen Euro pro Jahr zu

jeweils 50% zur industrie-unabhängigen Forschung und zur Erstattung von lebensrettenden Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung seltener Erkrankungen (Orphan Drugs), zur Verfügung. Im Fokus des Interesses der AIFA stehen 1. Studien an Orphan Drugs, Studien zur Off-Label-Anwendungen von Arzneimitteln zur Behandlung von seltenen Erkrankungen und Nutzen-Risiko-Bewertungen von Therapien für Patienten, die nicht auf die Standardtherapie ansprechen. Die AIFA legte fest, dass alle Studien ein vergleichendes Design haben sollten. 2. Vergleichende Studien der Phase III bis IV, die Arzneimittel hinsichtlich ihres Nutzen-Risiko-Profiles miteinander vergleichen (Head-to-Head-Studien). Als Bedingung wurde festgelegt, dass mindestens eines der Arzneimittel durch die gesetzliche Krankenkasse erstattet wurde. 3. Therapieoptimierung, Pharmakovigilanz und Versorgungsforschung. Durch diese Gruppe von Studien soll vor allem die Bestimmung der Risiko-Nutzen-Profile bereits vermarkteter Arzneimittel präzisiert werden. In diesem Bereich werden auch Forschungsanträge für systematische Reviews zur Entdeckung von Erkenntnislücken akzeptiert.

Einrichtung einer Kommission der Versorgungsforschung im Sinne eines „Clearing-Houses“

Um die Evidenzlücken in der Onkologie zu füllen, bedarf es einer eigenen Kommission, die als „Koordinierungsgremium im Sinne eines Clearing-Houses“ die Aufgabe der Forschungs koordinierung und -genehmigung zwischen der Neuzulassung onkologischer Arzneimittel bis zur Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen zur Evidenzgenerierung auf Grundlage vorab abgestimmter Regeln und Kriterien übernimmt. Zur Forschungspriorisierung und -koordinierung muss sie den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand identifizieren. Sie bietet sich deshalb als Anlaufstelle an, an dem die im AMNOG vorgesehene Schnellbewertung (z.B. mit Hilfe von HSS) für das Indikationsfeld „Onkologie“ durchgeführt werden kann. Zugleich kann die Kommission mit der pharmazeutischen Industrie Studien zur Versorgungsforschung planen, die für die gesundheitsökonomische Bewertung eines Arzneimittels benötigt werden. Diese Anforderungen an die Evidenzgenerierung sollten von der Kommission ausgearbeitet und bestimmt werden. Sie kann direkt als eine Untergruppe im G-BA oder in einer G-BA nahen Institution eingerichtet werden. Die Kommission setzt sich aus Fachleuten zusammen, wie z.B. Vertretern aus Studiengruppen (Kompetenznetzwerken), Klinikern, Patientenvertretern, dem Krebsinformationsdienst (KID), dem Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK) und Vertretern der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Das Gremium kann – jeweils indikationsorientiert – Experten aus der ambulanten und stationären Versorgung zur Beratung hinzuziehen. Nur so ist gewährleistet, dass praxisnaher

medizinischer Sachverstand in die Entscheidungen über die Fragestellungen und das Design von Studien einfließt.

Europäisierung des HTA

Im europäischen Rahmen existiert eine intergouvernementale Zusammenarbeit zwischen den nationalen HTA-Organisationen. Die Kollaboration EUnetHTA ist ein Zusammenschluss nationaler HTA-Organisationen, die von ihren jeweiligen Regierungen entsandt worden sind, um die HTA-Kooperation auf europäischer Ebene zu gestalten. EUnetHTA sieht den Nutzen ihrer Kollaboration in einer besseren Evidenzgenerierung in kürzerer Zeit zur Unterstützung einer beschleunigten Entscheidungsfindung durch die Mitgliedstaaten und in der Vermeidung von Redundanzen. Ziel der EUnetHTA ist explizit nicht, gemeinsame Entscheidungen bezüglich der HTA-Berichte zu treffen. Die Ziele berücksichtigen die nationalen Strukturen im Gesundheitswesen der Mitgliedstaaten, die historisch gewachsen sind und auf unterschiedlichen Finanzierungsmodi (steuerfinanziert etc.) basieren. Die Bewertungen der Effizienz eines Arzneimitelesatzes beruhen letztlich auf den Strukturen nationalstaatlicher Versorgungswege, die eigene HTA-Bewertungen erfordern. Die Kollaboration in diesem Netzwerk wird nicht zu einer Etablierung einer supranationalen HTA-Instituts führen, da im Gegensatz zu einer Bewertung der „efficacy“ unter Studienbedingungen die Bewertung der „effectiveness“ von den Bedingungen im Versorgungsalltag der einzelnen europäischen Staaten abhängt. Es soll aber „Arbeitsteiligkeit“ erreicht werden, um ein größeres Spektrum an Technologien länderübergreifend „mit den öffentlichen HTA-Mitteln“ bearbeiten zu können (siehe Projekt zu HSS, Joint Action zwischen EMA und EUnetHTA).

Industrieunabhängige Informationsstrategien

In der onkologischen Versorgung fließen unterschiedliche Positionen in die Therapieentscheidung ein, die den Umgang mit onkologischen Arzneimitteln mitbestimmen: Dazu gehören, die Einflussnahme der Patientenorganisationen oder der GKV. Notwendig sind herstellerunabhängige, autorisierte Informationsquellen für Ärzte, um den Druck von Seiten der GKV oder anderer interessierter Gruppen entgegenzuwirken. Patienten stehen grundsätzlich einem wenig strukturierten Überangebot an Informationen gegenüber. Sie bemängeln, daher oftmals zu Recht, dass sie die Informationsquellen ihrer Ärzte nicht kennen und sich oft bei ihren Entscheidungen in eine bestimmte, ihnen nicht nachvollziehbare Richtung gedrängt fühlen. Durch die Informationsstrategien der pharmazeutischen Industrie und durch die Einflussnahme über Patientenorganisationen oder gezielte PR-Aktionen kann es zur Desinformation

von Patienten kommen. Studien weisen auf die Abhängigkeit einiger Patientenorganisationen von der pharmazeutischen Industrie auf Grund ihrer personellen, strukturellen, organisatorischen und finanziellen Ressourcenknappheiten hin. Industrieunabhängige Gesundheitsinformationen müssen a) auf vergleichenden aktuellen evidenzbasierten wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhen, b) müssen Informationen über die beobachteten bzw. zu erwartenden Effekte der Therapien, über potentielle Nebenwirkungen und die korrekte Applikation der medikamentösen Therapie enthalten, c) müssen die Unabhängigkeit der Studienverantwortlichen und den Anwendern der Ergebnisse von der pharmazeutischen Industrie ausweisen, d) und müssen für den Patienten leicht zugänglich sein, insbesondere im Sinne der Auffindbarkeit. Mögliche Anlaufstellen können z. B. Drug Information Centres, sowie der Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums, sein.

Inhaltsverzeichnis

TABELLENVERZEICHNIS	28
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	28
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	29
I. DIE ENTWICKLUNG DER ONKOLOGISCHEN ARZNEIMITTEL THERAPIE AUS MEDIZINISCHER UND ÖKONOMISCHER SICHT	31
I.1. Wirtschaftliche Entwicklungen in der Onkologie.....	31
I.1.1. Kostenentwicklung in der onkologischen Arzneimitteltherapie	31
I.1.2. Demographischer Wandel und Krebsneuerkrankungen.....	36
I.1.3. Die Entwicklung neuer (onkologischer) Wirkstoffe und ihre Kosten	38
I.1.4. Zur Neuausrichtung von Forschungsstrategien pharmazeutischer Hersteller	42
I.1.5. Biosimilars: Ein besonderes Problem	50
I.2. Klinische Studien und neue medizinische Entwicklungen in der onkologischen Arzneimitteltherapie.....	53
I.2.1. Endpunkte in klinischen Studien.....	53
I.2.2. Anforderungen an die Zulassungsstudien in der Onkologie	57
I.2.3. Merkmale und Defizite von Zulassungsstudien in der Onkologie	60
I.2.4. Randomisierte kontrollierte Studien zur medikamentösen Therapie in der Onkologie: Was hat sich in den letzten 30 Jahren verändert?.....	62
I.2.5. Neue Entwicklungen in der medikamentösen Therapie von Tumor- erkrankungen: „Personalisierte Medizin“	64
II. ZUR ZUKÜNFTIGEN FINANZIERUNG DER ONKOLOGISCHEN ARZNEI- MITTELVERSORGUNG.....	68
II.1. Verfahren der Preisgestaltung und Kosten-Nutzen-Bewertung an Beispielen europäischer Staaten	69
II.1.1. Erstattungs- und Preissetzungsverfahren Frankreich.....	69
II.1.2. Erstattungs- und Preissetzungsverfahren Belgien.....	74
II.1.3. Kosten-Nutzen-Betrachtung in Großbritannien.....	76
II.2. Regulierungsvorschläge für Deutschland.....	81
II.2.1. Zum Innovationsgrad von Arzneimitteln	81
II.2.2. Funktionsgerechter Preiswettbewerb bei Analogpräparaten	84
II.2.3. Vertragsmodelle als Lösungsansätze.....	86
II.2.4. Erweiterte Vorschläge.....	91
II.2.5. Einführung von Biosimilars	92
III. EFFIZIENZASPEKTE DER VERSORGUNG	94
III.1. Palliative oder präventive Versorgung.....	94
III.2. Versorgung mit parenteralen Zubereitungen.....	96

IV. INFRASTRUKTUR ZUR EVIDENZGEWINNUNG, DOKUMENTATION UND VERÖFFENTLICHUNG VERSORGUNGSRELEVANTER DATEN FÜR DIE ERSTATTUNGSENTSCHEIDUNG UND LEITLINIENBILDUNG	99
IV.1. Datenquellen und Standards der Datenerhebung.....	102
IV.1.1. Datenquellen für die frühzeitige Bewertung und Qualitätskriterien.....	102
IV.2. Priorisierung, Koordinierung und Finanzierung von HTA und Versorgungsforschung in der Onkologie	110
IV.2.1. Früherkennung und Priorisierung	110
IV.2.2. Finanzierung der onkologischen Versorgungsforschung.....	115
IV.2.3. Koordinierungsgremium / Clearing-House.....	119
IV.3. Europäisierung des Health Technology Assessments	121
IV.4. Industrieunabhängige Informationsstrategien	124
V. LITERATUR.....	129
ANHANG I: HÄUFIG VERWENDETE TERMINI IN DER BEWERTUNG VON ARZNEIMITTELN	138
ANHANG II: ZIELE DER EUNETHTA UND GEPLANTE UMSETZUNG	141
ANHANG III: KONTRASTE ZWISCHEN ZULASSUNGSSTUDIEN UND VERSORGUNGSNAHEN STUDIEN.....	142

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Jahrestherapiekosten für monoklonale Antikörper und Tyrosinkinasehemmer.....	31
Tabelle 2:	Zusammenfassung der Ausgabensteigerungen und Ausgaben-senkungen.....	32
Tabelle 3:	Verordnungsvolumen und Umsatz onkologischer Produkte im Jahre 2008	34
Tabelle 4:	Auflistung von in der Krebstherapie eingesetzten Präparaten.	35
Tabelle 5:	Geschätzte Zahl der Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2006.....	38
Tabelle 6:	Weltweite Markteinführung neuer Arzneimittel nach therapeutischem Anwendungsgebiet zwischen 1982 und 2003	40
Tabelle 7:	Preisvergleiche von Glivec und Herceptin in europäischen Staaten.....	46
Tabelle 8:	Die umsatzstärksten Arzneimittel in Deutschland 2008 (ohne Diabetes-Teststreifen).....	49
Tabelle 9:	Erstattungskategorien und -raten in Frankreich	70
Tabelle 10:	Niveauebenen des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln.....	71
Tabelle 11:	Preissetzungsverfahren in den unterschiedlichen Arzneimittelkategorien.....	72
Tabelle 12:	Übersicht über die Finanzierung von neuen hochpreisigen Arzneimitteln in europäischen Staaten.....	80
Tabelle 13:	Vor- und Nachteile von Beobachtungsstudien	108

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisation an allen Krebsneuerkrankungen ohne nicht-melanotischen Hautkrebs in Deutschland 2006	37
Abbildung 2:	Monatliche Kosten und Durchschnittskosten von Krebsarzneimitteln zum Zeitpunkt der Zulassung durch die Food and Drug Administration von 1965 bis 2008	41
Abbildung 3:	Verteilung der Arzneimittelzulassungen mit Orphan-Drug-Status nach therapeutischem Gebiet	44
Abbildung 4:	Stratifizierte Medizin im klinischen Kontext.	66
Abbildung 5:	Qualitätskriterien von randomisiert-klinischen Prüfungen	104

Abkürzungsverzeichnis

AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AKdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMD	Altersabhängige Makuladedegeneration
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ASMR	Verbesserungen des medizinischen Nutzens (<i>Amélioration du Service Médical Rendu</i>)
AVG	Arzneimittelvergleichsgruppen
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BÄK	Bundesärztekammer
BMG	Bundesgesundheitsministerium
CEPS	Comité Economique des Produits de la Santé
CER	Comparative Effectiveness Research
CHMP	Committee for Human Medicinal Products
CML	Chronisch-myeloische Leukämie
CMS	Centre for Medicare and Medicaid Services
CRM	Commission de Remboursement des Médicaments
CT	Commission de la Transparence
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DAV	Deutscher Apothekerverband
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
DKG	Deutsche Krankenhausgesellschaft
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal-Growth-Factor Receptor
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
FBG	Festbetragsgruppen
FDA	Food and Drug Administration
FTA	Filmtabletten
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
G-CSF	Granulozyten-Kolonien-stimulierender Faktor
HAS	Haute Autorité de Santé
HSS	Horizon Scanning System
HTA	Health Technology Assessment
IGES	Institut für Gesundheits- und Sozialforschung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KFÜ	Krankheitsfreies Überleben
KIA	Krankenkassenindividuelle Arzneimittelliste
KID	Krebsinformationsdienst
KRAS	Tumor-Biomarker bei Darmkrebs
LBI	Ludwig-Boltzmann-Institut
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenversicherungen
MTA	Multiple Technology Appraisal
MGMT	Methyl-Guanin-Methyl-Transferase
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIH	National Institute of Health
NIS	Nicht-interventionelle Studie
PFÜ	Progressionsfreies Überleben

PKV	Private Krankenversicherung
PZN	Pharmazentralnummer
QALYs	Qualitätsadjustierte Lebensjahre
RCT	Randomisiert-kontrollierte Studien (randomised controlled trials)
SMR	Klinischer Nutzen (<i>Service Médical Rendu</i>)
STA	Single Technology Assessment
TSS	Trockensubstanz
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
vfa	Verband der forschenden Arzneimittelhersteller
VEGF	Vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktor

I. Die Entwicklung der onkologischen Arzneimitteltherapie aus medizinischer und ökonomischer Sicht

I.1. Wirtschaftliche Entwicklungen in der Onkologie

I.1.1. Kostenentwicklung in der onkologischen Arzneimitteltherapie

Die rasant steigenden Kosten für Krebstherapien durch die Anwendung von Biopharmazeutika stellen schon heute, aber mehr noch in der Zukunft, eine Herausforderung für die Finanzierung der gesetzlichen Krankenversicherung dar. In Deutschland führen bestimmte einzelne Arzneimittel oder Arzneimittelgruppen, die in der Krebstherapie eingesetzt werden, zu einer erheblichen finanziellen Belastung des Versorgungssystems: Jahresbehandlungskosten von 30.000 bis 60.000 Euro, aber auch darüber (z.B. Therapien mit Lenalidomid (Revlimid), die Jahreskosten über 100.000 Euro verursachen) sind keine Seltenheit mehr („Tyrosinkinasehemmer mit System sprengender Wirkung“ Bausch 2007).

Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für monoklonale Antikörper und Tyrosinkinasehemmer

Monoklonale Antikörper und Tyrosinkinasehemmer	Therapiekosten pro Jahr in €
Monoklonale Antikörper	
Bevacizumab (Avastin)	37.200
Trastuzumab (Herceptin)	38.200
Rituximab (Mab Thera)	47.200
Cetuximab (Erbix)	50.120
Tyrosinkinase-Inhibitoren	
Erlotinib (Tarceva)	31.080
Imatinib (Glivec 400)	36.400
Sorafenib (Nexavar)	46.000
Sunitinib (Sutent)	50.920
Nilotinib (Tasigna)	61.600

Quelle: BMG 2008.

Die Auswertungen der Verordnungen bei der Gmünder ErsatzKasse aus dem Jahr 2008 zeigen die besondere Bedeutung der Ausgaben für Arzneimittel, die für die Be-

handlung von Krebserkrankungen eingesetzt werden. Dazu gehören viele Mittel mit Wirkungen auf das Immunsystem und antineoplastische Mittel (Steigerungsraten bei den Ausgaben von 16 – 33%) (Glaeske et al. 2009). Viele dieser Mittel werden unter dem Begriff der „Spezialpräparate“ zusammengefasst. Bei diesen Präparaten handelt es sich hauptsächlich um Arzneimittel aus dem Bereich der Onkologie, der Transplantationsmedizin, der Reproduktionsmedizin und der HIV-Therapie.

Tabelle 2: Zusammenfassung der Ausgabensteigerungen und Ausgaben-senkungen

Gewinner			Verlierer		
ATC-Gruppe	Mio. Euro	+ %	ATC-Gruppe	Mio. Euro	- %
L04 Immunsuppressiva	33,1	43,05	C07 Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten	11,1	-9,38
L03 Immunstimulanzien	29,4	19,90	B03 Antianämika	5,7	-8,99
C09 Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	31,0	17,32	R06 Antihistaminika zur systemischen Anwendung	1,7	-4,11
A10 Antidiabetika	26,8	19,26	J02 Antimykotika zur systemischen Anwendung	1,4	-4,56
L01 Antineoplastische Mittel	16,2	30,64	M02 Topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen	0,2	-20,49
R03 Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	27,1	13,16	R05 Husten- und Erkältungspräparate	3,9	-1,37
N06 Psychoanaleptika	20,3	16,36	P03 Mittel gegen Ektoparasiten, inkl. Antiscabiosal	0,3	-11,07
N02 Analgetika	21,7	14,57	C06 Andere Herz- und Kreislaufmittel	0,1	-7,71
J05 Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	13,4	25,45	R04 Brusteinreibungen und andere Inhalate	0,1	-11,56
J07 Impfstoffe	4,5	136,37	D04 Antipruriginosa, inkl. Antihistaminika, Anästhetika	0,1	-3,98
Gesamt Top 10	223,5	22,89	Gesamt Top 10	24,6	-7,59

Quelle: Glaeske et al. 2009.

Auch der Arzneiverordnungs-Report 2009 (Schwabe/Paffrath 2009) stellt diese Gruppe der teuren, oft aber innovativen Arzneimittel, in den Mittelpunkt einer kritischen Betrachtung. Danach erhöhte sich der Umsatz dieses Marktsegmentes im Jahre 2008 um 750 Mio. Euro auf insgesamt 7 Mrd. Euro, rund ein Viertel des Gesamtumsatzes im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der Verordnungsanteil liegt aber bei lediglich 2%.

Innovativ bedeutet in diesem Zusammenhang nicht unbedingt neu. Innovationen können unterteilt werden, in solche

- mit einem gesicherten therapeutischen Fortschritt und nachgewiesenem Zusatznutzen für Patienten („therapeutische Innovation“)
- die einen bekannten Wirkstoff in einer verbesserten Anwendungsform bereitstellen („technologische Innovation“ wie z.B. Pflaster für die Schmerzmittelbehandlung) oder
- die einen me-too-Charakter haben und keinen oder nur einen marginalen Zusatznutzen für die Patienten aufweisen („ökonomische Innovationen“) und nur dazu beitragen, Marktanteile in einem etablierten Wirkstoffmarkt zu sichern oder – nach Auslaufen eines Patents – ein Nachfolgeprodukt auf dem Markt zu platzieren, das die „ökonomische Rolle“ des bisherigen, unter Patentschutz angebotenen Mittels aufrecht erhält (z.B. wurde Omeprazol „ersetzt“ durch das Esomperazol).

Bezüglich der Behandlung von Tumorpatienten mit Arzneimitteln liegen nur sehr ungenügend zusammengefasste Daten vor. So weist der Arzneiverordnungs-Report 2009 darauf hin, dass bei den onkologischen Fertigarzneimitteln der Hauptanteil auf die eigentlichen Zytostatika entfällt, andere Mittel folgen mit zum Teil beträchtlichem Abstand. Die Angaben sind aber aus zwei Gründen eher ungenau: Einerseits ist bekannt, dass einige dieser Arzneimittelgruppen nicht nur zur Behandlung onkologischer Erkrankungen angewendet werden und andererseits, dass ein Großteil der Behandlungen mit Zytostatika-Rezepturen durchgeführt werden, deren Kosten im Jahr 2008 auf 1,6 Mrd. Euro geschätzt werden. Diese Ausgabenposition hat sich seit 2004 verdoppelt. Bei den Ausgaben für die Fertigarzneimittel ist der Tyrosinkinasehemmer Imatinib (Glivec) besonders auffällig: Auf dieses Mittel entfallen bereits fast 40% des Umsatzes der Zytostatika. Die höchste Zuwachsrate ist bei dem Angiogenesehemmer Bevacizumab (Avastin) zu erkennen. Dies mag durch die Indikationserweiterung von Bevacizumab zur Behandlung des Brust-, Lungen- und Nierenkarzinoms zu erklären

sein und möglicherweise auch durch dessen Off-Label-Use Anwendung zur Behandlung der altersbedingten feuchten Makuladegeneration (AMD).

Tabelle 3: Verordnungsvolumen und Umsatz onkologischer Produkte im Jahre 2008

Präparatgruppe	Verordnungen in Tsd.	Änd. in % zum Vorjahr	Umsatz in Mio. €	Änd. in % zum Vorjahr
Zytostatika	753,1	+ 6,2	873,0	+ 24,8
Gonadorelinanaloga	447,6	- 2,3	238,5	-3,3
Gestagene Estramustin	18,8	- 17,5	6,9	-14,1
Antiöstrogene	385,6	- 0,2	30,6	+ 13,6
Antiandrogene	185,2	- 3,1	63,4	+ 6,1
Aromatasehemmer	466,7	+ 8,8	248,8	+ 11,8
Weitere Hormonantagonisten	29,2	+ 2,4	79,9	+ 7,8
Calciumfolinat	95,3	+ 13,4	25,9	+ 4,7
Bisphosphonate	503,6	+ 19,1	210,9	+ 14,6
Spezielle Antiemetika	663,9	+ 10,2	64,4	+ 6,1
Gonadorelinantagonisten	1,0	(neu)	0,6	(neu)
Gesamt	3.549,9	+ 6,5%	1.842,8	+ 14,6%

Quelle: Schwabe/Paffrath 2009.

Tabelle 4: Auflistung von in der Krebstherapie eingesetzten Präparaten

Gruppen Präparate	Wirkstoffe	DDD in Mio.	Ände- rung in % zum Vorjahr	Kosten pro DDD in €	Ausgaben insgesamt in Mio. €
Alkylantien Temodal	Temozolomid	0,8	+8,3	91,68	73,34
Antimetabolite MTX HEXAL Tabl Xeloda MTX Hexal Amp Puri Nethol	Methotrexat Capecitabin Methotrexat Mecaptopurin	24,8 1,5 0,5 0,4	+13,9 + 10,7 -6,9 + 4,9	0,37 27,61 8,54 6,98	9,18 41,42 4,27 2,79
Tyrosinkinasehemmer Glivec Tarceva	Imatinib Erlotinib	1,7 0,7	+ 8,4 + 10,4	135,60 80,89	230,52 56,62
Ribonukleotidredukta- sehemmer Litalir Syrea	Hydroxycarbamid Hydoxycarbamid	2,1 0,7	-0,3 + 27,0	6,39 6,02	13,42 4,21
Anagrelid Xagrid	Anagrelid	0,7	+10,1	22,73	15,91
Immuntherapeutika Herceptin Avastin MabThera	Trastuzumab Bevacizumab Rituximab	0,5 0,2 0,1	+1,6 +69,5 +15,3	107,93 152,64 367,89	53,97 30,53 36,79
Mesna Uromixetan	Mesna	0,3	+16,2	11,07	3,32
Mistelpräparate Iscador Helixor Lektinol Abnobaviscum	Mistelkrautextrakt Mistelkrautextrakt Mistelkrautextrakt Mistelkrautextrakt	4,7 3,4 2,0 1,0	-3,0 -3,0 -12,6 + 1,9	2,45 1,89 2,03 2,65	11,52 6,43 4,06 2,65
Summe		46,1	+ 7,5	12,97	597,92

Quelle: Schwabe/Paffrath 2009.

Auszug aus dem Arzneimittelverordnungsreport 2009

“Der größte Teil der Zytostatikaverordnungen entfällt auf 5 klassische zytostatische Wirkstoffe einschließlich eines oralen Prodrugs von 5-Fluorouracil (Capecitabin) sowie auf die Tyrosinkinaseinhibitoren Imatinib und Erlotinib. Massiv zugenommen hat die Bedeutung der monoklonalen Antikörper Trastuzumab (Herceptin), Bevacizumab (Avastin) und Rituximab (MabThera). Weiterhin finden sich in dieser Gruppe Anagrelid, ein Wirkstoff zur Behandlung der essentiellen Thrombozythaemie, Mesna, ein Thiol zur Prophylaxe der Urotoxizität von Ifosfamid, Cyclophosphamid und Trofosfamid, sowie vier Mistelpräparate. Eine große Zahl der kostenintensiven Zytostatika hat nur kleine Verordnungszahlen bei ambulanten Patienten und wird unter diesen Bedingungen nicht erfasst. Ebenfalls nicht erfasst werden Zytostatikarezepturen, die mit einem Umsatzvolumen von 1,6 Mrd. € mehrfach höher liegen und 2008 erneut stärker zugenommen haben als die hier aufgelisteten Fertigarzneimittel.“ (Zeller in Schwabe/Paffrath 2009).

Eine Kombination unterschiedlicher Faktoren trägt zu dieser ökonomischen Entwicklung des onkologischen Arzneimittelmarktes bei: Der demographische Wandel, die (auch damit einhergehende) ansteigende Prävalenz von Krebserkrankungen, der Anstieg der Anzahl neuer und teurer onkologischer Arzneimittel im Markt, die Verlängerung der Behandlungsdauer (viele Patienten profitieren in der Tat von neuen Therapien, die Überlebenszeiten steigen bei manchen Krebsentitäten an), die Forschungsstrategie der pharmazeutischen Industrie und die Preise für Biopharmazeutika oder „small molecules“ mit molekularbiologisch definierten Angriffspunkten (McCabe et al. 2009).

I.1.2. Demographischer Wandel und Krebsneuerkrankungen

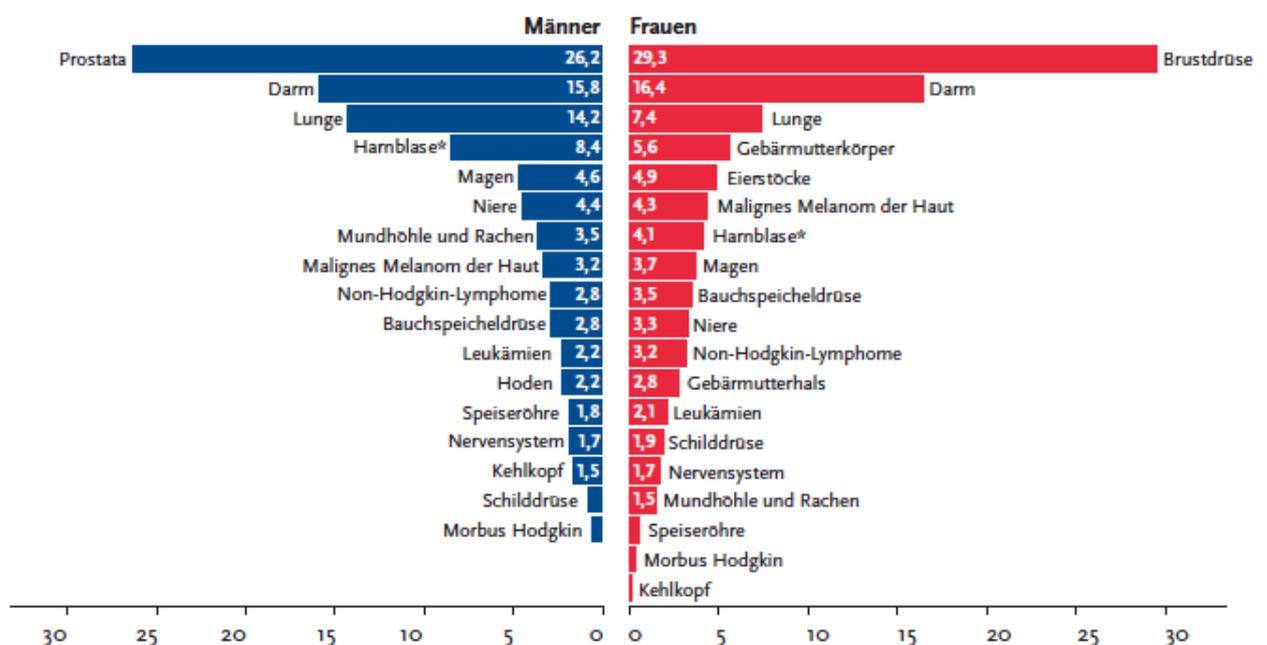
Mit Blick auf die demographischen Veränderungen kann davon ausgegangen werden, dass die Anzahl der älteren Menschen in Deutschland ansteigt und damit auch die Häufigkeit von vor allem altersbedingten Erkrankungen. Dies wirkt sich auch auf den Anstieg der Häufigkeit von Krebserkrankungen aus.

In 2006 sind schätzungsweise 3.191.600 Krebserkrankungen in Europa neu diagnostiziert worden. Hierbei ist Brustkrebs die häufigste Form der Krebserkrankung, gefolgt von Darm- und Lungenkrebs. Insgesamt wurden in 2006 ca. 1,7 Millionen Krebstode in Europa registriert. Die meisten Todesfälle wurden verursacht durch Lungenkrebs. An zweiter Stelle steht Darmkrebs, gefolgt von Brustkrebs (Ferlay et al. 2006).

Die aktuelle Schätzung des Robert Koch-Instituts weist für das Jahr 2006 insgesamt ca. 426.800 Krebsneuerkrankungen in Deutschland aus, 229.200 bei den Männern und 197.600 bei den Frauen. Ca. 112.438 Menschen starben an einer Krebserkrankung. Bei den Frauen steht im Jahr 2006 Krebs der Brustdrüse mit ca. 58.000 Fällen an erster Stelle der Krebsneuerkrankungen. Häufigste Krebserkrankung bei den Männern ist der Prostatakrebs mit ca. 60.100 Erkrankungen. Darmkrebs ist insgesamt die häufigste Krebserkrankung in Deutschland. Bis 2015 wird die Anzahl der Personen in der Gruppe derer, die älter sind als 65 Jahre, um 22% ansteigen. Die Anzahl der Personen über 80 Jahre wird um 50% ansteigen. Das statistische Bundesamt prognostiziert eine absolute Zunahme der Anzahl der Personen über 65 Jahren um insgesamt 7,6 Millionen (+48%) bis 9,5 Millionen (+60%) im Zeitraum zwischen 2005 bis 2050. Die Anzahl der Krebsneuerkrankungen im Jahr 2050 im Vergleich zu 2006 wird für Männer um 44% bzw. 54% ansteigen. Für Frauen liegt die Anzahl niedriger (22% und 38%). Insgesamt wird sich die Anzahl der jährlich an Krebs neuerkrankten Patienten bis 2050 um 160.000 bis 200.000 erhöhen (Rebscher et al. 2009).

Die aktuellen, vom Robert Koch-Institut zusammengestellten Daten über die Anzahl der Krebsneuerkrankungen zeigen für Deutschland folgendes Bild in der Verteilung der einzelnen Krebsentitäten:

Abbildung 1: Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisation an allen Krebsneuerkrankungen ohne nicht-melanotischen Hautkrebs in Deutschland 2006



* einschließlich bösartiger Neubildungen in situ und Neubildungen unsicheren Verhaltens

Quelle: RKI, 2010.

Tabelle 5: Geschätzte Zahl der Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2006

Lokalisation	ICD-10	Männer	Frauen
Mundhöhle und Rachen	C00-14	7.930	2.930
Speiseröhre	C15	4.100	1.090
Magen	C16	10.620	7.230
Darm	C18-21	36.300	32.440
Bauchspeicheldrüse	C25	6.380	6.980
Kehlkopf	C32	3.430	460
Lunge	C33, C34	32.500	14.600
Malignes Melanom der Haut	C43	7.360	8.470
Brustdrüse der Frau	C50		57.970
Gebärmutterhals	C53		5.470
Gebärmutterkörper	C54, C55		11.140
Eierstöcke	C56		9.670
Prostata	C61	60.120	
Hoden	C62	4.960	
Niere und ableitende Harnwege	C64-66, C68	10.050	6.440
Harnblase*	C67, D09.0, D41.4	19.360	8.090
Nervensystem	C70-72	3.880	3.290
Schilddrüse	C73	1.620	3.660
Morbus Hodgkin	C81	1.130	890
Non-Hodgkin-Lymphome	C82-85	6.410	6.350
Leukämien	C91-95	5.080	4.220
Alle bösartigen Neubildungen ohne nicht-melanotischen Hautkrebs	C00-97 o. C44	229.200	197.600

*einschließlich bösartiger Neubildungen in situ und Neubildungen unsicheren Verhaltens

Quelle: RKI 2010.

I.1.3. Die Entwicklung neuer (onkologischer) Wirkstoffe und ihre Kosten

Im Bereich der biomedizinischen Forschung fließen ca. 40% der Aufwendungen für Forschung und Entwicklung in die onkologische Arzneimitteltherapie (vgl. Cutler 2008). Zur Zeit werden in der Onkologie viele neue Wirkstoffe entwickelt, von denen sich die meisten noch in der Phase der klinischen Erprobung befinden. Momentan betrifft dies ca. 400 neue Wirkstoffe von ungefähr 180 pharmazeutischen Herstellern. Von diesen Wirkstoffen werden wahrscheinlich 80 bis 90% auf Grund fehlender Wirksamkeitsnachweise oder erheblicher Sicherheitsrisiken nicht die Marktzulassung erhalten. Nach Daten, der im Jahre 2005 20 umsatzstärksten pharmazeutischen Unternehmen, die von DiMasi/Grabowski (2007) ausgewertet wurden, gelangten zwischen 1993-2002 175 experimentelle onkologische Wirkstoffe in die „Forschungspipelines“ dieser Unternehmen. Die Wahrscheinlichkeit für diese Wirkstoffe die einzelnen Phasen der klinischen Prüfung mit positiven Ergebnissen zu durchlaufen, beträgt für die Phase I 67,1%, für die Phase II 57,5% und für die Phase III klinischer Studien 50,0% (DiMasi/Grabowski 2007). Es kann prognostiziert werden, dass pro Jahr ca. sechs Wirkstoffe auf den Markt kommen werden, d.h. dass in den nächsten fünf bis sieben Jahren etwa 40 neue Wirkstoffe weltweit in die Behandlung eingeführt werden. In den

USA wurden 2009 insgesamt 19 neue Wirkstoffe („new molecular entities“) und 6 Biopharmazeutika zugelassen (Hughes 2010). Darunter befanden sich 4 neue Wirkstoffe und ein Biopharmazeutikum (monoklonaler Antikörper) für die Behandlung onkologischer Erkrankungen. Von der European Medicines Agency (EMA) wurden 29 neue Wirkstoffe („new active substances“), darunter 6 Wirkstoffe für die Behandlung solider Tumore bzw. hämatologischer Erkrankungen, zugelassen (Eichler 2010b). Biosimilars wurden nicht berücksichtigt.

Grabowski und Wang (2006) untersuchten anhand der zwischen 1992 und 2003 weltweit eingeführten 919 Arzneimittel, die nach therapeutischen Klassen und Unterklassen eingeteilt wurden, Aspekte des Innovationsbeitrags von Arzneimitteln gemessen an der Anzahl der Arzneimittel, die als erste ihrer Klasse auf den Markt gekommen sind. Sie untersuchten weiterhin die Verfügbarkeit der Arzneimittel auf den größten Arzneimittelmärkten (G-7) und das Wachstum an biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln in den jeweiligen Arzneimittelgruppen. Anhand dieser Auswertung konnten sie zeigen, dass die Klasse der Onkologika in der Kategorie der weltweiten Markteinführung an vierter Stelle hinter den Arzneimittelgruppen zur Anwendung bei Krankheiten des zentralen Nervensystems, des kardiovaskulären Systems, sowie der Antiinfektiva standen. Im Zeitraum zwischen 1992 und 2003 waren 21% der Markteinführungen unter den Onkologika die ersten in ihrer Klasse, im Vergleich zu weniger als 10% in den anderen therapeutischen Klassen. Mehr als die Hälfte der onkologischen Arzneimittel wurden global zugelassen, im Gegensatz zu 35 bis 49% in den anderen therapeutischen Klassen. In der therapeutischen Klasse der Onkologika sind auch die meisten biotechnologisch hergestellten Produkte eingeführt worden (25%).

Tabelle 6: Weltweite Markteinführung neuer Arzneimittel nach therapeutischem Anwendungsgebiet zwischen 1982 und 2003

Therapeutisches Anwendungsgebiet	Neue Arzneimittel (gesamt)	Neue Arzneimittel (globale Einführung)	Neue Arzneimittel (erste in einer Wirkstoffklasse)	Neue Arzneimittel (Biopharmazeutika)
Zentrales Nervensystem	130	57	12	1
Kardiovaskuläres System	128	45	7	5
Antiinfektiva	127	62	12	6
Onkologika	99	52	21	25
Verdauungstrakt und Metabolismus	86	29	13	9
Skelettmuskelkrankheiten	70	28	5	7
Blut und blutherstellende Organe	59	24	9	15
Atemsystem	57	21	5	2
Dermatologie	49	21	7	3
Sonstige	118	49	24	18

Anmerkung: Globale Einführung: in der Mehrzahl der G7-Länder; „erstes Arzneimittel in einer Wirkstoffklasse: erste Arzneimittelführung in einer speziellen fünfstelligen „Uniform System of Classification“-Kategorie oder einer vierstelligen „Anatomic Therapeutic Classification“-Kategorie, basierend auf Daten von IMS Health, Biopharmazeutika nach Definition von IMS Health.

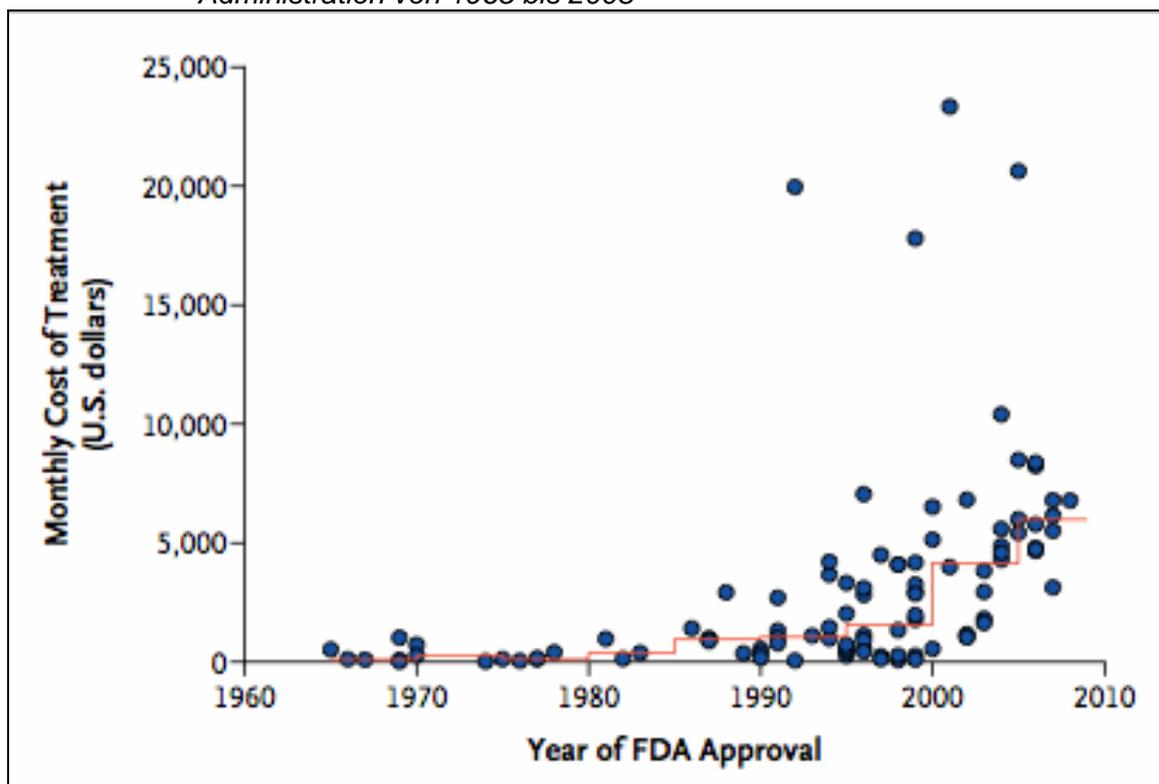
Quelle: DiMasi/Grabowski 2007.

Durch die Vergabe von Patenten besitzt der Halter ein Monopol auf die wirtschaftliche Nutzung seiner Erfindung (Wirkstoff, Wirkprinzip, Herstellungsverfahren etc.), aus der die hohen Herstellerpreise zugelassener Originalpräparate resultieren. Die Laufzeit eines Patents für einen Wirkstoff beträgt 20 Jahre (Europäische Patentkonvention). Das Patent kann um fünf Jahre durch ein zusätzliches Schutzzertifikat verlängert werden (Verordnung (EWG) Nr. 1768/1992). Mit der Zulassung eines Arzneimittels zur Behandlung seltener Erkrankungen ist eine 10-jährige Marktexklusivität verbunden, d.h. die Zulassungsbehörden dürfen über eine Dauer von 10 Jahren keinen Zulassungsantrag für ein ähnliches Produkt desselben therapeutischen Anwendungsgebietes und desselben Wirkprinzips annehmen (Verordnung (EWG) Nr. 141/2000). Kann ein Unternehmen vorweisen, dass es sein Arzneimittel auch für pädiatrische Indikationen getestet hat, erhält es eine zusätzliche Marktexklusivität von 6 Monaten (Verordnung (EG) 1901/2006).

Die hohen Preise neuer Arzneimittel in der Onkologie sind zum Teil auch dadurch zu erklären, dass diese Wirkstoffe nur zur Behandlung kleiner definierter Patientenpopulationen eingesetzt werden können und der kleinere Absatzmarkt durch höhere Preise kompensiert werden soll. Darüber hinaus sollen die Forschungsausgaben während der Laufzeit des Patentschutzes wieder eingenommen werden. Die hohen Preise können auch als Spiegel für die theoretische Zahlungsbereitschaft der Patienten gesehen

werden, die bereit sind, viel Geld zu investieren, wenn es um die Behandlung tödlich verlaufender Krankheiten geht. Bei der Kostenübernahme durch die Krankenkassen findet keine Kosten-Nutzen-Abwägung seitens der Patienten statt, die sonst Konsumentscheidungen begleitet. Die hohen Behandlungskosten fallen von Beginn der Vermarktung an, obwohl sich der Patientennutzen der onkologischen Arzneimittel erst Jahre später belegen lässt, wenn Ergebnisse klinischer Studien aus der Patientenversorgung in einer nicht mehr selektierten Patientenklientel vorliegen (Meropol und Schulman 2007). In der Kostenentwicklung der Behandlung des Nierenzellkarzinoms ist zu beobachten, dass diese Kosten bei der Anwendung neuer Arzneimittel im Vergleich zu bereits auf dem Markt befindlichen Krebsarzneimitteln exorbitant ansteigen und nicht in Relation zu dem gewonnenen Zusatznutzen zu bringen sind (Bach 2009, Meropol/Schulman 2007).

Abbildung 2: Monatliche Kosten und Durchschnittskosten von Krebsarzneimitteln zum Zeitpunkt der Zulassung durch die Food and Drug Administration von 1965 bis 2008



Monatliche Durchschnittskosten von Krebsarzneimitteln zum Zeitpunkt der Zulassung durch die Food and Drug Administration (FDA), zwischen 1965-2008. Gezeigt werden Kosten für eine einmonatige Krebsbehandlung einer Person, die 70kg wiegt. Preise sind angepasst an den Wert des Dollars in 2007 und reflektieren den gesamten Preis der Arzneimittel zum Zeitpunkt der Zulassung, d.h. sowohl den Erstattungsbetrag der Medicare, als auch den Betrag, der durch Patienten selbst erbracht wird bzw. durch private Zusatzversicherungen.

Quelle: Bach 2009.

Die hohen Kosten der neuen onkologischen Arzneimittel sind offenbar kein vorübergehendes, sondern ein mehr und mehr ubiquitär auftretendes Phänomen (Fojo/Grady 2009). Hierzu einige Beispiele aus den USA, für die entsprechende Zahlen vorliegen:

- Die Kosten für eine 18-wöchige Behandlung mit Cetuximab (Erbix) für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms belaufen sich im Durchschnitt auf \$80.000. Das Leben dieser Patienten um ein Jahr zu verlängern kostet \$800.000.
- Die höchste (informelle) Kosteneffektivitätsgrenze für Arzneimittel, die durch Medicare erstattet werden, liegt bei \$100.000 pro QALY. Würden die Preise neuer Arzneimittel diesem Benchmark angepasst werden, müsste der Preis von Erlotinib (Tarceva) für eine 6-monatige Behandlung eines fortgeschrittenen Pankreskarzinoms um 80% gesenkt werden.
- Mehr als 90% der Krebsarzneimittel, die in den letzten 4 Jahren durch die Food and Drug Administration (FDA) zugelassen wurden, kosten mehr als \$20.000 für eine 12-wöchige Behandlung.

Der Indikationsbereich „Onkologie“ ist für die pharmazeutische Industrie ohne Zweifel ein wichtiger Wachstumsmarkt und zeigt weltweit schon jetzt einen auffällig hohen Umsatz, dem für die Zukunft erhebliche Steigerungsraten prognostiziert werden: Vom weltweiten Gesamtumsatz pharmazeutischer Hersteller im Jahre 2007 in Höhe von 663,5 Mrd. US-Dollar (+6,1% gegenüber 2006) entfielen 41,4 Mrd. US-Dollar auf Krebsarzneimittel (+16,2% gegenüber 2006) (IMS Health 2008). Obwohl sich der Markt für biomarkerbasierte Wirkstoffe, ausgehend von der Patientenpopulation, die mit dem Wirkstoff behandelt werden kann, verkleinert, werden langfristig aufgrund einer besseren Wirksamkeit und Sicherheit – wenn nachgewiesen – die Akzeptanz dieser Therapiestrategien und somit auch die Gewinne steigen.

I.1.4. Zur Neuausrichtung von Forschungsstrategien pharmazeutischer Hersteller

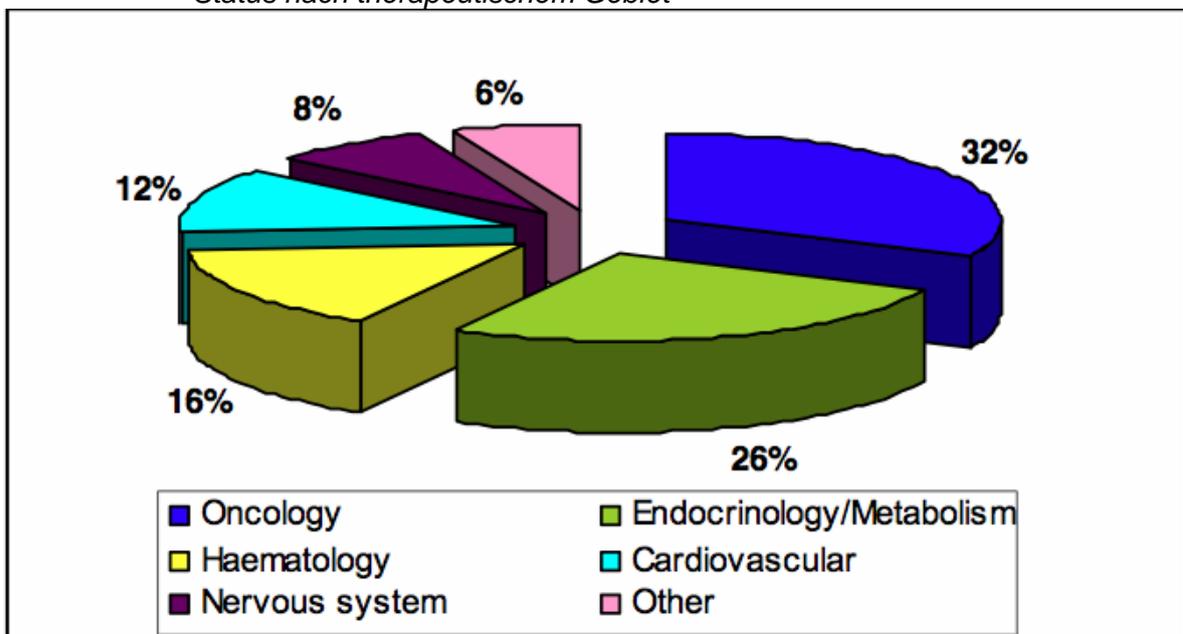
Die komplexe Technologie, die zunehmende Marktsättigung in den bisher beforschten Krankheitsgebieten und die strengen Anforderungen der Zulassungsbehörden, haben die pharmazeutischen Unternehmen dazu veranlasst, nach neuen Absatzmärkten zu suchen, um ihre Umsätze zu sichern. Dabei werden aber auch neue Finanzierungsstrategien verfolgt. Mit der Vermarktung von Blockbustern, die der Definition nach einen Jahresumsatz von einer Milliarde US-Dollar weltweit erzielen, wurden andere, auch u.U. erfolglose Forschungsaktivitäten quersubventioniert. In diesem Blockbuster-System steht das Unternehmen unter dem Druck, vor Ablauf der Patentzeit des

aktuellen Blockbusters einen Ersatz zu finden, um – bedingt durch einen Umsatzeinbruch – eine wirtschaftliche Krise zu vermeiden. Die Entwicklung von Blockbustern ist jedoch mit hohen Risiken verbunden und kann noch kurz vor der Marktzulassung nach langen und kostspieligen Studien abgebrochen werden. Beobachter sehen in der Entwicklung von so genannten „niche busters“ eine neue Strategie der pharmazeutischen Unternehmen, Absatzmärkte zu gewinnen. Bei den Nischenprodukten handelt es sich um Arzneimittel, die für eine kleine Patientenpopulation zugelassen werden. Durch ihre höhere Wirksamkeit für die Patienten im Vergleich zu bestehenden Behandlungsmöglichkeiten oder durch ihre therapeutische Alleinstellung auf dem Markt, nachfolgenden Indikationserweiterungen und/oder ihre hohen Preise bringen sie den Unternehmen hohe Umsätze (AMB 2008a, AMB 2008b, Trusheim 2007, Eichler 2008).

Seit dem Jahre 2000 gibt es die Möglichkeit, bei der Europäischen Arzneimittelagentur („European Medicines Agency“, EMA) den so genannten Orphan-Drug-Status für Arzneimittel zu beantragen, wenn mit ihnen eine Behandlungsmöglichkeit für seltene Erkrankungen auf den Markt gelangt, die zuvor nicht existierte oder die einen erheblichen Nutzen für die betroffenen Patienten im Vergleich zu existierenden Therapien bringt. Orphan Drugs sind Arzneimittel, die zur Behandlung seltener Erkrankungen eingesetzt werden, bei den Niche Bustern handelt es sich häufig um Arzneimittel für solche Erkrankungen. In Europa sind seltene Erkrankungen als Krankheiten definiert, von denen nicht mehr als 5 unter 10.000 Personen betroffen sind. Die Arzneimittelforschung im Bereich seltener Erkrankungen war in der Vergangenheit von den pharmazeutischen Unternehmen vernachlässigt worden, weil die kleine Patientenzahl keine ausreichende Marktkraft darstellen, Umsatz- und Absatzprognosen sowie der Rücklauf des Forschungsinvestments zu gering ausfielen und weil durch die kleine Patientenzahl die Durchführung von klinischen Studien erheblich erschwert ist. Bei der EMA ist ein Ausschuss für Arzneimittel für seltene Erkrankungen eingerichtet worden, der die Prüfpläne bewertet und den Orphan-Drug-Status vergibt. Dieser Orphan-Drug-Status ist mit einigen Vergünstigungen verknüpft (Verordnung (EG) 141/2000): z.B. Unterstützung bei der Erstellung von Prüfplänen und der Finanzierung von Studien, Befreiung oder Ermäßigung von Gebühren des Zulassungsverfahrens, 10-jähriges Recht auf Marktexklusivität innerhalb der Europäischen Union (EU) ab Marktzulassung.

Viele Tumorerkrankungen gehören zur Gruppe der seltenen Erkrankungen und viele der in der EU zugelassenen Arzneimittel mit einem Orphan-Drug-Status werden in der Krebstherapie eingesetzt, z.B. Imatinib (Glivec), Sorafenib (Nexavar). Imatinib wurde zunächst für das Anwendungsgebiet der seltenen Erkrankung „Chronische Myeloische Leukämie“ zugelassen. Danach sind weitere Indikationserweiterungen für Indikationen mit Orphan-Drug-Status erfolgt (Akute Lymphatische Leukämie, Gastrointestinaler Stromatumor). Das Mittel steht in der Zwischenzeit an dritter Stelle der umsatzstärksten Arzneimittel in Deutschland. Es ist zu bezweifeln, ob die mit dem Orphan-Drug-Status verknüpften Vergünstigungen für die pharmazeutischen Unternehmen, die ihnen zugestanden werden, damit diese ihre Forschungskosten wieder einnehmen können, unter diesen Umständen gerechtfertigt sind.

Abbildung 3: Verteilung der Arzneimittelzulassungen mit Orphan-Drug-Status nach therapeutischem Gebiet



Quelle: EMA 2008.

Die Kriterien, die zur Vergabe der Marktexklusivität geführt haben, können laut eines Leitfadens der Europäischen Kommission (2008b) nach fünf Jahren überprüft werden. Die Marktexklusivität kann demnach auf sechs Jahre verkürzt werden, wenn die Kriterien, die zur Vergabe der Marktexklusivität geführt haben, nicht mehr erfüllt sind. Im Rahmen der Überprüfung werden Veränderungen in der geschätzten Prävalenz des Leidens, die Umsätze des Unternehmens und die Datenlage zum Nutzen und zur therapeutischen Bedeutung des Arzneimittels für die Behandlung der Erkrankung analysiert. Mitgliedstaaten sind dazu verpflichtet, im Falle ausreichend begründeter Hinweise auf die Verletzung der Ausweisungskriterien für Orphan Drugs, aber auch nur

in diesem Fall, die EMA zu informieren. Eine Revision der ursprünglichen „Vorzugsbehandlung“ für das jeweilige Mittel – in diesem Fall das Glivec – erscheint daher angebracht.

Auch unter dem Kostendruck durch neue Arzneimittel hat Deutschland seine frühere liberale Position zur unlimitierten Erstattung verlassen und im Jahre 2007 mit dem GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz erstmals eine Kosten-Nutzen-Bewertung und in diesem Zusammenhang einen gesetzlichen Höchstbetrag für patentgeschützte Mittel eingeführt. Trotzdem sind neue Arzneimittel in Deutschland derzeit noch immer erheblich teurer als in anderen Ländern (siehe unten die Beispiele Glivec und Herceptin).

Die folgende Tabelle zeigt die unterschiedlichen Preise bestimmter Arzneimittel im Vergleich einiger EU-Länder auf Basis des Herstellerabgabepreises für die Präparate Herceptin und Glivec (wesentlich für den Vergleich ist dabei der Herstellerabgabepreis (HAP), weil dieser die „Preisphilosophie“ der Unternehmen in dem jeweiligen Land widerspiegelt, der Apothekeneinkaufs (AEK) und Apothekenverkaufspreis (AVP) sind von unterschiedlichen Aufschlägen und unterschiedlichen Mehrwertsteuersätzen abhängig).

Tabelle 7: Preisvergleiche von Glivec und Herceptin in europäischen Staaten

Land	Präparat	PZN	Pg	Dar.	HAP [€]	AEK [€]	AVP [€]
D	Glivec 400mg	1755203	30 ¹	FTA	2680,05	2752,05	3543,63
PT			30	FTA	2.367,75		2.510,21
ES			30	FTA	2.367,75		2.510,21
GB *			30	FTA	1.793,67		1.793,67
AT			30	FTA		2.576,61	
BE			30	FTA	2.418,63		2.660,08
IT	nicht erhältlich						
GR			30	FTA	2.304,81	2.488,46	3.661,77
HU *			30	FTA	1.998,85	2.098,79	2.206,75
FR			30	FTA	2.303,45		2.550,84
NL			30	FTA	2.370,55		2.424,76
D	Herceptin 150mg	1289787	1	TSS		657,52	815,57
PT	KH						
ES	KH		1	TSS	596,52		668,13
GB *	KH		1	TSS	455,55		455,55
AT			1	TSS		720,52	
BE	KH		1	TSS			
IT	KH		1	TSS			1.004,08
GR			1	TSS		695,20	1.022,99
HU *			1	TSS	520,50	546,52	576,87
FR	KH		1	TSS			
NL			1	TSS			673,06

AEK = Apothekeneinkaufspreis, ohne MwSt.

AVP = Apothekenverkaufspreis incl. MwSt.

HAP = Herstellerabgabepreis, ohne MwSt.

KH = Krankenhausware

* Preise wurden in € umgerechnet, Kurse vom 11.03.09

Quelle: Kohlpharma, 2009.

Allerdings werden Arzneimittel dann von diesen Regelungen ausgenommen, wenn Therapiealternativen fehlen, wenn es also um die sogenannten Solisten geht. In dem entsprechenden § 31(2 a) heißt es: „Für Arzneimittel, die nicht in eine Festbetragsgruppe nach § 35 einzubeziehen sind, setzt der Spitzenverband Bund der Krankenkassen einen Höchstbetrag fest, bis zu dem die Krankenkassen die Kosten tragen.“

¹ Preise für Glivec in Deutschland sind ausgehend vom Herstellerabgabepreis der 90er Packung zum Zwecke der Vergleichbarkeit auf eine „artifizielle“ 30er Packung heruntergerechnet.

Den pharmazeutischen Unternehmen ist vor der Entscheidung Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Der Höchstbetrag ist auf Grund einer Bewertung nach § 35 b Abs. 1 Satz 3 festzusetzen.² Dabei sind die Entwicklungskosten angemessen zu berücksichtigen. Abweichend von Satz 3 kann der Höchstbetrag auch im Einvernehmen mit dem pharmazeutischen Unternehmer festgelegt werden. § 31 Abs. 2 Satz 1 gilt entsprechend.³ Arzneimittel, deren Kosteneffektivität erwiesen ist oder für die eine Kosten-Nutzen-Bewertung nur im Vergleich zur Nichtbehandlung erstellt werden kann, weil eine zweckmäßige Therapiealternative fehlt, sind von der Festsetzung eines Höchstbetrages auszunehmen. Eine solche Bewertung kann als Grundlage für die Festsetzung eines Höchstbetrages erst erstellt werden, wenn hinreichende Erkenntnisse über die Wirksamkeit des Arzneimittels nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin vorliegen können.“

Diese Regelung macht deutlich, warum es bei den Solisten, die für eine onkologische Behandlung angeboten werden, so schwer sein wird, einen Höchstbetrag festzulegen:

- Es fehlen oftmals einschlägige Vergleiche zur Erstellung einer Kosten-Nutzen-Bewertung (z.B. Imatinib vs. allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation bei chronisch myeloischer Leukämie)
- Es fehlen oftmals hinreichende Erkenntnisse über die therapeutische Wirksamkeit (“effectiveness“) nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin

Wenn aber keine Höchstbeträge festgelegt werden können, sind zur Ausgabenentlastung der gesetzlichen Krankenkassen entweder Rabattverhandlungen nach den §§ 130 bzw. 130 a möglich, aber nicht zwingend, und warum sollte ein Hersteller bei einem Angebotsmonopol den von ihm selbst gesetzten Preis durch Rabattverträge unterschreiten. Bei Solisten kann auch ein Festbetrag nach § 35a SGB V festgesetzt werden, wenn der Patentschutz abgelaufen ist und Generika angeboten werden. Bei Mitteln mit pharmakologisch oder therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen ist die Zusammenfassung in einer „Jumbo-Gruppe“ möglich.

Es muss daher dringend eine andere wirksame Lösung zur Festsetzung eines Höchstbetrags gefunden werden, der auch bei Solisten angewendet werden kann, zumal sich

² Dort heißt es unter der Überschrift *Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln*: „Die Bewertung erfolgt durch Vergleich mit anderen Arzneimitteln und Behandlungsformen unter Berücksichtigung des therapeutischen Zusatznutzens für die Patienten im Verhältnis zu den Kosten.“

³ Dort heißt es: „Für ein Arznei- oder Verbandmittel, für das ein Festbetrag nach § 35 oder § 35 a festgesetzt ist, tragen die Krankenkassen die Kosten bis zur Höhe dieses Betrages, für andere Arznei- oder Verbandmittel die vollen Kosten, jeweils abzüglich der vom Versicherten zu leistenden Zuzahlung und der Abschläge nach den §§ 130, 130 a [Rabattverträge] und dem Gesetz zur Einführung von Abschlägen der pharmazeutischen Großhändler.“

die derzeitigen Forschungsaktivitäten pharmazeutischer Hersteller darauf konzentrieren, „Spezialpräparate“ (z.B. Biopharmazeutika, Tyrosinkinasehemmer usw.) in den Markt zu bringen, da diese Mittel einerseits eine Erweiterung der bisherigen therapeutischen Möglichkeiten anbieten sollen und damit einen kalkulierbaren Absatz versprechen und weil nach wie vor der Preis für solche Solisten („Spezialpräparate“ ohne direkt vergleichbare Mittel) von den Herstellern selber bestimmbar ist.

Die Umsatzstatistiken des Jahres 2008 für Arzneimittel bestätigen diese Analyse – führend sind vor allem Arzneimittel, die den „Spezialpräparaten“ zuzuordnen sind.

Tabelle 8: Die umsatzstärksten Arzneimittel in Deutschland 2008 (ohne Diabetes-Teststreifen)

Rang	Arzneimittel (Hersteller)	Industrieumsatz in Mio. € +/- % gegenüber 2007	Anwendungsgebiet
1	Humira (Abbott)	223 Mio. (rp) + 43,4	Rheumatoide Arthritis
2	Enbrel (Wyeth)	204 Mio. (rp) + 21,3	Rheumatoide Arthritis
3	Glivec (Novartis)	193 Mio. (rp) + 5,2	Krebsarzneimittel
4	Symbicort (AstraZeneca)	190 Mio. (rp) + 10,6	Bei Asthma
5	Gardasil (Pasteur, Sanofi, MSD)	183 Mio. (rp) - 23,0	HPV-Impfstoff
6	Pantozol (Nycomed)	179 Mio. (rp.) + 11,6	z.B. Magen-Darm-Geschwüre
7	Rebif (Merck/Serono)	179 Mio. (rp) + 6,1	z.B. Multiple Sklerose
8	Spiriva (Boehringer-Ingelh.)	174 Mio. (rp) + 6,4	COPD
9	Viani (GlaxoSmithKline)	166 Mio. (rp.) + 7,0	Asthma
10	Betaferon (Bayer/Schering)	161 Mio. (rp) + 13,9	Multiple Sklerose
11	Inegy (MSD)	150 Mio. (rp) + 13,1	Zu hohe Cholesterinspiegel
12	Seroquel (AstraZeneca)	144 Mio. (rp) + 22,0	Atypisches. Neuroleptikum
13	Copaxone (sanofi-aventis)	141 Mio. (rp) + 17,8	v.a. Multiple Sklerose
14	Avonex	136 Mio. (rp) + 43,5	z.B. Multiple Sklerose
15	Lyrica (Pfizer)	127 Mio. (rp) + 15,7	Antiepileptikum, Neuropathien
16	Lantus (sanofi-aventis)	123 Mio. (rp) + 7,3	Analoginsulin
17	Omeprazol (Hexal)	117 Mio. (rp) + 49,5	Magenmittel (PPI)
18	Sifrol (Boehringer-Ingelh.)	115 Mio. (rp) + 24,3	Parkinson
19	Trevilor (Wyeth)	109 Mio. (rp) - 1,6	Antidepressivum
20	Nexium (AstraZeneca)	106 Mio. (rp) - 32,7	z.B. Magen-Darm-Geschwüre
Gesamtumsatz Pharmaindustrie 2007		24,1 Mrd. Euro (+ 4,3%)	

SM = Ohne Rezept; rp = rezeptpflichtig; BTM = nur auf Betäubungsmittel-Rezept, Quelle: IMS 2008.

Nach Zahlen von IMS Insight Health betragen die Bruttoausgaben des abgebildeten Onkologiemarktes (gesamter L01- und L02-Markt, sowie die Substanzen Lenalidomid und Thalidomid aus dem L04-Markt) 1.829.361.117 Euro Umsatz nach Apothekenverkaufspreis bei 3.456.241 Verordnungen.

Die folgenden Ausführungen versuchen auszuloten, welche Möglichkeiten schon heute mit den bestehenden rechtlichen oder organisatorischen Gegebenheiten bestehen, die Effizienz in der onkologischen Arzneimittel-Therapie sicherzustellen oder auch zu erhöhen. Es sollen Vorschläge unterbreitet werden, wie zukünftig eine effiziente Arzneimittelversorgung der Patienten in unserem Gesundheitssystem in der Onkologie vor allem im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sichergestellt werden könnte und welche Rahmenbedingungen für eine angemessene patientenorientierte Versorgung geschaffen werden könnten.

I.1.5. Biosimilars: Ein besonderes Problem

Seit einigen Jahren ermöglichen biotechnologische Herstellungsprozesse die Produktion von komplexen Arzneimittelmolekülen, die eine Protein- bzw. Glykoproteinstruktur besitzen. Das Molekulargewicht dieser Moleküle ist mehrere Größenordnungen höher als das konventioneller kleiner Arzneimittelmoleküle. Der Produktionsprozess basiert auf DNA-Technologie und Hybridomtechniken. Daher können Änderungen des Herstellungsprozesses, z.B. produzierende Zelllinie, Kulturmedium oder Kulturbedingungen zu Arzneimittelmolekülen führen, die Änderungen in der Tertiärstruktur, in den Isoformen, in den Nukleinsäurevarianten und auch in der Glykosylierung aufweisen. Arzneimittel, die in einem derartigen Produktionsprozess hergestellt werden, nennt man, wenn sie einem bereits zugelassenen Arzneimittel (Referenzarzneimittel) ähnlich sind, Biosimilars oder biosimilare Arzneimittel. Aufgrund des Zusammenhangs zwischen dem Herstellungsprozess, der bei jedem Hersteller eines biosimilaren Arzneimittels unterschiedlich ist, und den strukturellen Eigenschaften des aktiven Wirkstoffs können derartige Arzneimittel nicht identisch sein. Hier besteht ein Unterschied zu Generika, deren arzneilich wirksamer Bestandteil identisch ist. Aufgrund dieser Unterschiede zwischen Generika und biosimilaren Produkten wird für die Zulassung von Nachfolgeprodukten von biotechnologisch produzierten Arzneimitteln mit ausgelaufenem Patent die Vorlage von Ergebnissen nicht nur der Prüfung und Kontrolle der pharmazeutischen Qualität sowie die Sicherung des Herstellungsprozesses, sondern auch die Ergebnisse von pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Untersuchungen sowie Studien im Vergleich zu dem Referenzarzneimittel gefordert. Für eine Zulassung ist es erforderlich, die Ähnlichkeit („Biosimilarity“) eines Arzneimittels mit einem Referenzprodukt, das bereits zugelassen

ist, nachzuweisen. Der Nachweis der Bioäquivalenz ist nicht ausreichend. Für eine Zulassung müssen die durch die EMA definierten Anforderungen für den Beleg der pharmazeutischen Qualität des Arzneimittels, für die präklinische Sicherheit, die pharmakologische Wirkung sowie die klinische Wirksamkeit und Sicherheit erfüllt werden, wobei die Anforderungen für den Nachweis der klinischen Wirksamkeit für die verschiedenen Biosimilars unterschiedlich hoch sind. Hinsichtlich der klinischen Sicherheit und Pharmakovigilanz werden Daten von einer ausreichenden Anzahl von Patienten gefordert, um das Profil der unerwünschten Arzneimittelwirkungen des Biosimilars und des Referenzarzneimittels beschreiben zu können. Da Daten aus Studien vor der Zulassung nicht ausreichend sind, um alle sicherheitsrelevanten Unterschiede zwischen Biosimilar und Referenzarzneimittel zu identifizieren, sind Sicherheitsstudien nach der Zulassung obligatorisch. Der Pharmakovigilanzplan (Risk-Management-Plan) muss vor der Zulassung genehmigt und implementiert sein, um mit dem Monitoring direkt bei Zulassung beginnen zu können.

Die gegenwärtigen Leitlinien der EMA decken primär die Entwicklung von biosimilaren Produkten ab, die therapeutisch eingesetzten Referenzarzneimitteln, gut charakterisierten rekombinanten Proteinen, eingeschlossen monoklonale Antikörper, ähnlich sind. Als Biosimilars sind in Deutschland derzeit (Stand: 15. Februar 2010) 9 verschiedene, biotechnologisch hergestellte Varianten der Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe, des Wachstumshormons (Somatropin) sowie des Filgrastims (Granulozyten-Kolonien-stimulierender Faktor, G-CSF) verfügbar, die europaweit zentral zugelassen wurden. Fragen der Substitution (Austausch von Arzneimitteln mit nachweislich gleicher Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit) in öffentlichen oder Krankenhausapotheken bzw. der Auswechselbarkeit („interchangeability“) der jeweiligen Präparate werden auf nationaler Ebene noch kontrovers diskutiert und sind für die unten erwähnten Einsparmöglichkeiten durch Biosimilars von Bedeutung. Aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ; 2008) sind aufgrund der behördlichen Anforderungen (EMA) bei der Zulassung die für den therapeutischen Einsatz von Biosimilars für notwendig gehaltenen Nachweise für die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorhanden. Daher können biosimilare Arzneimittel bei Beginn einer Behandlung ebenso eingesetzt werden wie ein Originalpräparat. Wird ein Patient bereits mit einem biotechnologisch hergestellten Arzneimittel behandelt und soll z. B. aus Kostengründen von dem Originalprodukt auf ein Biosimilar umgestellt werden, sind ggf. andere Dosen, andere Dosierintervalle und unter Umständen auch andere Darreichungswege sowie die zugelassenen Anwendungsgebiete zu beachten. Der Patient muss unbedingt in der ersten Zeit nach Umstellung engmaschig wie bei einer Neueinstellung überwacht werden. Hinsichtlich der Sicherheit der

Anwendung befindet man sich in einer vergleichbaren Situation wie mit einem neu zugelassenen Arzneimittel der gleichen Wirkstoffklasse, bei dem das Spektrum der wesentlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen bekannt ist.

Die oben beschriebenen umfangreichen Anforderungen der EMA an präklinische und klinische Studien bei der Zulassung der Biosimilars erfordern von den Herstellern deutlich höhere Investitionen als von den Generika-Herstellern. Die Kosten für Forschung und Entwicklung liegen zwischen € 80 Mio. bis € 120 Mio. pro Biosimilar und somit 10-fach höher als die Kosten für klassische Generika. Bei traditionellen Arzneimitteln und Generika fallen die Preise nach Ende der Patentlaufzeit auf das Niveau der Generikapreise bzw. auf die Festbeträge. Demgegenüber werden mit Biosimilars vermutlich nur 15-30% der Arzneimittelkosten für Biopharmazeutika eingespart. Eine Analyse des IGES aus dem Jahr 2008 geht für das Jahr 2020 davon aus, dass neben den derzeit auf dem Markt befindlichen Biopharmazeutika mehr als 20 Biosimilars verfügbar sein werden. Relevant für die Onkologie werden neben Biosimilars für Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe und G-CSF auch Biosimilars von monoklonalen Antikörpern (z.B. Trastuzumab, Rituximab) sein, deren Patente in den kommenden Jahren ablaufen (2012 bzw. 2013). Laut Auswertungen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Abteilung Arzneimittel) lag im Jahr 2009 bei einem Gesamtumsatz von 136,2 Mio. € für Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe der Verordnungsanteil der Biosimilars bereits bei mehr als 40% (Datenbasis: Insight Health). Dadurch konnten etwa 18,3 Mio. € Einsparungen erzielt werden. Basierend auf den Erfahrungen des deutschen Marktes für Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe geht die Analyse des IGES (2008) davon aus, dass der Biosimilar-Preis etwa 33% unter dem des Originalpräparates liegt und der Preis des Originalprodukts als Folge um 15,7% sinkt. Für die GKV bedeutet somit die Einführung eines Biosimilars in den Markt und die Preissenkung beim Originalprodukt eine Reduktion der Arzneimittelausgaben von 17,3% p.a. Die aus der Einführung von Biosimilars resultierende Reduktion der Ausgaben im GKV-Arzneimittelmarkt bis 2020 wird auf insgesamt mehr als 8 Mrd. Euro geschätzt (IGES, 2008). Ab 2012, wenn vermehrt Biosimilars auf den Markt drängen, können die Ausgaben der GKV um mehr als 1 Mrd. Euro pro Jahr gesenkt werden. Einsparungen durch Biosimilars sind deshalb zu erwarten, werden sich aber erst in ungefähr zehn Jahren voll ausschöpfen lassen.

I.2. Klinische Studien und neue medizinische Entwicklungen in der onkologischen Arzneimitteltherapie

I.2.1. Endpunkte in klinischen Studien

Der Nutzen einer medikamentösen Therapie onkologischer Patienten besteht im Idealfall in der Heilung und bei palliativen Therapien in einer Verlängerung der Überlebenszeit oder einer Verbesserung der Lebensqualität bzw. krankheitsbedingter Symptome (EMEA, CHMP: Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, 2005). Bei den Endpunkten, die einen entsprechenden Nutzen anzeigen und in klinischen Studien verwendet werden, unterscheidet man zwischen primären und sekundären Endpunkten bzw. zwischen sogenannten harten, patientenrelevanten Endpunkten und Surrogatparametern (weichen Endpunkten) (Anonym, Rev Prescrire 2009). Als harter und besonders aussagekräftiger Endpunkt in klinischen Studien zur Wirksamkeit medikamentöser Therapien in der Onkologie gilt die Überlebensdauer, da dieser Endpunkt den Patientennutzen eindeutig abbildet. Als Surrogatparameter und somit weiche Endpunkte werden in klinischen Studien häufig progressionsfreies oder krankheitsfreies Überleben, früher häufig auch das Ansprechen auf die medikamentöse Therapie (Ansprechrates, „Response Rate“), untersucht. Vor- und Nachteile dieser Endpunkte werden im Folgenden dargestellt. In bestimmten klinischen Situationen, z.B. der palliativen Therapie fortgeschrittener, bereits medikamentös vorbehandelter Krebserkrankungen, sind die Endpunkte Lebensqualität, Symptomkontrolle und Toxizität der medikamentösen Therapie mitunter aussagekräftiger als der Endpunkt Überleben (Joly 2007). Leider werden häufig die das Überleben analysierenden Endpunkte in der Onkologie nicht einheitlich definiert und Ergebnisse klinischer Studien deshalb falsch interpretiert (Mathoulin-Pelissier 2008; Saad 2009).

Überlebensdauer („Survival“)

Die Aussagekraft des Endpunktes Überlebensdauer ist unbestritten und definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung im Rahmen einer klinischen Studie und Tod. Die Ursache des Todes ist dabei nicht relevant. Die Überlebenszeit sollte in der Intention-To-Treat (ITT) Population gemessen werden. Um eine statistisch signifikante Überlegenheit einer medikamentösen Therapie im Rahmen randomisierter kontrollierter Studien (RCT) zu zeigen, müssen in der Regel eine große Anzahl von Patienten über einen langen Zeitraum untersucht werden. Dabei gibt es zwei wesentliche Fehlerquellen (Bias). Bei klinischen Studien, die über einen langen Zeitraum laufen, besteht die Gefahr, dass Patienten während der Nachbeobachtung verloren gehen („lost to follow up“) und/oder in

dem Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod bei Fortschreiten der Tumorerkrankung weitere medikamentöse Therapien erhalten, die den Endpunkt Überlebensdauer beeinflussen können.

Progressionsfreies Überleben („Progression-Free Survival“ PFS), Krankheitsfreies Überleben („Disease-Free Survival“ DFS)

PFS ist ein kombinierter Endpunkt und definiert als der Zeitraum zwischen Randomisierung und objektiv ermitteltem Fortschreiten (Progression) der Tumorerkrankung **oder** Tod des Patienten. Das PFS wird häufig bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren als Endpunkt in klinischen Studien untersucht. DFS ist ebenfalls ein kombinierter Endpunkt und definiert als der Zeitraum zwischen Randomisierung und Wiederauftreten (Rezidiv) der Tumorerkrankung **oder** Tod des Patienten. Das DFS wird insbesondere bei hämatologischen Neoplasien bzw. in der adjuvanten Therapie solider Tumore als Endpunkt gewählt. Beide Endpunkte haben den Vorteil, dass die Anzahl der Patienten, die in eine klinische Studie eingeschlossen werden muss, geringer bzw. die Dauer der Nachbeobachtung kürzer ist und diese Endpunkte nicht durch nachfolgende medikamentöse Therapien beeinflusst werden. Wesentlicher Nachteil des Endpunktes PFS ist, dass die Progression von Tumorerkrankungen, insbesondere solider Tumore, mitunter schwer zu bestimmen ist, da eine standardisierte Definition der „Tumorprogression“ fehlt. Die Progression von soliden Tumoren wird meistens anhand der „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (RECIST) gemessen, die auf Untersuchungen mittels Computertomographie basieren. Bei der Untersuchung der Progression anhand computertomographischer Bilder kommt es, insbesondere bei nicht verblindeter Auswertung, in 15 bis 40% der Fälle zu unterschiedlichen Interpretationen der Befunde durch die beteiligten Prüfarzte (Jaffe 2006). Deshalb wird gefordert, aber im Rahmen klinischer onkologischer Studien nicht immer realisiert, dass externe Experten, die an der Studie nicht beteiligt sind, die radiologischen Befunde ohne Kenntnis des Therapiearmes, in dem der Patient behandelt wurde, auswerten. Das PFS ist darüber hinaus häufig ein wenig präziser Endpunkt, da der Zeitpunkt der festgestellten Progression wesentlich vom Intervall der radiologischen Verlaufsuntersuchungen bestimmt wird. Deshalb muss die klinische Bedeutung einer Verlängerung des PFS um 2 Monate, z.B. durch einen neuen onkologischen Wirkstoff, in Frage gestellt werden, wenn im Studienprotokoll als Intervall der computertomographischen Kontrolluntersuchungen 3 Monate festgelegt wurde. Ein Unterschied in der Zeit bis zur Progression zwischen den Therapiearmen klinischer Studien sollte daher immer in Relation zum Kontrollintervall interpretiert werden. Die 2008 publizierten Richtlinien und methodischen Empfehlungen der EMA zur Verwendung des PFS in confirmatorischen onkologischen Zulassungsstudien müssen grundsätzlich

beachtet werden (EMA, CHMP: Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (CHMP/EWP/205/95 REV. 3). Methodological considerations for using progression-free survival (PFS) as primary endpoint in confirmatory trials for registration. Doc. Ref. EMA/CHMP/EWP/27994/2008).

Korrelation zwischen PFS/DFS und Überleben

Inwieweit Ergebnisse klinischer Studien zum PFS und DFS Rückschlüsse auf das Gesamtüberleben zulassen, ist trotz Vorliegen verschiedener, meistens auf der Auswertung der Literatur basierender Untersuchungen nicht abschließend zu beurteilen (Anonym, Rev Prescire 2009; Buyse 2009). Zwei Bedingungen müssen erfüllt sein, damit weiche Endpunkte wie PFS oder DFS als Surrogatparameter für den harten Endpunkt Überlebensdauer in der Onkologie akzeptiert werden können. Erstens muss eine eindeutige Korrelation zwischen Surrogatparameter und Überlebensdauer bestehen und zweitens muss sich die Wirksamkeit einer medikamentösen Tumorthherapie sowohl in einer Verlängerung des PFS als auch des Gesamtüberlebens widerspiegeln (Buyse 2008). Auswertungen von 18 Phase-III-RCTs zur adjuvanten Behandlung von Kolonkarzinomen und 39 RCTs zur Erstlinien-Behandlung metastasierter kolorektaler Karzinome haben einen eindeutigen Zusammenhang zwischen DFS in der adjuvanten Situation bzw. PFS im metastasierten Stadium und Gesamtüberleben gezeigt (Sargent et al. 2005, Tang et al. 2007). Dabei ist jedoch zu beachten, dass sich eine marginal signifikante Verlängerung des DFS in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms nicht unbedingt auf eine signifikante Verlängerung des Überlebens auswirkt (Sargent 2005) und der anhand der Surrogatparameter wie PFS oder DFS ablesbare Nutzen einer medikamentösen Behandlung häufig größer ist als die zu einem späteren Zeitpunkt ermittelte Verlängerung des Gesamtüberlebens. Nach Berechnungen auf Grundlage von insgesamt 20 RCTs muss das Risiko eines Rezidivs (DFS) in der adjuvanten Situation um mindestens 7% und das Risiko der Progression (PFS) um mindestens 14% gesenkt werden, um eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens zu beobachten (Buyse et al. 2008).

Bei Patienten mit gynäkologischen Tumoren (Ovarialkarzinom, Mammakarzinom) fanden sich widersprüchliche Ergebnisse zur Korrelation zwischen Surrogatparametern und Überlebenszeit. Während bei Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, zumindest in einer Untersuchung, eine Korrelation zwischen PFS und Gesamtüberleben beobachtet wurde (Anonym, Rev Prescire 2009), ergab eine Metaanalyse der in klinischen Studien zur medikamentösen Behandlung von Patientinnen mit metastasierten Mammakarzinomen häufig verwendeten Surrogatparameter PFS und Zeit bis zur Tumorprogression („time

to tumor progression“, TTP) (Saad 2009) keine Korrelation zwischen diesen weichen Endpunkten und Gesamtüberleben (Burzykowski 2008). Klinische Studien, in denen die adjuvante Therapie des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms in der Postmenopause mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern verglichen wurden, ergaben bei einer Nachbeobachtung von bis zu 8 Jahren signifikante Unterschiede im DFS zugunsten der Aromatasehemmer, nicht jedoch im Gesamtüberleben (Coates 2007, Forbes 2008). Aussagekräftige Untersuchungen zur Korrelation zwischen PFS/DFS und Überleben bei anderen Tumorentitäten liegen nicht vor.

Lebensqualität/Symptomkontrolle

In den letzten zehn Jahren hat die Bedeutung von Endpunkten wie Lebensqualität und Symptomkontrolle, insbesondere bei fortgeschrittenen soliden Tumoren, verstärkte Aufmerksamkeit gefunden (Bottomley 2003, Joly 2007). Die zunehmende Beachtung dieser Endpunkte resultiert aus der Einsicht, dass onkologische Therapien mit palliativer Zielsetzung, insbesondere zur Behandlung metastasierter Tumorerkrankungen, häufig nicht das Leben verlängern und deshalb für Patienten relevante Therapieziele wie bessere Lebensqualität bzw. Symptomkontrolle sehr wichtig sind. Sowohl von der Food and Drug Administration (FDA) als auch der EMA werden deshalb heute Bestimmung der Lebensqualität und Symptomkontrolle als Endpunkte im Rahmen von Zulassungsstudien für neue Wirkstoffe in der Onkologie akzeptiert (Joly 2007; EMA Appendix 2 to the Guideline on the evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man (CPMP/EWP/205/95 Rev. 3) on Confirmatory studies in Haematological Malignancies). Wie anhand der Auswertung von 112 RCTs bei überwiegend soliden Tumoren gezeigt werden konnte, sind die aktuellen methodischen Standards zur Analyse der Lebensqualität oder Symptomkontrolle in klinischen Studien trotz erkennbarer Fortschritte in den letzten Jahren jedoch noch unbefriedigend (Joly 2007) und bedürfen dringend der Verbesserung. Lebensqualität ist ein subjektives, multidimensionales Konzept, das psychologische, soziale und physische Perspektiven berücksichtigt. Die Symptomkontrolle berücksichtigt die Verschlechterung einer oder mehrerer Symptome während der Therapie. Der Nachweis einer Verbesserung der Lebensqualität innerhalb einer Studie kann erschwert sein, da oft bei Beginn einer kurativen oder auch palliativen Therapie die Lebensqualität auf Grund der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) rapide abnimmt und später erst wieder zunimmt. Sie hängt maßgeblich von der Bereitschaft der Patienten ab, Angaben zu ihrer Lebensqualität zu machen, die im Verlauf der Therapie variieren kann. Ein zusätzliches Problem sind die Compliance im zeitlichen Verlauf und die Validität in nicht-verblindeten Studien (Joly et al. 2007).

Cross-Over Design

Wenn zwei medikamentöse Vergleichstherapien (A, B) in klinischen Studien gegeneinander getestet werden, schreibt das Studienprotokoll oft vor, dass bei Verschlechterung des Krankheitszustandes bei Gabe von A, das Arzneimittel durch B ersetzt wird und umgekehrt. In klinischen Prüfungen werden deshalb oft nicht Effekte von Arzneimitteln gegeneinander getestet, sondern Effekte von sequentiell verabreichten Arzneimitteln. Wenn es zu einem Wechsel der Patienten in den experimentellen Arm kommt, kann dieses Einfluss auf die Aussagekraft der Therapieergebnisse dieses Arms haben (Wasem 2008).

I.2.2. Anforderungen an die Zulassungsstudien in der Onkologie

Arzneimittel müssen, um in den Markt zu gelangen, die durch § 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG) festgelegten Kriterien (pharmazeutische) Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erfüllen. Dies umfasst entsprechend Art. 1 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel, umgesetzt in § 4 Abs. 27 und 28 des AMG, eine Bewertung der positiven therapeutischen Wirkungen des Arzneimittels („benefit“) im Verhältnis zu dem Risiko und wird im AMG als Nutzen-Risiko-Verhältnis bezeichnet (siehe Anhang).

Der im AMG verwendete Nutzenbegriff muss von dem im Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) in § 35b definierten Patienten-Nutzen abgegrenzt werden (siehe Kap. IV, S. 99 und Anhang). Unter sozialrechtlichen Gesichtspunkten setzt die Nutzenbewertung immer eine Abwägung zwischen positiven („effectiveness“) und negativen (Risiken) Effekten unter Alltagsbedingungen im Hinblick auf die Indikation voraus und erfolgt vergleichend gegen den geltenden Standard einer guten Behandlung (Francke, 2006).

Die Nutzen-Risiko-Abwägung („benefit-risk assessment“) wird seitens der nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden auf Grundlage der vom Hersteller eingereichten Ergebnisse klinischer Studien vorgenommen. Im Rahmen der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und Rates vom 3. März 2004 wurde in Abs. 7 beschlossen, dass „ein zwingendes zentralisiertes Verfahren für die Genehmigung von technologisch hochwertigen Arzneimitteln, insbesondere aus der Biotechnologie, eingerichtet werden muss, damit das hohe Niveau der wissenschaftlichen Beurteilung dieser Arzneimittel in der EU aufrechterhalten wird ... “ Darüber hinaus wurde in Abs. 8 dieser Verordnung beschlossen, dass „zur Harmonisierung des Binnenmarktes für neue

Arzneimittel dieses Verfahren auch für Arzneimittel für seltene Leiden und alle Humanarzneimittel vorgeschrieben werden sollte, die einen völlig neuen Wirkstoff enthalten, ... , und dessen therapeutische Indikation die Behandlung des erworbenen Immundefizienz-Syndroms, von Krebs oder von neurodegenerativen Erkrankungen oder Diabetes ist.“ Dies bedeutet, dass seit Ende 2005 alle Biopharmazeutika (z.B. monoklonale Antikörper), die im Rahmen „zielgerichteter“ medikamentöser Therapien zunehmend häufig in der Onkologie eingesetzt werden (Aggarwal 2010), und alle neuen Wirkstoffe zur medikamentösen Behandlung von Tumorerkrankungen ausschließlich durch das zentralisierte Verfahren, das von der EMA koordiniert wird, zugelassen werden. Die arzneimittelrechtliche Nutzen-Risiko-Bewertung („benefit-risk assessment“) erfolgt auf der Grundlage von (tier)experimentellen präklinischen Untersuchungen und klinischen Prüfungen zur Wirksamkeit und Sicherheit in den klinischen Anwendungsgebieten. Für eine positive Zulassungsentscheidung muss ein positives oder gegenüber etablierten Therapien – sofern für das Anwendungsgebiet vorhanden – zumindest vergleichbares (Non-Inferiority) Nutzen-Risiko-Verhältnis belegt werden. Die konkreten Anforderungen an den Nachweis der Wirksamkeit und des Risikos für onkologische Arzneimittel hat die EMA in einer 2006 in Kraft getretenen „Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man“ (CHMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.) und zwei Anhängen festgelegt („Appendix 1: Methodological considerations for using progression free-survival as primary endpoint in confirmatory trials for registration“; „Appendix 2 to the Guideline on the evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man on Confirmatory studies in Haematological Malignancies“). In Bezug auf die für die Zulassungsentscheidung relevanten konfirmatorischen Phase III-Studien (EMA 2005) heißt es in der Guideline von 2005: „As the aim of these studies should be to provide a basis for evidence-based clinical practice, any exclusion criteria, e.g. related to age, performance status, impaired organ function, or tumor localisation has to be well justified from the perspective of patients in the study and patients to be treated in clinical practice. Therefore investigators should be encouraged to include patients representative of those likely to be treated with the experimental compound in clinical practice. Restrictions as regards, e.g. performance status should be reflected in the SPC.“

Diese Empfehlungen wurden im Appendix 2 zu der zuvor genannten Guideline, der am 1. September 2010 in Kraft trat, wie folgt geändert: „Thus confirmatory trials should be designed with the aim to establish the benefit-risk profile of the experimental medicinal product, including supportive measures, in a well-characterised target population of relevance for clinical practice. These studies are randomised, reference-controlled in nature and the target population, as well as the reference regimen (may be BSC, best

supportive care), are normally defined by disease, stage and prior lines of therapy” (EMA 2010a). Gleichzeitig wurde unter “General Principles” dieses Appendix betont, dass “While it is generally acknowledged that the aim of drug development within this field is to improve cure rate, survival, quality of life/symptom control, or to reduce toxicity without loss in efficacy, restraints on the conduct of clinical trials may make it hard or impossible to demonstrate relevant effects on some of these endpoints. For instance, use of active next-line therapies must be accepted and this may affect the possibility of detecting differences in OS as well as symptoms related to disease progression.” Ein wesentlicher Aspekt dieser Änderung bzw. Konkretisierung ist die Betonung der Notwendigkeit von RCTs, die auch supportive Therapiemaßnahmen zur Vermeidung von Toxizität neuer Wirkstoffe einschließen sollten und in denen nach Möglichkeit Patientenpopulationen untersucht werden, die repräsentativ sind für die nach Marktzulassung mit dem neuen Wirkstoff behandelten Patienten. Die konsequente Umsetzung dieser Empfehlungen würde den derzeit in Zulassungsstudien noch häufig praktizierten Ausschluss von z.B. älteren Patienten oder Patienten mit Komorbiditäten einschränken und die externe Validität der Studienergebnisse, d.h. die Übertragbarkeit auf die Behandlung von Tumorpatienten unter Alltagsbedingungen, verbessern (Ludwig 2009). Gleichzeitig wird im Appendix 2 auf die Schwierigkeiten hingewiesen, im Rahmen der Zulassungsstudien signifikante Effekte auf die oben dargestellten relevanten Endpunkte im Überleben nachzuweisen.

Die EMA befindet sich bei Zulassungsentscheidungen häufig in dem Dilemma, einerseits den raschen Marktzugang neuer Wirkstoffe in der Onkologie nicht unnötig zu verzögern, andererseits eine gründliche Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses anhand vorliegender Studiendaten vorzunehmen (Eichler 2008). Angesichts fehlender Therapiealternativen (z.B. bei fortgeschrittenen und medikamentös vorbehandelten Tumorerkrankungen) oder wenig wirksamer Therapiestrategien (z.B. Zytokine zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms) ist die EMA häufig gezwungen, neuen onkologischen Wirkstoffe trotz bestehender Unsicherheit bzw. Erkenntnislücken hinsichtlich Wirksamkeit und Risiken, auch im Vergleich zu etablierten Therapien, eine Zulassung zu erteilen (Eichler 2008, 2010a). Die von der EMA deshalb für lebensbedrohliche Krankheiten eingeführten Zulassungsoptionen „bedingte Zulassung“ („conditional approval“), „Zulassung in Ausnahmefällen“ und „beschleunigtes Zulassungsverfahren“ („accelerated approval“) sollen ebenso wie die 2000 in der EU eingeführte „orphan drug legislation“ die rasche Verfügbarkeit neuer Wirkstoffe in der Onkologie garantieren und Versorgungslücken („unmet medical needs“) schließen. Diese Optionen setzen aber voraus, dass nach erfolgter Zulassung eine rasche Initiierung weiterer klinischer Studien

durch den pharmazeutischen Hersteller zur Beantwortung offener Fragen (z.B. zur Wirksamkeit, Sicherheit, optimaler Dosierung und Therapiesequenz) erfolgt, damit von der EMA regelmäßig, z.B. im Rahmen jährlicher Beurteilungen, eine erneute Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses vorgenommen werden kann. Grundsätzlich wird bei einer bedingten Zulassung davon ausgegangen, dass zu einem späteren Zeitpunkt die vollständigen Daten zur Beurteilung der Wirksamkeit und des Risikos vorliegen und dass der Vorteil für die Patienten durch die sofortige Verfügbarkeit des Arzneimittels größer ist als die Gefahr durch fehlende zusätzliche Daten. Dass die Vorlage weiterer Ergebnisse nach Erteilung der Zulassung nicht immer zeitgerecht oder überhaupt nicht erfolgt, konnte in einer Studie aus den USA von Avorn (2007) gezeigt werden. Die Sanktionsmöglichkeiten der Zulassungsbehörden sind dabei zwar beschränkt, müssen aber unbedingt genutzt werden, um die konsequente Umsetzung der Regelung zu garantieren und Tumorkranken vor nicht ausreichend wirksamen oder risikoträchtigen Wirkstoffen zu schützen. Die Europäische Union hat ein Bußgeld für die Fälle eingeführt, in denen Unternehmen die Studien nicht einreichen oder in denen das Studiendesign bzw. die Durchführung Mängel aufweist (Eichler et al. 2008). In Fällen, in denen Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit aus Gründen, die weiter unten dargelegt werden, nie vollständig vorliegen werden können, kann eine Zulassung unter bestimmten Auflagen erlaubt werden (Verordnung (EG) Nr. 507/2006).

I.2.3. Merkmale und Defizite von Zulassungsstudien in der Onkologie

Zahlreiche industrieunabhängige Analysen – u.a. von Experten, die mehrere Jahre für die EMA tätig waren – haben verdeutlicht, dass die Datenlage bzw. die beste verfügbare Evidenz zum Zeitpunkt der Zulassung für neue Wirkstoffe in der Onkologie häufig unbefriedigend ist. Diese Analysen bezogen sich überwiegend auf Auswertungen der Europäischen Bewertungsberichte (European Public Assessment Reports, EPAR) zu neuen Wirkstoffen in der Onkologie, die zwischen 1995 und 2006 zugelassen wurden, also noch vor Inkrafttreten der o.g. Regelungen.

Die vor Zulassung durchgeführten klinischen Studien der Phase II bzw. III, in denen die Wirksamkeit unter definierten Studienbedingungen geprüft wird („efficacy“), sind für den Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit neuer Arzneimittel unter Alltagsbedingungen („effectiveness“) eher wenig aussagekräftig. Gründe hierfür sind u.a. Mängel im Design klinischer Studien (z.B. Vergleichsintervention entspricht nicht der gegenwärtigen Standardbehandlung oder Vergleichsarm enthält anstelle eines aktiven Wirkstoffs ein Placebo bzw. „best supportive care“), strenge Einschlusskriterien (z.B. ältere Patienten

und/oder Patienten mit Komorbidität werden ausgeschlossen, ebenso Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion), die Auswahl nicht patientenrelevanter, weicher Endpunkte (s.o.) und die meistens auf wenige Wochen bis Monate begrenzten Untersuchungszeiträume mit unzureichender bzw. gelegentlich auch fehlender Angabe zur medianen Nachbeobachtungsdauer (Ludwig 2009).

Verwendung von Surrogatparametern

Apolone et al. (2005) untersuchten die im Rahmen des zentralisierten Zulassungsverfahrens der EMA vorgelegten Ergebnisse von klinischen Studien. Analysiert wurden primäre Endpunkte in klinischen Studien mit insgesamt vierzehn Wirkstoffen für 27 onkologische Anwendungsgebiete. Die meisten der zwischen 1995 und 2004 erteilten Zulassungen basierten auf Surrogatparametern wie Ansprechrate, PFS oder TTP, und in nur 7% dieser Studien wurde die Überlebenszeit als primärer Endpunkt untersucht. Keine der in dem Zeitraum von insgesamt 10 Jahren erteilten Zulassungen basierte auf Endpunkten wie Lebensqualität oder Symptomkontrolle. Auch einarmige klinische Studien mit kleinen Patientenzahlen wurden als für die Zulassung relevante klinische Prüfungen akzeptiert. Vergleichbare Ergebnisse fanden sich bei der Auswertung der Endpunkte, die von der FDA im Zeitraum von Anfang 1990 bis November 2002 als Grundlage der Zulassung für onkologische Wirkstoffe herangezogen wurden (Johnson 2003). Weniger als ein Drittel der insgesamt 57 regulär erteilten Zulassungen basierten auf dem harten Endpunkt Überleben.

Nutzen bzw. Zusatznutzen neuer Wirkstoffe in der Onkologie

Bertele et al. (2007) untersuchten den Zusatznutzen („added value“) von elf neuen Wirkstoffen, die zwischen 1995 und 2006 von der EMA zur Behandlung hämatologischer Neoplasien zugelassen wurden. In zwölf von 17 Anwendungsgebieten wurde die Ansprechrate und nur in zwei das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt ausgewertet. Aufgrund methodischer Mängel im Studiendesign bzw. der ausgewählten Endpunkte konnte nur bei etwa einem Drittel der untersuchten Wirkstoffe ein Zusatznutzen nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse wurden bestätigt durch eine Studie von van Luijn et al. (2006), die Informationen zu insgesamt 122 zwischen 1999 und 2005 neu zugelassenen Wirkstoffen, darunter 16 für die Behandlung von Tumorerkrankungen, anhand der EPARs auswerteten. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass eine evidenzbasierte Bewertung des Zusatznutzens zum Zeitpunkt der Zulassung häufig nicht möglich ist, da in den bei der Zulassung berücksichtigten RCTs nur in 6 von 16 klinischen Prüfungen in der Onkologie der neue Wirkstoff gegen einen aktiven Wirkstoff im Kontrollarm verglichen wurde. Eine aktuelle Auswertung der EPARs zu neuen Arzneimit-

teln, darunter auch neue onkologische Wirkstoffe, die zwischen Januar 2007 und Dezember 2008 von der EMA oder der FDA zugelassen wurden, ergab, dass nur in 17 von 42 „medical reviews“ (FDA) bzw. 24 von 47 EPARs (EMA) klinische Studien erwähnt werden, in denen der Vergleichsarm einen aktiven Wirkstoff enthielt. Eine definitive Beurteilung der „relative efficacy“ (siehe Anhang) konnte somit nur bei etwa der Hälfte der neuen Wirkstoffe erfolgen (Eichler 2010a). Publikationen mit detaillierten Auswertungen von EPARs zu neuen Wirkstoffen bzw. Zulassungsstudien in der Onkologie, die in den letzten 4 Jahren, d.h. nach Inkrafttreten der Guideline 2006, zugelassen bzw. abgeschlossen wurden, liegen nicht vor. Es bleibt deshalb unklar, inwieweit die aufgezeigten Defizite in Zulassungsstudien der Jahre 1995-2004 beseitigt wurden.

Eine noch unveröffentlichte Untersuchung hat die Angaben zum Studiendesign und den Endpunkten aus EPARs zu 13 neuen onkologischen Wirkstoffen für 14 Indikationen extrahiert, die zwischen 1. Januar 2009 und 15. Juni 2010 von der EMA zugelassen wurden (Schott 2010c). Die Ergebnisse dieser Untersuchung sprechen dafür, dass sich die Qualität der Zulassungsstudien hinsichtlich Durchführung von RCTs der Phase III und der in diesen Studien verwendeten Endpunkten (Überleben bzw. PFS) verbessert hat. Weiterhin sind aber Schwächen erkennbar wie die nicht ausreichende Beachtung der Richtlinien für Good Clinical Practice (z.B. Mifamurtide, EMA 2008d), Zulassung eines monoklonalen Antikörpers („conditional approval“) auf der Basis einer Zwischenanalyse einer laufenden Phase-II-Studie (z.B. Ofatumumab, EMA 2010b) oder Akzeptanz vorzeitig abgebrochener Studien bzw. post-hoc durchgeführter Subgruppenanalysen (z.B. Trastuzumab, EMA 2010c) von der EMA. Auch diese Auswertung verdeutlicht, dass die im Rahmen der Zulassung neuer Wirkstoffe für onkologische Indikationen durchgeführten klinischen Studien meistens keine ausreichende Beurteilung des Zusatznutzens bzw. der Wirksamkeit und Sicherheit unter Alltagsbedingungen („relative effectiveness“, siehe Anlage) zulassen.

I.2.4. Randomisierte kontrollierte Studien zur medikamentösen Therapie in der Onkologie: Was hat sich in den letzten 30 Jahren verändert?

Eine 2008 publizierte Analyse zur Qualität von RCTs in der Onkologie hat verdeutlicht, dass eine Qualitätsverbesserung klinischer Studien in der Onkologie sowohl vor als auch nach der Zulassung dringend erforderlich ist (Booth/Tannock 2008). Kanadische Onkologen haben RCTs, die von 1975 bis 2004 in sechs führenden medizinischen Fachzeitschriften veröffentlicht wurden, hinsichtlich Design, Sponsoring und Ergebnissen kritisch ausgewertet (Booth et al. 2008). Die Analyse basierte auf 321 Publikationen mit

insgesamt 171.161 Patienten, die wegen solider Tumore (Mamma-, kolorektale Karzinome bzw. nichtkleinzellige Bronchialkarzinome) eine systemische Chemotherapie erhielten. Trotz offensichtlicher Qualitätsverbesserungen in der Planung, Durchführung und Auswertung von RCTs in der klinischen Onkologie (z. B. größere Patientenkollektive, Angabe klinisch relevanter Endpunkte, „Intention-to-Treat“ (ITT)-Auswertung) fanden sich weiterhin erhebliche Defizite (z. B. keine Angabe primärer Endpunkte in fast einem Drittel der Studien, unzureichende Berücksichtigung aller randomisierten Patienten in den ITT-Analysen und vorzeitiger Abbruch der RCTs), die deren Aussagekraft für die Bewertung des Patientennutzens, aber auch für die Entwicklung evidenzbasierter Leitlinien und eine gerechte Allokation neuer, häufig sehr kostenintensiver Wirkstoffe stark einschränken. Eine weitere Beobachtung in dieser Untersuchung war ein mehr als zehnfacher Anstieg der von der pharmazeutischen Industrie gesponserten RCTs zwischen 1975 und 2004 sowie eine deutliche Beziehung zwischen Bevorzugung des experimentellen Arms und Sponsoring durch die pharmazeutische Industrie („sponsorship bias“).

Auch aktuelle Untersuchungen belegen, dass klinische Studien in der Onkologie vor und nach der Zulassung häufig vorzeitig abgebrochen werden (Apolone 2008). Eine Studie von Trotta et al. (2008) hat anhand einer Medline Recherche insgesamt 57 klinische Studien in der Onkologie identifiziert, die zwischen Januar 1997 und Oktober 2007 publiziert wurden und bei denen eine Zwischenanalyse durchgeführt wurde. Für die weitere Auswertung wurden Studien (N=32), die wegen Wirkungslosigkeit oder Toxizität der untersuchten Arzneimittel vorzeitig abgebrochen wurden, nicht berücksichtigt. In dem Untersuchungszeitraum hat die Zahl der infolge signifikanter Unterschiede in der Wirksamkeit vorzeitig beendeten RCTs deutlich zugenommen (1997-2004: 11 RCTs versus 2005-2007: 14 RCTs). Mehr als 50% der ausgewerteten Studien wurden zwischen 2005 und 2008 publiziert und Ergebnisse von knapp 80% der in diesem Zeitraum vorzeitig beendeten RCTs wurden bei der Zulassung berücksichtigt. Die Ergebnisse dieser Auswertung wurden durch eine weitere Untersuchung (Wilcox 2008) bestätigt, die ebenfalls ausschließlich wegen besserer Wirksamkeit („benefit“) vorzeitig abgebrochene onkologische Studien analysierte und hierfür Daten einer systematischen Übersichtsarbeit heranzog (Montori 2005). Grundsätzlich resultiert aus vorzeitig abgebrochenen Studien die Gefahr, dass neue Wirkstoffe mit nicht belegtem Nutzen und unklaren Risiken vorschnell in die Routineversorgung eingeführt werden, da ihre Wirksamkeit überschätzt wird (Wilcox 2008).

Zum „sponsorship bias“ in der Onkologie existieren mehrere wissenschaftliche Publikationen. Eine Studie auf der Basis von 136 RCTs zum multiplen Myelom, die

zwischen 1996 und 1998 veröffentlicht wurden, ergab, dass in 47% der durch nicht-kommerzielle Sponsoren und in 74% der von der pharmazeutischen Industrie finanzierten Studien die medikamentösen Therapien aus dem experimentellen Arm favorisiert wurden (Djulbegovic 2000). In einer weiteren Studie sind alle klinischen Studien zum Brustkrebs (N=140), die 2003, 1998 und 1993 in zehn ausgewählten englischsprachigen Zeitschriften erschienen sind, mit Bezug auf einen Zusammenhang zwischen der Beteiligung der pharmazeutischen Industrie (Finanzierung, Bereitstellung der Prüfmedikamente, Autor) und dem Studiendesign bzw. den -ergebnissen ausgewertet worden. Für das Jahr 2003 konnte gegenüber 1993 (44%) und 1998 (38%) eine Zunahme in der Beteiligung der pharmazeutischen Industrie (58%) gezeigt und eine signifikante Korrelation zwischen der Beteiligung der pharmazeutischen Industrie und positiven Studienergebnissen bzw. der Durchführung einarmiger, nicht-kontrollierter klinischer Studien belegt werden (Peppercorn 2007).

Eine kürzlich von der AkdÄ zum Thema „Finanzierung von Arzneimittelstudien durch pharmazeutische Unternehmen und die Folgen“ publizierte qualitative systematische Übersicht hat wesentliche Unterschiede beim Vergleich industriell gesponserter versus durch die öffentliche Hand finanzierter klinischer Studien aufgezeigt. Die systematische Literaturübersicht, erstellt als Expertise im Auftrag der Bundesärztekammer, bezog sich auf Untersuchungen, die in dem Zeitraum zwischen 01.11.2002 und 16.12.2009 durchgeführt wurden, wobei die Autoren methodisch und inhaltlich an frühere systematische Übersichtsarbeiten zur derselben Fragestellung anknüpften (Bekelmann et. al. 2003, Lexchin et al 2003). In der aktuellen Übersichtsarbeit wurden insgesamt 57 Studien, darunter auch 4 Studien aus der Onkologie analysiert (Schott 2010a, b). Die Finanzierung durch ein pharmazeutisches Unternehmen wirkte sich in verschiedenen Bereichen im Ablauf einer Arzneimittelstudie aus und führte häufig zu einem für den pharmazeutischen Sponsor positiven Ergebnis. Die beobachteten Unterschiede beziehen sich u.a. auf die Patientenauswahl, das Studiendesign, das Zurückhalten oder Verzögern von Publikationen negativer Studienergebnisse (Publikationsbias) und die Einflussnahme auf die Ergebnisse und Schlussfolgerungen von Publikationen oder Metaanalysen.

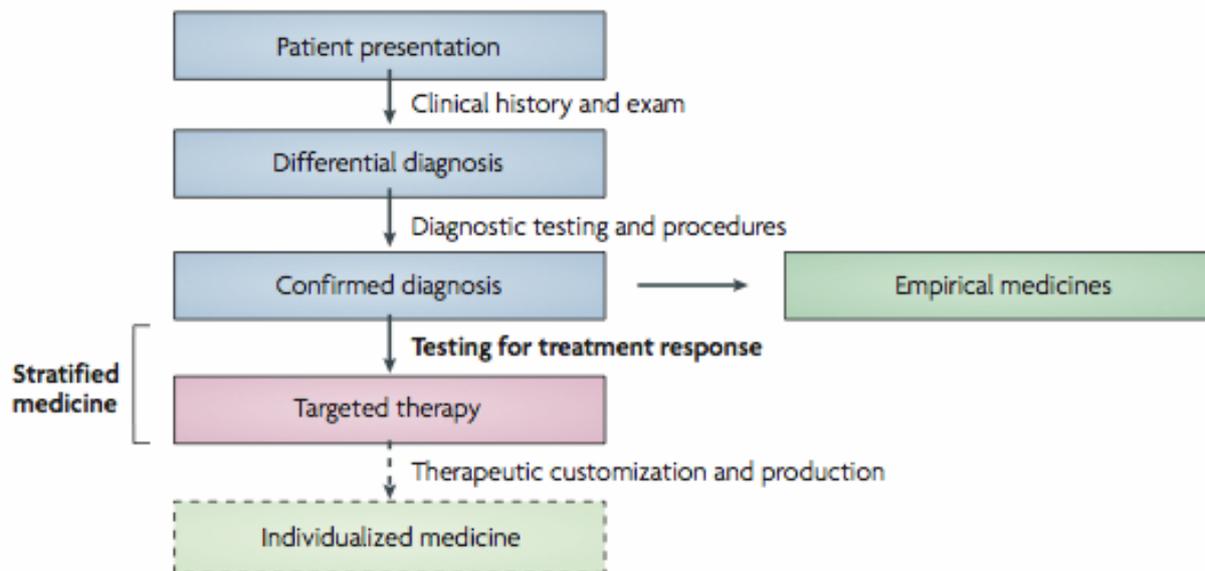
I.2.5. Neue Entwicklungen in der medikamentösen Therapie von Tumorerkrankungen: „Personalisierte Medizin“

Die Grundlagenforschung hat in den zurückliegenden Jahren wesentlich dazu beigetragen, die biologische Heterogenität von Tumorerkrankungen bzw. die interindividuellen Unterschiede im menschlichen Genom besser zu verstehen, und diese Erkenntnisse für

„personalisierte“ diagnostische sowie therapeutische Strategien in der Krebsbehandlung zu nutzen. Die Verwendung des Begriffes „personalisierte“ bzw. „individualisierte“ Medizin in diesem Zusammenhang ist allerdings umstritten, da er das Bild einer auf den einzelnen Patienten zugeschnittenen Arzneimitteltherapie suggeriert, die so nicht realisierbar sein wird. Wir wissen heute, dass viele Tumorerkrankungen unterschiedliche biologische Subtypen enthalten, die sich im klinischen Verhalten und Ansprechen auf die Therapie unterscheiden. In der Onkologie werden im Zusammenhang mit neuen „zielgerichteten“ Wirkstoffen zunehmend Möglichkeiten der Individualisierung von Diagnose und Therapie diskutiert. Da gewinnen insbesondere biomarkerbasierte⁴, individuelle Therapiekonzepte verstärkt an Aufmerksamkeit. Beispiele für bereits heute klinisch relevante Subtypen bei soliden Tumoren, bei denen biomarkerbasierte, individuelle Therapiekonzepte eingesetzt werden, sind: Östrogen-Rezeptor- oder HER2 (auch bekannt als ERBB2)-positive Mammakarzinome, nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome mit aktivierenden EGFR-Mutationen, kolorektale Karzinome mit KRAS-Mutationen oder maligne Gliome mit hypermethylierter Methyl-Guanin-Methyl-Transferase (MGMT) (Schilsky 2010). Bei jeder dieser Subtypen beeinflusst bereits heute die Kenntnis des molekularen Profils der individuellen Tumorerkrankung die Therapieentscheidung und erlaubt Aussagen zur Prognose der Tumorerkrankung. In Bezug auf die biomarkerbasierten, „zielgerichteten“ neuen Wirkstoffe wird inzwischen der Begriff der „stratifizierten“ Medizin bevorzugt (Trusheim 2007). In der stratifizierten Medizin werden Patienten identifiziert und einer Patientengruppe zugeordnet, die sich dadurch von anderen Patienten unterscheiden, dass sie anders auf eine gegebene Therapie reagieren (Trusheim 2007).

⁴ Ein Biomarker ist eine objektive Messgröße zur Bewertung von normalen biologischen Prozessen, von pathologischen Prozessen, von pharmakologischen Reaktionen auf eine therapeutische Intervention oder von Reaktionen auf präventive oder andere Gesundheitsinterventionen. Biomarker können biochemische Parameter sein, aber auch anatomische, morphologische oder zytologische. Biomarker können auf der Ebene des Genoms, des Transkriptoms, des Proteoms und des Metaboloms ermittelt werden (Hüsing et al. 2008).

Abbildung 4: Stratifizierte Medizin im klinischen Kontext



Stratifizierte Medizin im klinischen Kontext: In der empirischen Medizin wird eine Differentialdiagnose auf Grundlage der Patientengeschichte und der körperlichen Untersuchung erstellt. Nach Bestätigung der Diagnose durch Labortests und klinische Beobachtungen wird eine Therapie festgelegt. Stratifizierte Medizin umfasst einen weiteren Schritt, in dem durch die Bestimmung klinischer Biomarker ein Patient einer bestimmten Therapie zugeordnet wird. In einem weiteren, derzeit nur selten realisiertem Schritt, beinhaltet die individualisierte Medizin eine auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Therapie, in dem z.B. die Zellen des Patienten zur Herstellung einer Therapie genutzt werden.

Quelle: Trusheim 2007.

Um diese viel versprechenden, bisher jedoch nur bei wenigen Tumorerkrankungen umgesetzten Möglichkeiten der „personalisierten“ Medizin stärker in die onkologische Therapie zu integrieren, sind Änderungen auf den Ebenen der Arzneimittelentwicklung, klinischen Prüfung und Einsatz neuer onkologischer Wirkstoffe unter Alltagsbedingungen erforderlich. Hierzu zählen u.a. (a) die konsequente Berücksichtigung von Biomarkern, analysiert mittels validierter Testsysteme, im Rahmen klinischer Studien vor und nach der Zulassung; (b) die Anpassung regulatorischer Entscheidungen der Zulassungsbehörden bei Biomarker-basierten klinischen Prüfungen; (c) die rasche Bestätigung der prädiktiven und prognostischen Relevanz von Biomarkern im Rahmen unabhängiger, wissenschafts-initiiierter klinischer Studien nach Marktzulassung der onkologischen Wirkstoffe und (d) die konsequente Berücksichtigung der bereits heute etablierten Biomarker bei individuellen Therapieentscheidungen (z.B. kein Einsatz der gegen EGFR gerichteten monoklonalen Antikörper bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen und Nachweis von KRAS-Mutationen).

Neben der verstärkten Berücksichtigung von Biomarkern für Therapieentscheidungen in der Onkologie haben bessere Kenntnisse der interindividuellen Unterschiede der für die

Metabolisierung onkologischer Wirkstoffe verantwortlichen Enzyme dazu geführt, bei einigen Wirkstoffen (z.B. Irinotecan, 5-Fluorouracil, Tamoxifen) kommerzielle Tests für den Nachweis der entsprechenden genetischen Polymorphismen zu entwickeln, die ermöglichen Dosierung der Wirkstoffe an das Testergebnis zu adaptieren, das Auftreten schwerer UAWs zu vermeiden und Begleitmedikationen zu verändern.

Wie beim Einsatz der Biomarker muss auch bei der klinischen Verwendung von pharmakogenetischen Methoden beachtet werden, dass sich ihr Einsatz nicht am technisch Machbarem bzw. wissenschaftlich oder wirtschaftlich Attraktivem, sondern am klinischen Nutzen orientiert. Um zu verhindern, dass unzureichend validierte, kostenintensive Verfahren vorschnell in die Gesundheitsversorgung eingeführt werden, benötigen wir auch für individualisierte Arzneimitteltherapien in der Onkologie eine evidenzbasierte Wissensbasis, die im Rahmen klinischer Studien erarbeitet werden muss (Trusheim 2007; Hüsing 2008; Borden 2010).

II. Zur zukünftigen Finanzierung der onkologischen Arzneimittelversorgung

Die intensiven und aufwendigen Bemühungen im Bereich der onkologischen Arzneimittelforschung (siehe Kapitel I) bilden eine wesentliche Voraussetzung für pharmazeutische Innovationen und spätere therapeutische Erfolge. Die jeweiligen patentgeschützten Medikamente, die aus diesen Forschungsaktivitäten resultieren, gilt es allerdings bei knappen Ressourcen wie alle anderen Gesundheitsleistungen einer Nutzen-Kosten-Betrachtung zu unterziehen (Glaeske 2008). Diese setzt die Kosten des jeweiligen Arzneimittels in Relation zu seinem therapeutischen Nutzen bzw. zu dem Gewinn an individueller Wohlfahrt, die diese Innovation den Patienten im Vergleich zur bisher besten Behandlungsalternative stiftet. Da jedes Arzneimittel Opportunitätskosten verursacht, indem es Ressourcen bindet, die dann nicht mehr für andere Wohlfahrt stiftende Verwendungen zur Verfügung stehen, kann die GKV auch aus normativer Sicht für zum Zeitpunkt der Entscheidung unsichere oder höchstwahrscheinlich nur minimale Nutzenzuwächse nicht jeden vom Hersteller gewünschten Preis erstatten. Dies gilt unbeschadet aller in diesem Kontext zu beachtenden ethischen Aspekte auch für patentgeschützte onkologische Arzneimittelinnovationen. Es stellt sich insofern für die Gesundheitspolitik das Problem, auch im Rahmen der onkologischen Arzneimitteltherapie, wie § 2 Abs. 1 SGB V für alle Gesundheitsleistungen postuliert, den Patienten alle relevanten Vorzüge des medizinischen Fortschritts zukommen zu lassen, ohne dabei durch Medikamente mit inakzeptabler Kosteneffektivität die finanzielle Stabilität der GKV zu gefährden. Bevor der rechtliche Status quo, d.h. die bestehenden gesetzlichen Rahmenbedingungen und Instrumentarien dargelegt werden und anschließend Lösungsansätze, die ergänzende rechtliche Regelungen voraussetzen, geprüft werden, sollen Verfahren der Preisgestaltung und Kosten-Nutzen-Bewertung aus Frankreich, Belgien und Großbritannien beschrieben werden.

II.1. Verfahren der Preisgestaltung und Kosten-Nutzen-Bewertung an Beispielen europäischer Staaten

II.1.1. Erstattungs- und Preissetzungsverfahren Frankreich

Seit 1994 schließen der französische Staat, vertreten durch das „Comité Economique des Produits de la Santé“ (CEPS), und die pharmazeutische Industrie Frankreichs Rahmenverträge („Accord Cadre 2003-2009“) ab, die die Verfahren und Bedingungen der Preisfestsetzung und -revision bei Arzneimitteln im ambulanten und stationären Bereich regeln.

In Frankreich sind das Niveau des medizinischen Zusatznutzens eines Arzneimittels, das durch die „Commission de la Transparence“ (CT) der „Haute Autorité de Santé“ (HAS), des französischen Äquivalents zum Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) festgelegt wird, und der Zulassungsweg entscheidend für das Verfahren der Preisfestsetzung für Arzneimittel in der ambulanten Versorgung. Zunächst wird in diesem Zusammenhang die grundsätzliche Entscheidung zur Kostenerstattung getroffen. Dann erst wird bei einer gegebenen Wirksamkeit der niedrigst mögliche Preis ausgehandelt. Im Falle von innovativen Arzneimitteln finden allerdings keine Preisverhandlungen statt. Unternehmen können ihre Preise frei festsetzen, müssen sich in der Preissetzung aber an den Preisen der großen Arzneimittelmärkte der Europäischen Union und an den Preisen therapeutisch ähnlicher Produkte orientieren. Daneben müssen sie einen Überblick über den Umsatz vorlegen, der für die Indikationen erwartet wird, für die das Arzneimittel zugelassen wurde (LePen 2007).

Bewertungsschritte und -verfahren

Die Bewertung der CT bildet die Entscheidungsgrundlage zur Festsetzung der Kostenerstattung innerhalb der Krankenversicherung und des Preises für das jeweilige Arzneimittel. Die HAS nutzt ein Bewertungs- und Klassifikationssystem, das dem „Service Médical Rendu“ (SMR) zugrunde liegt. Die Skala des SMR reicht von wesentlich oder erheblich zu moderat und gering bis insuffizient. Der SMR eines Arzneimittels wird alle vier Jahre neu ermittelt. Die Re-Evaluierung kann in eine Änderung der Erstattungsrate bzw. der Patientenzuzahlungsrate resultieren. Die Einstufung des SMR legt zusammen mit dem Schweregrad der Erkrankung den Anteil der öffentlichen Kostenübernahme und damit die erforderliche Zuzahlung durch Patienten fest. Ein Arzneimittel mit einem SMR IV (siehe Tabelle unten) zur Behandlung einer Bagatellerkrankung wird z.B. nicht erstattet.

Tabelle 9: Erstattungskategorien und -raten in Frankreich

Erstattungskategorie nach klinischem Nutzen	Erstattungsrate bei schweren Erkrankungen	Erstattungsrate bei „nicht-schweren“ Erkrankungen
wichtig	65%	35%
moderat	35%	35%
schwach	35%	35%
ungenügend	nicht gelistet	nicht gelistet

Quelle: PPRI 2007.

Ausgenommen von dieser Kategorisierung sind Arzneimittel für schwere chronische Erkrankungen wie Krebs, die zu 100% erstattet werden. Diese Arzneimittel stehen auf einer speziellen Liste, die durch den Gesundheitsminister bewilligt wird (PPRI 2007). In Fällen von Arzneimitteltherapien, die eine Versorgungslücke schließen („unmet medical need“) kann die Erstattung innerhalb eines festgelegten Zeitrahmens bereits vor der Zulassung beginnen (Temporary Authorisation Use, Temporary Therapeutic Protocol).

Die Kriterien zur Festlegung des SMR sind

- Wirksamkeit („efficacy“)/Toxizität
- Existierende Behandlungsalternativen
- Platz in der Behandlungsstrategie (Erst-Linien-Therapie, Zweit-Linien-Therapie etc.).

Aus der Praxis der Kommission hat sich das zusätzliche Bewertungskriterium „Interesse für die öffentliche Gesundheit“ entwickelt, das

- die Schwere der Erkrankung,
- das Ausmaß des Effekts bzw. die Größe des positiven Unterschieds,
- die Wirksamkeit („effectiveness“) und das Nebenwirkungsprofil,
- die Auswirkung auf das Gesundheitssystem als Ganzes,
- die Auswirkungen auf die Gesundheit der Bevölkerung (Schließt die Arzneimitteltherapie eine Bedarfslücke? Gibt es ein verlässliches Kriterium, durch das eine Zielpopulation definiert werden kann?)

berücksichtigt.

Das CEPS, angesiedelt im Wirtschaftsministerium, orientiert sich in den Preisverhandlungen an den Verbesserungen des medizinischen Nutzens („Amélioration du Service Médical Rendu“, ASMR), die durch die CT ermittelt worden sind. Ausschlaggebend bei der Bewertung ist die Bedeutung des neuen Arzneimittels in der bisherigen therapeuti-

schen Strategie. Diese Verbesserungen werden auf einer Skala von eins bis fünf eingeordnet (Zentner et al. 2005):

Tabelle 10: Niveaunklassen des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln

	I	II	III	IV	V
Niveau der Verbesserung des therapeutischen Nutzens (ASMR)	Wesentlicher therapeutischer Fortschritt	Wichtige Verbesserung i. S. von Wirksamkeit ("efficacy"), oder weniger Nebenwirkungen	Bedeutende Verbesserung	Unwesentliche Verbesserung, aber geringere Behandlungskosten	keine Verbesserung, aber weniger Kosten

Quelle: PPRI 2007.

Preisfestlegung

Der Rahmenvertrag zwischen CEPS und der pharmazeutischen Industrie garantiert für Arzneimittel mit einem ASMR I-III für die ersten 5 Jahre ab dem Zeitpunkt ihrer Zulassung zum Erstattungskatalog einen stabilen Preis. Das Unternehmen schlägt in diesem Fall dem CEPS einen Preis vor, der sich an den Arzneimittelmärkten Deutschlands, Spaniens, Italiens und Großbritanniens orientieren muss. Preisänderungen in den vier Referenzländern führen zu Anpassungen der Arzneimittelpreise in Frankreich. Das CEPS hat 15 Tage Zeit, um gegen den vom Hersteller vorgeschlagenen Preis Einspruch zu erheben.

Für Arzneimittel, die an Kindern nach einem mit der Zulassungsbehörde abgestimmten Prüfplan getestet wurden, verlängert sich die Preisstabilität um ein zusätzliches Jahr. Bei einer Indikationserweiterung kann die Garantie der Preisstabilität für Arzneimittel mit ASMR I bis III ebenfalls verlängert werden. Für Arzneimittel mit einer Indikationserweiterung mit einem ASMR IV und V, bzw. einer zeitlich begrenzten Zulassung, kann sich die Dauer der Garantie hingegen verkürzen (Accord Cadre 2003-2009). Durch die Indikationserweiterung wird ein größeres Volumen umgesetzt, das durch eine entsprechende Preisanpassung ausgeglichen wird. Dabei kann ein therapeutischer Zugewinn eine Verlängerung rechtfertigen⁵.

⁵ Jährlich werden ca. ein bis zwei Produkten der höchste Innovationsgrad zuerkannt (ASMR I), bis zu fünf Produkte erhalten einen ASMR II. Die meisten anderen Produkte erhalten einen ASMR III (15-20%), ASMR IV (50%) oder Level V (ca. 30%) (LePen 2007).

Tabelle 11: Preissetzungsverfahren in den unterschiedlichen Arzneimittelkategorien

Verfahren	Kategorie des Arzneimittels	Kriterium
Preisregistrierung durch das pharmazeutische Unternehmen mit Einspruchsmöglichkeit durch das CEPS	Innovative erstattungsfähige Arzneimittel in der ambulanten Versorgung (Arzneimittel mit einem ASMR I, II oder III, Arzneimittel für seltene Erkrankungen, für Kinder)	Kohärenz mit Preisen in anderen europäischen Ländern (Deutschland, Großbritannien, Italien, Spanien)
	Arzneimittel mit einer zeitlich begrenzten Zulassung	
Preisfestlegung durch das CEPS	Erstattungsfähige Arzneimittel mit wenig oder keinem therapeutischen Zusatznutzen (ASMR IV, V)	Geschätzte Nachfrage Preise von Vergleichsprodukten
Keine Preisregulierung	Nicht-erstattungsfähige Arzneimittel in der ambulanten Versorgung	

Quelle: Grandfils 2008.

Preis-Volumen-Abkommen

Das CEPS und die Industrie schließen nach Vereinbarung des Preises zusätzlich Preis-Volumen-Abkommen. Diese Abkommen kontrollieren den Umsatz der Industrie anhand des Verkaufsvolumens, der Kosten der täglichen Arzneimitteldosen oder der Dosierung. In diesen Vereinbarungen definieren CEPS und das jeweilige Unternehmen den Umfang der Rückzahlungen, die das Unternehmen an die Zentrale Agentur der Sozialversicherungsorganisationen leisten muss, wenn die erwarteten Volumina überschritten wurden. Die Rückzahlungen werden u.a. auf Ebene der Produkte und auf Ebene der therapeutischen Klassen errechnet (Grandfils 2008). Arzneimittel mit einem ASMR I bis III fallen in den ersten zwei Jahren nach ihrer Marktzulassung nicht unter die Rabattregelung. Der Regelung liegt die Annahme zugrunde, dass ein Produkt nur in den ersten ein bis zwei Jahren nach Marktzulassung eine Innovation darstellt (LePen 2007).

Rückzahlungen auf Ebene der Produkte: Preisrevisionsklauseln

In Frankreich gibt es zwei unterschiedliche Maßstäbe, die zur Preisrevision führen können: die täglichen Therapiekosten und das Umsatzvolumen. Die Anbindung einer Preisrevision an die täglichen Therapiekosten soll garantieren, dass die realen Kosten der Arzneimittelanwendung pro Patient auf dem Niveau bleiben, das zwischen Unternehmen und CEPS vereinbart wurde. Durch die Überwachung der gesamten Ausgaben der

Krankenversicherung für ein Arzneimittel soll gesichert werden, dass die Ausgaben konform mit den Zielgebungen bleiben, die zwischen CEPS und Unternehmen gesetzt wurden (CEPS 2009).

Rückzahlungen auf Ebene therapeutischer Klassen

Bei dieser Variante teilt die CEPS den Arzneimittelmarkt in therapeutische Klassen. Für jede dieser Klassen werden wünschenswerte Evolutionsraten hinsichtlich der Arzneimittelausgaben errechnet, bei deren Überschreitung die Unternehmen Rabatte an die Sozialversicherung zahlen müssen. Die Rabatte werden zu 65% von den Unternehmen gegeben, die ein Produkt in der betroffenen therapeutischen Klasse vermarkten. Dabei berechnet sich die Höhe des Rabatts nach ihrem Umsatz. Weitere 35% der Rabatzzahlungen müssen von den Unternehmen geleistet werden, die die vereinbarte Evolutionsrate überschritten haben (Grandfils 2008).

Vorlage weiterer Studien

Die Abkommen zwischen dem CEPS und der Industrie können eine vertragliche Bindung der Industrie vorsehen, weitere Studien durchzuführen. Dies kann eingefordert werden, wenn das Arzneimittel zur Anwendung in einer großen Bevölkerungsgruppe bestimmt ist, wenn es außerhalb der zugelassenen Indikation verschrieben werden kann oder wenn die Anwendung des Arzneimittels wesentliche Auswirkung auf die finanzielle Lage der gesetzlichen Krankenversicherung hat. Über die Methode solcher Nachmarktstudien v.a. bezüglich der Datengrundlage und über die politischen Konsequenzen für die Preis- und Erstattungsentscheidungen wird noch diskutiert (LePen 2007).

Die hohen Arzneimittelkosten in der Krebsbehandlung sind auch Bestandteil der Debatte in Frankreich. In Frankreich haben Patienten grundsätzlich Zugang zu innovativen Therapien. Grundprinzip des französischen Sozialversicherungssystems ist gerade die Kostenübernahme für schwere chronische Erkrankungen wie Krebs durch die gesetzliche Krankenversicherung. Mit Blick auf die hohen Preise und Kosten und der wachsenden Anzahl der Patienten in dieser Erstattungsklasse ist angedacht, Arzneimittel, die momentan im Rahmen der Versorgung chronischer Erkrankungen zu 100% erstattet werden, nur noch zu 35% zu erstatten und die Differenz zwischen der Erstattungsgrenze und dem Preis durch eine Zusatzversicherung der Patienten abzudecken. Eine Antwort auf die steigenden Arzneimittelkosten durch patentierte Arzneimittel ist eine Verschiebung der Zuzahlungsgrenze auf Grundlage des therapeutischen Wertes eines Arzneimittels (LePen 2007).

In diesem Kontext wird außerdem abzuwarten sein, wie die HAS ihre erweiterte Kompetenz im Bereich der Gesundheitsökonomie nutzt, die ihr 2008 durch das Gesetz zur Finanzierung der Sozialversicherung gegeben wurde. Für diese Aufgabe ist innerhalb der HAS eine Kommission zur gesundheitsökonomischen Bewertung eingerichtet worden. Das CEPS wird sich zukünftig in den Preisverhandlungen mit der Industrie auf die gesundheitsökonomischen Bewertungen beziehen können.

Durch den institutionellen Kontext in Frankreich, in dem die Preisentscheidung durch das CEPS der Evaluierung durch die HAS nachgeschaltet ist, scheint eine gesundheitsökonomische Bewertung als Hürde zur Erstattungsfähigkeit allerdings eher unwahrscheinlich (LePen 2007).

II.1.2. Erstattungs- und Preissetzungsverfahren Belgien

In Belgien unterliegen alle verschreibungspflichtigen Arzneimittel Preiskontrollen. Die Anträge zur Erstattungsfähigkeit werden beim Wirtschaftsministerium eingereicht, die dort von der „Commission des Prix des Spécialités Pharmaceutiques“ bearbeitet werden. Das Wirtschaftsministerium setzt einen Höchstpreis fest, auf den sich die späteren Erstattungsverhandlungen zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und der zuständigen Institution beziehen. Dieser Höchstpreis wird auf Basis eines Vergleichs mit ex-factory Preisen in anderen europäischen Staaten, auf Basis der Preise ähnlicher Produkte in Belgien, auf Basis der Personal-, Verwaltungs- und indirekten Kosten des Herstellers sowie auf Basis seiner Forschungs- und Entwicklungskosten festgelegt.

Das Entscheidungsverfahren zur Erstattungsfähigkeit wird von der „Commission de Remboursement des Médicaments“ (CRM) des „Institut National d'Assurance Maladie et d'Invalidité“ gehandhabt. Der Erstattungspreis patentierter Arzneimittel richtet sich nach dem zusätzlichen therapeutischen Nutzen, den die CRM feststellt, er darf den vom Wirtschaftsministerium festgelegten Höchstpreis aber nicht überschreiten. In Belgien gibt es zwei Klassen von Arzneimitteln. In der ersten Klasse werden Arzneimittel, die zum medizinischen Fortschritt beitragen, gelistet, in der zweiten Klasse Arzneimittel ohne verbesserte Effektivität. Die Preise der Arzneimittel in der ersten Klasse können höher sein als die Preise ähnlicher, schon zugelassener Produkte, wenn ein nachgewiesener medizinischer Zusatznutzen besteht. Der Hersteller schlägt einen Erstattungspreis vor, der von der CRM nach folgenden Kriterien beurteilt wird: 1. therapeutischer Wert des Arzneimittels, 2. der durch das Wirtschaftsministerium festgelegte Höchstpreis, 3. der durch den Hersteller vorgeschlagene Erstattungspreis, 4. die Bedeutung des Arzneimittels

für den therapeutischen und sozialen Bedarf in der medizinischen Praxis, 5. Auswirkungen auf das Budget und 6. die Kosten-Effektivität.

Hersteller sind verpflichtet, pharmakoökonomische Studien einzureichen, um die Höhe des Höchstbetrags zu rechtfertigen (Europäische Kommission 2009). Laut offizieller Leitlinien sollen die Hersteller die Gesamtkosten, Wirksamkeit, Kosten-Effektivitätsverhältnisse und die Zielpopulation in der Bewertung ihres Arzneimittels berücksichtigen (Europäische Kommission 2009).

Die Entscheidung zur Erstattungsfähigkeit wird vom Sozialministerium getroffen, das auch die Erstattungskategorien für jedes Arzneimittel festlegt, um die Höhe der Zuzahlung festzusetzen. Das Erstattungsniveau kann von 30% für therapeutische Gruppen wie Spasmolytika, Arzneimittel gegen Migräne oder orale Verhütungsmittel bis 100% für lebensrettende Arzneimittel liegen (Garattini et al. 2007). Glivec z.B. wird als ein Arzneimittel für seltene Erkrankungen in Belgien zum vom Wirtschaftsministerium festgelegten Höchstpreis zu 100% erstattet (Commission de Reimbursement des Médicaments 2009). Bei einer Indikationserweiterung findet eine Neubewertung der Erstattungsentscheidung statt, die zu einer Veränderung des Erstattungspreises innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung führen kann. Die Indikationserweiterungen für Glivec haben noch zu keiner Veränderung des Erstattungspreises geführt (Stand April 2009).

Seit Ende des Jahres 2007 kann für Arzneimittel, bei denen eine Einordnung in die erste Arzneimittelklasse erwartet wird, wie z.B. Orphan Drugs, eine vorgezogene Bewertung stattfinden. Die Bewertung kann beginnen, sobald das „Committee for Human Medicinal Products“ (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) im Rahmen des zentralen Arzneimittelzulassungsverfahrens auf europäischer Ebene eine positive Bewertung abgegeben hat (Europäische Kommission 2009).

Da die Einteilung in die 1. Klasse, die verbunden ist mit der Setzung von Höchstpreisen, oft mit hoher Unsicherheit zum medizinischen Potential verbunden ist, wird in solchen Fällen eine vorläufige Preis- und Erstattungsentscheidung getroffen, die für einen Zeitraum zwischen 18 und 36 Monaten gilt. Nach der Einteilung in die 1. Klasse nach Bewertung durch das CRM auf Grundlage der Kriterien Wirksamkeit („efficacy“), Sicherheit, Anwendungsfreundlichkeit, Anwendbarkeit und Wirksamkeit in der Alltagsanwendung („effectiveness“) listet die CRM die für eine endgültige Entscheidung notwendigen, aber fehlenden Faktoren auf. In den meisten Fällen betreffen die fehlenden Daten

Angaben zur Wirksamkeit in der klinischen Anwendung und zur Wirtschaftlichkeit des Arzneimittels in der klinischen Praxis⁶. Das pharmazeutische Unternehmen, dessen Produkt einen Höchstpreis erhält, wird aufgefordert, innerhalb einer festgelegten Frist Dokumente mit zusätzlichen Daten einzureichen. Wenn die zusätzlich eingereichten Unterlagen die Hypothesen, auf der die anfängliche Bewertung des Arzneimittels beruht, bestätigen, werden die Entscheidungen zur Erstattungsklasse und zum Preis aufrechterhalten. Andernfalls kann die Patientengruppe, für die die Anwendung des Arzneimittels bestimmt ist, eingegrenzt, die Verordnung des Arzneimittels nur einer bestimmten Ärztesgruppe gestattet oder das Arzneimittel von der Erstattungsliste genommen werden (Europäische Kommission 2009).

II.1.3. Kosten-Nutzen-Betrachtung in Großbritannien

In Großbritannien werden die Auswirkungen der Kosten von Gesundheitstechnologien (Arzneimittel, Medizinprodukte, diagnostische Tests) auf das Budget des „National Health Service“ (NHS) bereits seit 1999 in Erstattungsentscheidungen berücksichtigt. Im Verlaufe der Jahre hat das dafür zuständige Institut, das NICE, ein Methodenpapier entwickelt, das mittlerweile als erprobte methodische Basis einer Bewertung von Gesundheitstechnologien nach Standards der evidenz-basierten Medizin und der Gesundheitsökonomie gilt (v. d. Schulenburg 2009). Die Aufgabe des NICE ist angesichts des begrenzten Budgets des NHS einen effektiven und kosteneffektiven Einsatz von Arzneimittel zur Prävention und Heilung von Krankheiten sicher zu stellen (NICE 2010).

Die in Großbritannien angewendete Kosten-Nutzen-Evaluation von Therapien wird auf Basis der Parameter QALYs ("quality adjusted life years", *qualitätsadjustierte Lebensjahre*) und inkrementelle Kosteneffektivitätsratio (IKER) durchgeführt. Durch das Nutzenmaß der QALYs wird die durch eine Behandlung gewonnene Lebensverlängerung mit der Lebensqualität der zusätzlichen Lebenszeit gewichtet (Schöffski/v. d. Schulenburg 2008).

Die IKER gibt die Kosten pro gewonnene Nutzeinheit, d.h. QALY, an. Das NICE gibt auf Basis der IKER Empfehlungen zur Finanzierung bestimmter Therapien durch den NHS ab. Bei der Bewertung durch das NICE spielen drei Punkte eine Rolle:

- die klinische Effektivität („clinical effectiveness“),
- die Kosteneffektivität („cost effectiveness“) und
- die Auswirkung auf den NHS.

⁶ Andere Komponenten sind z.B. Größe der Zielpopulation, Umsatz und Erstattungsstatus in anderen EU Mitgliedsstaaten, jährliche Kostenentwicklung in der therapeutischen Klasse.

Das NICE richtet sich in seinen Empfehlungen nicht nach einem absoluten Schwellenwert, auf dessen Grundlage die Kosteneffektivität einer Behandlung bestimmt wird. In der Regel werden Technologien mit einem Schwellenwert von £5.000 bis £15.000/QALY erstattet, während das NICE eine positive Empfehlung einer Technologie mit einem Schwellenwert von £25.000 - £30.000/QALY begründen muss. Kriterien, die hierbei ein Gewicht bekommen sind

- der Grad der Unsicherheit, mit der der IKER kalkuliert wird,
- der Innovationsgrad der Technologie,
- die Besonderheiten der betroffenen Population und/oder der Erkrankung (Verfügbarkeit vergleichbarer Technologien mit mindestens dem gleichen Nutzen),
- ggf. Kosten und Nutzen einer breiteren gesellschaftlichen Perspektive (Rawlins 2004).

Im Januar 2009 hat das Institut (NICE 2009a) neue Leitlinien eingeführt, die in der Kosteneffektivitätsbewertung von Arzneimitteln berücksichtigt werden sollen, die zur Verlängerung des Leben schwerkranker Patienten beitragen können. Das Institut berücksichtigt damit, dass es außerhalb der QALYs Kriterien gibt, die die Erstattung von Arzneimitteln rechtfertigen:

- Seltene und tödlich verlaufende Erkrankungen⁷, für die es innerhalb des NHS keine Behandlung gibt,
- Die den Patienten einen vergleichbaren Nutzen bringt,
- Der langfristige erwartete Vorteil von neuen Arzneimitteln für den NHS, der zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht belegt werden kann.

Eine Ausnahme für einzelne Krankheiten zu machen begrenzt laut Kritikern dieser Leitlinie die universale Geltung der QALYs, in der gerade ihr Reiz liegt, und setzt einen Präzedenzfall für andere Arzneimittel. Durch die Anhebung der Schwelle für schwere Erkrankungen innerhalb eines gegebenen Budgets werden Patienten mit anderen Krankheiten möglicherweise benachteiligt (Raftery 2009).

Verfahren der Kosten-Nutzen-Bewertung

Bei der Prüfung der Effizienz von Behandlungsmethoden gibt es zwei Ansätze: Im ersten Ansatz werden mehrere ähnliche neuen Methoden miteinander verglichen („Multiple Technology Appraisal“, MTA), in einem zweiten Ansatz werden, um das Bewertungsver-

⁷ Die Kosteneffektivität von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten mit kleinen Patientenzahlen kann gering sein, weil die Entwicklungskosten der Arzneimittel durch den Verkauf an eine kleine Patientenzahl die Durchschnittskosten pro Patient steigen lässt.

fahren zu beschleunigen, einzelne Technologien für sich bewertet („Single Technology Appraisals“, STA) (Drummond/Mason 2007). Die Single Technology Appraisals entsprechen einem „fast-track“-Verfahren, durch das das Institut zeitnah zur Marktzulassung eines neuen Arzneimittels seine Empfehlung zum Einsatz der Arzneimittel im NHS abgeben kann. STA sind explizit für Arzneimittel zur Behandlung lebensbedrohliche Krankheiten, wie Krebs eingeführt worden (NICE 2010). Um zeitnah zur Marktzulassung von Arzneimitteln eine Empfehlung zu veröffentlichen, wird auf die vergleichende Bewertung mehrerer Technologien, die Beschaffung und Modellierung unabhängiger Daten verzichtet. Das Erkenntnisinteresse gilt dem therapeutischen Potential und der Kosteneffektivität eines einzelnen Arzneimittels, und nicht der vergleichenden Bewertung mehrerer in einer Indikation anwendbarer Technologien. Das Bewertungskomitee bezieht sich in der Evaluation auf die Daten und Modelle der Hersteller und ist damit darauf angewiesen, dass die Hersteller ihre Daten dem NICE zur Verfügung stellen.

In jüngster Vergangenheit hat das NICE Bewertungsverfahren beendet (Bortezomib, Lenalidomid), weil Hersteller nicht die erforderlichen Daten vorlegten. Das Ausbleiben von Daten konnte entweder darauf zurückgeführt werden, dass die Evidenz noch nicht vorlag („absence of evidence“) oder auf Grundlage der Daten der Hersteller keine Kosteneffektivität belegt werden konnte („evidence of absence“). Im Falle von Cetuximab zur Behandlung des Kolonkarzinoms nach erfolgloser Therapie mit Oxaliplatin enthaltender Chemotherapie fehlte die Evidenz für die relevante Patientengruppe (NICE 2008, TA 150). Im Falle von Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel zur Anwendung in der Erstlinien-Therapie von metastasiertem Brustkrebs legte der Hersteller keine Daten vor, weil Berechnungen der Hersteller vermuten ließen, dass die Behandlung mit Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel im Vergleich zur Monotherapie mit Paclitaxel nicht als kosteneffektiv angesehen wird (NICE 2008, TA 147).

Drummond und Mason (2009) diskutieren vier Optionen, wie bei fehlenden Daten verfahren werden kann, anstatt den Bewertungsprozess abubrechen und dadurch eine Situation der Unsicherheit für Ärzte, Patienten und den NHS entstehen zu lassen:

1. Eine umfassende Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Kosteneffektivität aller neu in den Markt zugelassener Arzneimittel bedeutet eine zu hohe Arbeitslast. Dazu fehlen nötige Ressourcen. Eine Vereinfachung des Verfahrens wäre nötig.
2. Wenn der Hersteller keine Daten vorlegt, folgt daraus automatisch eine negative Erstattungsempfehlung. Der Anreiz für Hersteller die Daten zu ihren Produkten einzureichen wird dadurch erhöht. Es sei denn, Hersteller können aus ihren Daten

eine unterlegene Wirksamkeit („effectiveness“) zum Behandlungsstandard herauslesen,

3. Der Erstattung wird stattgegeben unter der Bedingung, dass der Hersteller die Evidenz bis zu einem bestimmten Zeitpunkt nachreicht:
4. Die Durchführung eines HTA, wenn die Daten des Herstellers nicht vorliegen, kann sinnvoll sein, um den Hersteller zur Vorlage seiner Daten zu bewegen, um sicherzustellen, dass sie in der Bewertung berücksichtigt werden

Neuartige Versorgungsformen: „Risk-Sharing“ und „Cost-Sharing“ Verträge

In jüngster Vergangenheit hat das NICE vermehrt negative Empfehlungen zu onkologischen Arzneimitteln abgegeben, wodurch es sich wachsender Kritik von Patientenorganisationen ausgesetzt sah. Angestoßen durch Negativentscheidungen des NICE sind zwischen pharmazeutischen Unternehmen und dem NHS neue Vertragsmodelle entstanden. Risk-sharing-Verträgen liegt der Gedanke des Pay-For-Performance oder der „Geld-zurück-Garantie“ zu Grunde. Kosteneffektivitätsbetrachtungen werden nicht auf Grundlage von Studienergebnissen und ökonomischen Evaluationen getroffen, sondern in Bezug auf den individuellen Patienten unter Berücksichtigung vorgegebener klinischer Endpunkte. In Cost-Sharing Verträgen wird eine Preisobergrenze festgelegt. Wenn die Behandlung über einen vorbestimmten Zeitraum hinaus fortgeführt oder der Einsatz einer bestimmten Gesamtdosismenge überschritten wird, übernimmt der Hersteller die Kosten. Nachdem Bortezomib (Velcade) in Monotherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms vom NICE wegen fehlender Kosteneffektivität nicht zur Erstattung empfohlen wurde, schlug der Hersteller Janssen-Cilag dem NHS einen solchen Risk-Sharing-Plan vor. Dieser Plan, der 2007 in Zusammenarbeit mit Hämatologen, Pharmakologen und dem Gesundheitsministerium erarbeitet wurde, legt die Bedingungen fest, unter denen das Arzneimittel vom NHS erstattet wird: Der NHS zahlt zunächst für die Behandlung mit Velcade in Fällen, in denen Patienten im progressiven Stadium des multiplen Myeloms nach einem ersten Therapiezyklus einen Rückfall erleiden und eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation als Behandlungsoption bereits eingesetzt wurde bzw. nicht in Frage kommt. Die Vereinbarung zwischen dem Hersteller, dem Gesundheitsministerium und dem NICE legt fest, dass nach vier Behandlungszyklen die Wirksamkeit („effectiveness“) des Arzneimittels anhand der Serumkonzentration des monoklonalen Immunglobulins (M-Protein) gemessen wird. Wenn das Serum M-Protein um 50% oder mehr gesenkt wurde, wird das Arzneimittel als effektiv anerkannt und die Kosten werden vom NHS getragen. Bei Patienten mit ungenügendem Abfall des Serum-M-Proteins wird alternativ ein Urintest durchgeführt und falls keine 50%-Reduzierung des Serum-M-Proteins eintrat, finanziert der Hersteller den Einsatz dieser Arzneimittel (NICE 2007).

Lenalidomid (Revlimid) ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit einem multiplen Myelom zugelassen, die bereits eine Standardtherapie erhalten haben. NICE empfahl im Juni 2009 Lenalidomid zur Behandlung des multiplen Myeloms unter der Bedingung, dass die Patienten schon mindestens zwei oder mehr Therapien erhalten haben müssen und der Hersteller Celgene UK and Ireland die Arzneimittelkosten für Lenalidomid übernimmt, wenn Patienten mehr als 26 Behandlungszyklen mit einer Behandlungsdauer von normalerweise zwei Jahren benötigen. Diese Empfehlung des NICE wurde auf Grund großen medialen Interesses und Drucks vor dem eigentlich vorgesehenen Termin veröffentlicht (NICE 2009b).

Tabelle 12: Übersicht über die Finanzierung von neuen hochpreisigen Arzneimitteln in europäischen Staaten

	Frankreich	Belgien	Großbritannien	Deutschland
Freie Preisfestlegung			√	√
Referenzpreise in europäischen Staaten (GB, D)	√	√		
Preiskontrollen	√	√		
Preismoratorien	√	√	√	√
Vierte Hürde	√		√	
Nutzen- bzw. Kosten-Nutzen-Bewertung gesetzlich vorgesehen				√
Coverage with Evidence Development	√	√	√	
Risk-Sharing/Cost-Sharing Verträge, Preis-Volumen-Abkommen	√		√	√

Eigene Darstellung.

II.2. Regulierungsvorschläge für Deutschland

II.2.1. Zum Innovationsgrad von Arzneimitteln

Deutschland gehört zu den wenigen Ländern, die im Rahmen der gesetzlichen bzw. sozialen Krankenversicherung neu zugelassene Arzneimittel grundsätzlich erstatten. Es gibt somit in Deutschland im Gegensatz zu vielen anderen Ländern, wie z.B. der Schweiz, keine sogenannte 4. Hürde im Sinne einer Positiv- bzw. Spezialitätenliste für in der GKV zugelassene Arzneimittel (siehe hierzu die Länderberichte in IGES, Cassel, Wille und WldO 2006). Ausnahmen von der Erstattung bilden nach § 34 Abs. 1 SGB V lediglich nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, so genannte Bagatell-Arzneimittel und Lifestyle-Präparate. Zudem kann der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 1 SGB V die Verordnung auch von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn „nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind“. Hinsichtlich der Wirtschaftlichkeit eines neu zugelassenen Arzneimittels bleibt hier allerdings offen bzw. umstritten, ob und unter welchen Bedingungen der G-BA auch solche Medikamente mit einem gegebenen therapeutischen Vorteil, aber ungünstiger Nutzen-Kosten-Relation aus dem Leistungskatalog der GKV ausschließen kann (Aidelsburger/Wasem 2008). Gleichwohl geht es bei neu zugelassenen, patentgeschützten onkologischen Arzneimitteln nicht primär um deren Ausschluss, sondern um die Höhe ihrer Erstattung durch die GKV. Unter diesem Aspekt erscheint es – auch vor dem Hintergrund der geltenden gesetzlichen Regelungen – sinnvoll, hinsichtlich des Innovationsgrades von Arzneimitteln folgende Fälle bzw. Gruppen zu unterscheiden:

1. Arzneimittel mit denselben oder pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen sowie Medikamente mit therapeutisch vergleichbarer Wirkung, für die bereits Festbeträge nach § 35 Abs. 1 SGB V existieren
2. Patentgeschützte sog. Analogpräparate mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung, die bisher noch ohne Festbetrag blieben
3. Medikamente mit patentgeschützten Wirkstoffen und neuartiger Wirkungsweise, bei denen die klinischen Studien zwar auf einen verbesserten Nutzen für den Patienten im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie hindeuten, aber noch keine hinreichenden Erkenntnisse über ihre spätere Wirksamkeit im Sinne der evidenzbasierten Medizin vorliegen.

4. Patentgeschützte Arzneimittel, die wegen erwiesenem therapeutischen Zusatznutzen nicht unter die Festbetragsregelung fallen und für die der Spitzenverband Bund der Krankenkassen nach § 31 Abs. 2a SGB V einen Höchstbetrag auf der Grundlage einer Bewertung des Nutzens und der Kosten nach § 35b Abs. 1 SGB V festsetzt
5. Arzneimittel mit erwiesener Kosteneffektivität oder Medikamente ohne zweckmäßige Therapiealternative. Diese bleiben ohne Höchstbetrag und somit entfällt im Sinne des Gesetzes auch ihre Bewertung von Nutzen und Kosten

Die Problematik einer adäquaten Erstattung, die einer verbesserten Wirksamkeit im Vergleich zur Standardtherapie Rechnung trägt, stellt sich im Rahmen der geltenden gesetzlichen Regelungen nur bei den Gruppen (2) bis (4). Bei den Arzneimitteln, bei denen Festbeträge existieren (1), lösen vor allem die Zuzahlungsbefreiungsgrenze nach § 31 Abs. 3 SGB V und die Rabattverträge nach § 130a Abs. 8 SGB V einen intensiven Preiswettbewerb auch unterhalb des Festbetragsniveaus aus. Bei Arzneimitteln mit erwiesener Kosteneffektivität und/oder ohne zweckmäßige Therapiealternative (5) billigt der Gesetzgeber den pharmazeutischen Unternehmen offensichtlich den von ihnen gewünschten Preis als Erstattung zu. Im Prinzip könnten die Hersteller auch bei patentgeschützten Produkten, bei denen sie ein Monopol besitzen, selektive Verträge mit den Krankenkassen schließen, sie besitzen aber derzeit insgesamt wenig Anreize, den Krankenkassen hier Preisnachlässe einzuräumen (Nink/Schröder 2009). Bei patentgeschützten sog. Analogpräparaten mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung (2) könnte der Einstieg in krankenkassenindividuelle Arzneimittellisten, der allerdings eine gesetzliche Lockerung des Kontrahierungszwangs voraussetzt, in Verbindung mit indikations-spezifischen Arzneimittel-Vergleichsgruppen die pharmazeutischen Hersteller zur Einräumung erheblicher Rabatte bewegen (siehe ausführlicher unten unter II.2.2.).

Zum Zeitpunkt der Zulassung vermag der G-BA einen möglichen innovativen Charakter eines onkologischen Arzneimittels häufig noch nicht valide zu bewerten (3). Diese Unsicherheit geht zum einen auf Defizite beim Design der klinischen Studien, wie z. B. der Definition patientenrelevanter Endpunkte (siehe Ludwig 2009) und zum anderen auf grundsätzliche Unterschiede zurück, die zwischen den Bedingungen klinischer Studien und den späteren Verordnungen unter alltäglichen Gegebenheiten auftreten. Es besteht somit zum Zulassungszeitpunkt die Gefahr, dass die klinischen Studien den Zusatznutzen, weil er sich noch nicht in vollem Umfang nachweisen lässt, unterschätzen (Aidelsburger/Wasem 2008) oder wegen noch unbekannter unerwünschter Arzneimittel-

wirkungen überschätzen (Ludwig 2009). Das IQWiG kann die zumeist aufwendigen Kosten-Nutzen-Bewertungen, die dem G-BA hier als Entscheidungsgrundlage dienen sollen, nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin in der Regel nicht hinreichend zeitnah erstellen. Dabei gilt es u. a. zu berücksichtigen, dass in Deutschland im Durchschnitt der letzten 15 Jahre jährlich ca. 30 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen auf den Markt gelangten (Schwabe/Paffrath 2009).

Der Höchstbetrag, den der Spitzenverband Bund der Krankenkassen für bestimmte patentgeschützte Arzneimittel festsetzt (4), basiert auf einer Bewertung seiner Nutzen und Kosten durch das IQWiG. Dieses Institut kann gemäß § 35b Abs. 1 SGB V im Auftrag des G-BA Bewertungen von Nutzen und Kosten „für jedes erstmals verordnungsfähige Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen sowie für andere Arzneimittel, die von Bedeutung sind“ vornehmen. Diese Bewertung vergleicht das betreffende Arzneimittel mit anderen Medikamenten und Behandlungsformen „unter Berücksichtigung des therapeutischen Zusatznutzens für die Patienten im Verhältnis zu den Kosten“ (ebenda). Im Unterschied zu den Arzneimitteln der Gruppe (5) liegt bei den Medikamenten, die einen Höchstbetrag erhalten, nach den klinischen Studien noch keine erwiesene Kosteneffektivität vor. Die gesetzliche Regelung, dass der Höchstbetrag nach § 31 Abs. 2 SGB V die Entwicklungskosten „angemessen zu berücksichtigen“ hat, läuft allerdings auf eine Inputbewertung von Forderungsleistungen hinaus (Gesellschaft für Versicherungswissenschaft und -gestaltung e.V. 2008). Diese Regelung prämiert u. U. ineffiziente Forschungsaktivitäten. Als Alternative zu einer solchen Festsetzung kann der Höchstbetrag auch „im Einvernehmen mit dem pharmazeutischen Unternehmen festgelegt werden“.

Unbeschadet der methodischen Probleme, mit denen sich Kosten-Nutzen-Analysen im Gesundheitswesen grundsätzlich und bei onkologischen Arzneimitteln im Besonderen konfrontiert sehen, besteht das zentrale Problem der Höchstbeträge nicht in der Begrenzung der Erstattung auf der Grundlage des therapeutischen Wertes des Arzneimittels für den Patienten. Es handelt sich hier, wie bereits angedeutet, auch nicht um eine 4. Hürde im Bereich der GKV-Zulassung von Arzneimitteln, sondern höchstens um eine „Erstattungs-Hürde“. In europäischen Ländern mit einer 4. Hürde im Bereich der Zulassung, die mit einer Evaluation oder Preisverhandlungen einhergehen kann, verzögert sich der Markteintritt der neu zugelassenen Arzneimittel in der Regel um 6 bis 12 Monate.

Vor Einführung der Höchstbetragsregelung bot die damalige Arzneimittelregulierung im Rahmen der GKV nur die Alternativen, ein neu zugelassenes, patentgeschütztes

Arzneimittel entweder in eine Festbetragsgruppe einzuordnen oder den vom Hersteller gewünschten bzw. geforderten Preis zu erstatten. Die Höchstbetragsregelung erweitert insofern die Erstattungsoptionen seitens der GKV. Die Regulierung der Erstattungshöhe lässt sich im Rahmen der GKV auch dadurch begründen, dass im Gesundheitswesen mit Ausnahme der Selbstmedikation die weitgehend voll versicherten Patienten als Nutzer von Gesundheitsleistungen diese nicht selbst bezahlen. Sie besitzen daher auch keine Anreize bzw. Veranlassung, ihre Zahlungsbereitschaft für die in Anspruch genommenen Gesundheitsleistungen zu offenbaren, so dass hier Fehlallokationen knapper Ressourcen drohen. Die Bestimmung der Effizienz eines Arzneimitteleinsatzes durch eine Kosten-Nutzen-Analyse tritt hier quasi an die Stelle der hier nicht vorhandenen marktlichen Bewertungen auf der Grundlage der individuellen Präferenzen.

Ähnlich wie bei den Festbeträgen, die ebenfalls keine Preisfixierung, sondern eine Begrenzung der Erstattung darstellen, besteht für die Hersteller in rechtlicher Hinsicht kein Zwang, ihre Preise für neu zugelassene Arzneimittel den Höchstbeträgen anzupassen bzw. auf diese Höhe abzusenken. Bei Abweichungen zwischen dem vom Hersteller geforderten Preis und dem Höchstbetrag müssen die Patienten, die diese Arzneimittel erhalten möchten und u.U. auch dringend benötigen, den Differenzbetrag übernehmen. In solchen Fällen können insofern ernsthafte Probleme auftreten, als im Unterschied zu den Festbeträgen bei den Höchstbeträgen keine therapeutisch gleichwertige Behandlungsalternative existiert, denn die betreffenden Arzneimittel besitzen gegenüber alternativen Präparaten bzw. Behandlungen eindeutige therapeutische Vorteile (IQWiG 2008). Eine Einbeziehung eventuell erforderlicher Zuzahlungen in die Belastungsgrenze nach § 62 SGB V würde die betroffenen Patienten zwar weitgehend entlasten, diese Ausgaben aber auf die GKV verlagern und damit der allokativen und fiskalischen Zielsetzung der Höchstbetragsregelung zuwiderlaufen. Es bleibt daher zu prüfen, ob Rabattverträge oder andere vertragliche Regelungen dieses Problem zumindest teilweise zu lösen vermögen.

II.2.2. Funktionsgerechter Preiswettbewerb bei Analogpräparaten

Die Implementierung eines Preiswettbewerbs bei Analogpräparaten mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung (möglich wenn Biosimilars auf dem Markt) basiert auf einem Zusammenspiel von Arzneimittel-Vergleichsgruppen (AVG) und krankenkassenindividuellen Arzneimittellisten (KIA) (siehe zum Modell der AVG und KIA ausführlicher Cassel et al. 2006; Wille et al. 2009, Nink/Schröder2009). Die Arzneimittel-Vergleichsgruppen (AVG) fassen vergleichbare erstattungsfähige Arzneimittel nach medizinisch therapeutischer Eignung für bestimmte

Indikationen oder Patientengruppen zusammen. Die Medikamente, die einer AVG angehören, bilden substituierbare therapeutische Alternativen. Dabei macht es keinen Unterschied, ob es sich um ein patentgeschütztes Arzneimittel, ein altes Originalpräparat oder ein Generikum handelt. Im Unterschied zu den Festbetragsgruppen, deren Zusammensetzung primär wirkstoffbezogen erfolgt und die eine preisregulierende Funktion besitzen, dienen die AVG dazu, den Krankenkassen in GKV-einheitlicher und verbindlicher Form indikations- oder patientengruppenbezogene Wahlmöglichkeiten zur Zusammenstellung ihrer krankenkassenindividuellen Arzneimittelliste (KIA) vorzugeben.

Die KIA enthält alle Arzneimittel, die eine bestimmte Krankenkasse ihren Versicherten erstattet. Um Selektionsprozesse und eine Unterversorgung der Patienten zu vermeiden, muss jede KIA alle Medikamente beinhalten, für die es jenseits einer AVG keine therapeutisch vergleichbare Alternative gibt. Zu diesen Präparaten, die ein Alleinstellungsmerkmal aufweisen, zählen im derzeitigen Regulierungssystem z. B. auch Arzneimittel, für die ein Höchstbetrag gilt. Daneben regelt die KIA den Erstattungsanspruch der Versicherten gegenüber ihrer Krankenkasse im Bereich der AVG mit ihren substituierbaren Medikamenten. Die KIA eröffnet den Krankenkassen innerhalb einer AVG die Option, unter den erstattungsfähigen Präparaten auszuwählen und mit Hilfe dieser Selektion einen Vertrags- und Preiswettbewerb auszulösen. Hersteller, die einer Krankenkasse stärkere Preisnachlässe bzw. höhere Rabatte einräumen, besitzen offensichtlich größere Chancen, auf der jeweiligen KIA gelistet zu werden. Dies setzt allerdings voraus, dass die Ärzte in der Regel listenkonform verordnen oder eine entsprechende Substitution durch die Apotheker zulassen.

Den Krankenkassen steht es grundsätzlich frei, ob sie sich für eine offene oder eine geschlossene KIA entscheiden, sie sollten aber im Sinne der Versorgungssicherheit und um allzu starken Konzentrationsprozessen auf Seiten der Hersteller vorzubeugen je AVG mindestens zwei bis drei substitutive Präparate anbieten. Zudem sollten die Ärzte grundsätzlich die Möglichkeit besitzen, in therapeutisch begründeten Ausnahmefällen von den auf der KIA gelisteten Medikamenten abzuweichen. Eine Krankenkasse verfügt im Prinzip auch über die Option, alle existierenden Präparate einer Arzneimittelgruppe auf ihre KIA zu setzen. Sie dürfte dann aber geringere Preisnachlässe erzielen als eine Krankenkasse, die je AVG selektiver verfährt. In diesem Kontext weist die Kombination aus AVG und KIA auch den Vorzug auf, die Aktivitäten der pharmazeutischen Hersteller stärker von der Ebene der Pharmareferenten im Außendienst auf vertragliche Verhandlungen mit den Krankenkassen zu verlagern. Dieser Anreiz besteht umso mehr, je stärker eine Krankenkasse bei den AVG ihre KIA eingrenzt.

Auf den ersten Blick scheinen AVG große Gemeinsamkeiten mit den Festbetragsgruppen (FBG) aufzuweisen. Es bestehen jedoch u. a. folgende erhebliche Unterschiede:

- die FBG-Systematik ist wirkstoffbezogen und weniger differenziert als die AVG-Systematik, die sich an Indikationen und Patientengruppen orientiert
- für die FBG-gelisteten Wirkstoffe gilt unabhängig von ihrer indikationsspezifischen Zulassung und Anwendung ein Festbetrag, während die AVG-gelisteten Präparate keine unmittelbar preisregulierende Funktion besitzen
- die Festbetragsarzneimittel konkurrieren beim Arzt und in der Apotheke um den Absatz, die AVG-gelisteten Medikamente bei den Krankenkassen mit Rabatten um einen Aufnahme in die KIA
- da die AVG-Präparate in mehreren AVG erscheinen können, ergibt sich für sie im Unterschied zu den Festbetragsarzneimitteln jeweils eine spezifische Konkurrenzsituation
- während der Bildung einer FBG auch wirtschaftliche Kriterien zugrunde liegen, beschränkt sich die Bildung einer AVG auf rein medizinisch-pharmakologische Zuordnungskriterien

II.2.3. Vertragsmodelle als Lösungsansätze

Vor dem Hintergrund der geltenden gesetzlichen Regelungen treten neben der dringlichen Verbesserung von klinischen Studien im Rahmen der onkologischen Arzneimittelversorgung, wie bereits angedeutet, vor allem zwei Probleme auf: Zum einen geht es um die Festsetzung der Erstattung eines Medikamentes bei zum Zeitpunkt der Marktzulassung zwar vermuteten, aber noch nicht hinreichend belegtem innovativen Potential. Zum anderen sehen sich, wenn der vom Hersteller geforderte Preis über dem Höchstbetrag liegt, die Patienten gezwungen, den Differenzbetrag zu finanzieren, da es bei diesen Arzneimitteln keine gleichwertige therapeutische Alternative gibt. Es stellt sich insofern die Frage, ob und inwieweit Vertragsmodelle zur Lösung dieser beiden zentralen Probleme beitragen können. Problematisch erscheint in diesem Kontext auch - obgleich das Gesetz diese Möglichkeit eröffnet - wenn der Hersteller bei Medikamenten ohne therapeutische Alternative einen Preis fordert, der in keinem Verhältnis zur ihrer Wirksamkeit („effectiveness“) steht. Der Koalitionsvertrag zwischen CDU/CSU und FDP sieht in Vereinbarungen zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Herstellern einen Weg, um „die Chancen innovativer Arzneimittel für Patienten, Wachstum und Beschäftigung... künftig besser [zu] nutzen, ohne dabei die Finanzierung der Krankenversicherung zu gefährden“ (Koalitionsvertrag von CDU/CSU und FDP 2009).

Vertragsmodelle können grundsätzlich

- am Input bzw. den Kosten
- am Prozess oder
- am Ergebnis bzw. Outcome

ansetzen.

Zu den Konzepten, die sich am Input orientieren, gehören vor allem Rabatt- und Cost Sharing-Modelle, während Pay-For-Performance auf den Behandlungsprozess abzielt. Dagegen verfolgen die outcomebezogenen Vertragsmodelle, wie z.B. Risk-Sharing- oder Mehrwert-Verträge, noch etwas ambitiöser ein „Payment by Results“. Als Vertragspartner der pharmazeutischen Hersteller kommen sowohl einzelne Krankenkassen, aber auch Krankenkassenarten oder der Spitzenverband Bund der Krankenkassen in Frage.

Bei den Arzneimitteln, die unter einen Höchstbetrag fallen, scheiden Verhandlungsmodelle, die sich am Prozess oder am Outcome orientieren, als Lösungsansätze aus, denn es bereiten hier nicht die Qualität der Behandlung oder der therapeutische Zusatznutzen die Probleme, sondern die hohen Kosten, die den Höchstbetrag übersteigen. Sofern der Hersteller seinen Preis nicht auf den Höchstbetrag absenkt, weil dieser Preis ausländischen Regulierungsbehörden als Benchmark dient und er somit dort erhebliche Umsatzeinbußen befürchtet, bieten sich Rabattverträge mit den Krankenkassen als Lösungsansatz an. Wenn die gewährten Rabatte die Differenz zwischen dem offiziell geforderten Preis des Medikamentes und dem Höchstbetrag abdecken, können die Krankenkassen diese Präparate vollständig finanzieren und ihren Patienten Zuzahlungen ersparen. Diese Lösung ähnelt hinsichtlich des Ergebnisses und der Motivation der Beteiligten den Rabattverträgen zwischen pharmazeutischen Herstellern und Krankenkassen über kurzwirksame Insulinanaloga. Um die Voraussetzungen für die Verschreibung und Erstattung im Rahmen der GKV zu erfüllen, schlossen die Hersteller mit den Krankenkassen Rabattverträge und glichen so die Preisdifferenz zwischen Analog- und Humaninsulinen aus (vgl. Zeiner 2008). Die Hersteller sicherten mit Hilfe dieser Rabattverträge ihren Absatz und die Patienten erhielten weiterhin die von ihnen gewünschte Behandlung.

Die pharmazeutischen Hersteller sehen sich zwar nicht gezwungen, ihre Preise auf den Höchstbetrag abzusenken oder bestehende Preisdifferenzen über Rabatte zu kompensieren, es gibt aber durchaus Gründe, die ein solches Verhalten in dynamischer Sicht wahrscheinlich erscheinen lassen, weil es mittel- und langfristig in ihrem Interesse liegen kann. Zunächst müssen die pharmazeutischen Hersteller, wenn der Preis ihres Medikamentes deutlich über dem Höchstbetrag liegt, u.U. mit einer erheblich niedrigeren

Nachfrage rechnen, da viele Patienten die Preisdifferenzen nicht bezahlen möchten bzw. können. Dies gilt vor allem für Arzneimittel in Indikationsbereichen, in denen Patienten mit niedrigerem sozialem Status und geringem Einkommen überwiegen. Der zusätzliche Absatz, den die Rabattverträge ermöglichen, dürfte mit seinen Deckungsbeiträgen die finanziellen Effekte der faktischen Preisreduktion überkompensieren. Zudem kann das Festhalten am Höchstbetrag mit seinen negativen Konsequenzen für die Patienten dem Image des Unternehmens schaden. Schließlich muss der pharmazeutische Hersteller bei künftigen Entscheidungen über Höchstbeträge oder Erstattungen von Medikamenten mit möglichem, aber noch nicht hinreichend belegtem Patientennutzen innerhalb der Spielräume, die sich dem G-BA und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen hier in legaler Weise eröffnen, Reaktionen zu Ungunsten des Unternehmens in Rechnung stellen.

Schwieriger gestaltet sich eine für Patienten, Hersteller und Krankenkassen zufrieden stellende Lösung bei Medikamenten, deren therapeutischer Behandlungsbeitrag zum Zeitpunkt ihrer Zulassung noch unsicher ist. Zudem stellt es eher den Regelfall dar, dass zum Zeitpunkt der Zulassung noch keine ausreichenden Daten über den Nutzen unter Alltagsbedingungen und damit für eine Nutzen-Kosten-Bewertung von patentgeschützten onkologischen Arzneimitteln als Grundlage für eine dauerhafte Festsetzung der Erstattung durch die GKV vorliegen. Dies gilt u.a. für die Wirksamkeit („effectiveness“) des Medikaments unter Alltagsbedingungen in der späteren Praxis im Unterschied zur „Efficacy“ im Rahmen der klinischen Studien. Bei dieser Konstellation gibt es zunächst zwei extreme Lösungen: Die eine besteht darin, das Medikament erst nach einer validen gesundheitsökonomischen Bewertung in die Erstattung aufzunehmen, was einer „echten“ vierten Hürde in Form einer GKV-weiten Positivliste entspricht. Dieses Verfahren besitzt den offensichtlichen Nachteil, dass sie den Zugang zu Arzneimitteln, die eine verbesserte Behandlungsmöglichkeit bieten, für einen relevanten Zeitraum behindern und auch die Anreize für die pharmazeutische Forschung am Standort Deutschland mindern. Bei der gegenteiligen extremen Alternative erstattet die GKV ab der Zulassung den vom Hersteller geforderten Preis. Dies stellt zwar die geltende Regelung dar, die aber vor dem Hintergrund der im Bereich der Onkologie in Zukunft zu erwartenden Neuzulassungen von Medikamenten die Finanzierung der GKV stark zu belasten droht. Zudem kann der erstattete Preis im ungünstigen Fall für einen relevanten Zeitraum in einem Missverhältnis zum später ermittelten therapeutischen Zusatznutzen stehen. Angesichts der Nachteile dieser beiden extremen Varianten stellt sich die Frage nach zielorientierten Alternativen, die auch auf Vertragsmodellen aufbauen können.

Als eine mögliche Lösung für die o.a. Problematik bietet es sich an, das Medikament bis zur validen Bewertung der Kosteneffektivität mit einem vorläufigen Höchst- bzw. Erstattungsbetrag zu belegen, der vor allem die potentielle Höhe und die geschätzte Eintrittswahrscheinlichkeit des zusätzlichen Patientennutzens berücksichtigt. Ein fortlaufendes Monitoring, das nach vorgegebenen einheitlichen Regeln und Kriterien erfolgt, dient zur Überprüfung und Anpassung der Erstattungsbeiträge. Dieses Monitoring kann vom pharmazeutischen Unternehmen oder einer unabhängigen Institution, die Versorgungsforschung betreibt, durchgeführt werden. Bei Medikamenten mit einem relativ niedrigen Ausgabenvolumen sprechen Aspekte der Verwaltungseffizienz für ein Monitoring des Unternehmens. In diesem Kontext gilt es zu berücksichtigen, dass weder dieses spezialisierte Institut und später das IQWiG alle onkologischen Arzneimittel einem intensiven Monitoring bzw. einer validen Nutzen-Kosten-Bewertung unterziehen können. Dies zwingt zu einer Konzentration auf Medikamente, die ein hohes Ausgabenvolumen erwarten lassen oder über deren gesundheitlichen Netto-Nutzen und hier insbesondere ihre Nebenwirkungen zum Zeitpunkt der Zulassung noch erhebliche Unklarheit herrscht (Früherkennung und Priorisierung durch HSS, siehe IV.2.1).

Der Zeitraum bis zur endgültigen Eingruppierung des Arzneimittels bedarf ab dem Zulassungszeitpunkt einer zeitlichen Begrenzung, die das Institut, dem die Versorgungsforschung obliegt, in Abhängigkeit von der Problemlage vorgibt. Dem Unternehmen fällt dann die Aufgabe zu, im Rahmen des Monitorings innerhalb dieses Zeitraumes die therapeutischen Vorteile seines Medikamentes für den Patienten nachzuweisen. Gelingt dies nicht, tritt an die Stelle des vorläufigen Höchstbetrages eine Erstattung, die sich an ähnlich wirksamen Medikamenten orientiert, d.h. in der Regel ein Festbetrag (evtl. möglich, wenn Biosimilars in den Markt eingeführt werden). Die Vorgabe einer zeitlichen Begrenzung, die auch für das Institut gilt, dient ebenso der Transparenz und Planungssicherheit des pharmazeutischen Unternehmens. Im Rahmen dieser Evaluierung könnte auch der Fall eintreten, dass mit dem neuen Arzneimittel ein höherer Behandlungserfolg erreicht wird, als zum Zeitpunkt der Zulassung erwartet, was einen höheren Erstattungsbetrag rechtfertigt. Das Institut, das hier die Versorgungsforschung durchführt und das Monitoring der pharmazeutischen Unternehmen begleitet, sollte seine Entscheidungen in objektiver Weise am feststellbaren Zusatznutzen ausrichten und weder an den finanziellen Interessen der Hersteller, noch an den fiskalischen Belangen der Krankenkassen.

Die Wahrscheinlichkeit, dass der Hersteller seinen Preis dem vorläufigen Erstattungsbetrag anpasst, erscheint hier noch höher als bei dem Höchstbetrag, der auf einer validen

Nutzen-Kosten-Bewertung aufbaut. Bei dem vorläufigen Höchst- bzw. Erstattungsbetrag kann sich der pharmazeutische Hersteller nämlich noch nicht auf ein offiziell bestätigtes therapeutisches Alleinstellungsmerkmal seines Medikamentes im Sinne des § 31 Abs. 2 SGB V berufen, denn das Arzneimittel befindet sich hinsichtlich seines therapeutischen Wertes quasi noch in einer „Testphase“. Da der deutsche Arzneimittelmarkt den drittgrößten der Welt darstellt und die GKV hieran einen Anteil von über 70% besitzt, dürften die Hersteller auch kaum das Risiko eingehen, wegen eines zu hohen Preises in einem Übergangszeitraum einen erheblichen Teil der Nachfrage zu verlieren.

Den pharmazeutischen Herstellern verbleibt auch noch die Alternative mit dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen einen Cost- oder Risk-Sharing-Vertrag abzuschließen. Diese Alternative bietet sich für den Hersteller vor allem dann an, wenn der Abgabepreis seines Medikamentes in Deutschland ausländischen Regulierungen als Benchmark dient. Cost-Sharing-Verträge setzen allerdings als Planungsgrundlage für die Vertragspartner ein in seinem Umfang weitgehend bekanntes Patientenkollektiv voraus. Sofern der Cost-Sharing-Vertrag auch potentiellen Off-Label-Use einschließt, gewährt er dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen Transparenz und Sicherheit hinsichtlich des künftigen Ausgabenvolumens. Etwaige Erweiterungen des Patientenkreises oder (andere) angebotsinduzierte Nachfrageeffekte gehen dann zwangsläufig zu Lasten des pharmazeutischen Herstellers, dem unabhängig davon nur das ex ante vereinbarte Erstattungsvolumen zusteht.

In Risk-Sharing-Verträgen garantiert der pharmazeutische Hersteller dem Vertragspartner das spätere Eintreten eines zuvor vereinbarten Behandlungsziels, andernfalls erstattet er den Preis, d.h. hier die Preisdifferenz zur bisherigen Standardtherapie, ganz oder teilweise zurück. Der Hersteller geht damit im Vergleich zur Festlegung eines vorläufigen Erstattungsbetrages insofern ein erhebliches Risiko ein, als er dann für sein Arzneimittel im ungünstigen Fall auch für den Erprobungszeitraum nur eine Erstattung in Höhe der bisherigen Standardtherapie erhält. Er dürfte daher nur dann einen Risk-Sharing-Vertrag abschließen, wenn er aufgrund der klinischen Prüfung und u.U. zusätzlicher Informationen zur verbesserten Wirksamkeit seines Medikamentes und dessen nachträglicher Bestätigung durch valide Versorgungsstudien überzeugt ist. Die Problematik besteht hier in der Formulierung eindeutiger bzw. kontrollierbarer und justizabler Kriterien für die Erfassung des Behandlungserfolgs. Die Erfahrung mit den bisherigen – noch recht seltenen – Risk-Sharing-Verträgen lehrt, dass die Konzipierung guter Verträge auf beiden Seiten mit einem erheblichen Aufwand einhergeht. Gleichwohl verdient dieses „Payment by Result“ schon unter Zielaspekten zumindest als Option eine Chance.

II.2.4. Erweiterte Vorschläge⁸

- Die freie Preisfestsetzung durch die pharmazeutischen Unternehmer wird aufgehoben und durch ein transparentes Preisfestsetzungsverfahren ersetzt, in dem die pharmazeutische Industrie mit einem geeigneten Partner (Spitzenverband der Krankenkassen, G-BA, Medizinischer Dienst) einen GKV Erstattungspreis aushandelt.
- Basis der Preisverhandlung soll eine Kosten-Nutzen-Bewertung des neuen Arzneimittels sein. Für Solisten müssen die bisher vereinbarten Voraussetzungen der Evaluierung der Kosteneffektivität verändert werden, da diese Bewertungen (siehe §31 SGB V) nur im Rahmen eines Vergleiches mit anderen therapeutischen Optionen angewendet werden kann.
- Die Preisfestsetzung wird durch Preis-Volumen-Abkommen/Rabatte ergänzt, um zu verhindern, dass bei einem gegebenen Preis der Umsatz über eine Mengenausweitung gesteigert wird. Solche Preis-Volumen-Verträge können das Gesamtvolumen kontrollieren oder die Mengen Tagesdosen pro behandeltem Patienten (siehe Frankreich).
- Die maximal zu erstattenden Jahrestherapiekosten werden GKV-weit festgelegt. Durch die Einführung des Gesundheitsfonds können die Krankenkassen die Versicherungsbeiträge nicht mehr selber festlegen. Mit der Festlegung einer Höchstgrenze der Ausgaben soll verhindert werden, dass die Vertragspartner „Mondpreise“ fordern und dadurch der Beitragssatz für den Fonds erhöht werden müsste. Dass solche Ausgabensteigerungen ausschließlich über einen Zusatzbeitrag alleine von den Versicherten aufgebracht werden müsste, widerspricht dem Grundsatz der GKV einer einkommensunabhängigen Leistungspflicht.
- Jedes zugelassene Medikament steht wie bisher ab der Zulassung sofort allen Patienten zur Verfügung. In der Onkologie findet hinsichtlich der Spezialpräparate nach der Zulassung keine Einschränkung des Verordnerkreises statt. Alternativvorschläge könnten die Verordnung innovativer Medikamente auf eine festgelegte Spezialistengruppe (ambulant, stationär oder in Zentren) beschränken. Durch diese begrenzte Gruppe sollen dann die Daten für die bei der Zulassung fehlenden Daten zur Durchführung einer Kosten-Nutzen-Bewertung generiert werden.
- An der im Rahmen von Postzulassungsstudien notwendigen Dokumentation müssen alle Verordner (und Patienten) teilnehmen. Das schließt die Dokumentation der klinischen Daten ein.

⁸ basierend auf S.Schmitz (2009).

- Nach Indikationserweiterungen wird der Preis mit Blick auf den Nutzen für die Patienten, die Größe der betroffenen Bevölkerung und der Schwere der Erkrankung ggf. neu gesetzt.

II.2.5 Einführung von Biosimilars

Der Preis für Biosimilars muss den Herstellern erlauben, ihre Gesamtkosten zu decken. Im Gegensatz zu Originalherstellern profitieren sie nicht von der Marktexklusivität ihres Produktes, sondern müssen ihre Entwicklungskosten unter Wettbewerbsbedingungen refinanzieren. Im Vergleich zur Generikasperte ist der Anreiz zur Substitution durch den geringeren Preisunterschied zwischen Biosimilars und den Originalprodukten vermindert, obwohl Substituierbarkeit von biotechnologischen Originalprodukten durch Biosimilars in der Medizin allgemein positiv gesehen wird (Akdae 2008). Da Biosimilars sich in ihrer biologischen Wirkung, insbesondere in ihrer Immunogenität und bezüglich des Auftretens neutralisierender Antikörper nicht genau wie das Referenzprodukt verhalten, werden sie vor der Zulassung in klinischen Prüfungen auf ihre Sicherheit, Wirksamkeit, Qualität und Vergleichbarkeit mit dem Referenzprodukt hinsichtlich dieser Kriterien getestet. Nach der Zulassung sind sie Bestandteil von Nachmarktkontrollen, um gesondert Arzneimittelrisiken zu dokumentieren und abzuwehren (Pro Generika 2009).

Die Einführung von kostensenkenden Biosimilars wird durch Markteintrittsbarrieren und missbräuchliche Preispolitiken von Originalherstellern, die die Preise der Biosimilars unterbieten, gefährdet. Als Folge könnten Hersteller von einer Investition in Biosimilars absehen. Auch die Möglichkeit von Rabattverträgen für patentierte Arzneimittel zum Zweck der Absatzsicherung nach Ablauf des Patents und staatliche Regularien, wie Festbeträge, stellen Hindernisse für die Markteinführung von Biosimilars dar, da sie zum Angleich der Preise von Originalpräparaten und Biosimilars führen (IGES 2008).

Um den Markteintritt von Biosimilars ordnungspolitisch vorzubereiten, könnten folgende Anpassungen stattfinden:

- Einführung des Wettbewerbs durch Ausgestaltung von Rabattverträgen, die die Einführung von Biosimilars fördern.
- Biosimilars werden über eine bestimmte Dauer nicht in Regelungen zur Bildung von Festbeträgen einbezogen.

- Biosimilarhersteller können bei missbräuchlicher Preisbildung und Markteintrittsbarrieren durch die Hersteller der Originalpräparate die Anwendung des Gesetzes gegen Wettbewerbsbeschränkungen beim Bundeskartellamt einfordern.
- Die Einführung von Quoten in die Arzneimittelrahmenvereinbarung, nach denen bei der Verfügbarkeit eines Biosimilars gefordert wird, dass mindestens 50% der Verordnungen auf die kostengünstigere Variante entfallen (§84 Abs. 7, SGB V).

III. Effizienzaspekte der Versorgung

III.1. Palliative oder präventive Versorgung

Eine Reallokation von Ressourcen (palliativ versus präventiv) ist notwendig, um Bereiche der Unterversorgung ebenso wie Verschwendungen zu eliminieren. Die Beendigung der Chemotherapie zu einem angemessenen Zeitpunkt bei fortgeschrittener Krebserkrankung ist für die Lebensqualität der Patienten von großer Bedeutung. Die Beendigung der Chemotherapie spätestens innerhalb der letzten 2 Wochen eines Patienten gilt dabei als Benchmark in der Qualitätsmessung der klinischen Praxis (Quality Oncology Practice Initiative) der American Society of Clinical Oncology (Kao et al. 2009). Auf Grundlage einer allerdings retrospektiven Auswertung an zwei Krebszentren in Australien im Zeitraum 2005 bis 2007 untersuchten Kao et al. den Anteil der Patienten mit metastasierter Krebserkrankung, die überhaupt eine palliative Chemotherapie erhielten, und den Anteil, bei denen diese Chemotherapie in den letzten 2 bis 4 Wochen vor dem Tod verabreicht wurde. Nach der Studie von Kao et al. bestimmten insbesondere das Alter des Patienten, die Tumorart und das Ansprechen auf die Chemotherapie, ob eine palliative Chemotherapie innerhalb der letzten 2 Wochen vor dem Tod gegeben wurde. Die Entscheidung des individuellen Arztes war in dieser Auswertung der einzige prädiktive Parameter für die Fortsetzung der Chemotherapie innerhalb der letzten 4 Lebenswochen eines Patienten. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass der Einsatz von Chemotherapien, aber auch weniger toxischer neuer Wirkstoffe, mit fraglichem Nutzen für den Patienten am Lebensende zu häufig erfolgt. Daraus resultieren u.a. eine Verzögerung der palliativmedizinischen Betreuung von Patienten mit fortgeschrittenen, intensiv vorbehandelten Krebserkrankungen und hohe Kosten für die individuelle Patientenbetreuung, aber auch generell für das Gesundheitssystem.

Die Ergebnisse der Auswertung von Kao et al. (2009) stehen im Einklang mit Ergebnissen von Earle et al. (2008), die auf Grundlage von Krankenkassendaten Indikatoren für die Behandlungsqualität von Patienten am Ende ihres Lebens identifizierten. Dabei erwies sich die Vergabe von Chemotherapie bis zum Lebensende häufig als unnötig aggressiv und führte zu der Empfehlung, dass weniger als 10% der Patienten eine Chemotherapie in den letzten 14 Tagen ihres Lebens erhalten sollten. Die hohen Therapiekosten, die häufig am Lebensende auftreten und die Verbesserung der Lebensqualität gerade in einer palliativen Situation erfordern die Etablierung von Qualitätsindikatoren und

Prognose-Scores zur verbleibenden Überlebenszeit der Patienten, um die Grundlage für die Allokation der Ressourcen zu schaffen.

Die Allokation von Ressourcen im medizinischen Alltag wird u.a. auch von ökonomischen Faktoren beeinflusst. Implizite Rationierung wird von Ärzten und Wissenschaftlern abgelehnt, doch internationale empirische Studie auf der Mikroebene belegen, dass die Kosten der Krebsbehandlung in manchen Fällen die Therapieentscheidung mitbestimmen (für die USA siehe, Hurst et al. 2005). Für Deutschland liegen bezogen auf die Onkologie zu dieser Fragestellung keine empirischen Daten vor. In einer qualitativen Interviewstudie, die zur Zeit durchgeführt wird, wird der Einfluss von Kosten auf die Therapieentscheidung bei der Behandlung von Menschen mit unheilbaren Tumorerkrankungen von deutschen und britischen Onkologen untersucht. Ökonomische Faktoren haben nach ersten Auswertungen zufolge Auswirkungen auf die Therapieentscheidung (Ludwig et al. 2009b). Der Arzt hat die medizinische Expertise und die Kenntnisse der Krankengeschichte, die ihn am ehesten in die Position versetzen, Allokationsentscheidungen zu treffen, zugleich stellen diese Allokationsentscheidungen für den Arzt eine Belastung dar. Laut einer Untersuchung von Strech et al. (2008), in dessen Rahmen sie verschiedene qualitative Interviewstudien mit Ärzten durchführten, sind Ärzte mit Gewissenskonflikten konfrontiert, dass begrenzte Ressourcen verhindern, Patienten nach ihren Bedürfnissen zu behandeln. Um Ärzte in diesem Zwiespalt zu stützen und damit Patienten bei vergleichbaren Erkrankungssituationen eine vergleichbare Behandlungen erhalten, könnte über Kriterien einer expliziten Rationierung nachgedacht werden, wie sie u.a. in Großbritannien eingeführt wurden. Die Finanzierung der Behandlung des metastasierten Darmkrebs mit Cetuximab ist gebunden an die Metastasenbildung und – ausbreitung und an operative Behandlungsmöglichkeiten, die Stabilität des Patienten und die finanzielle Beteiligung des Herstellers (NICE 2009c).

Die aus der Chirurgie bekannte Mindestmengenregelung kann auch in der Onkologie zu einer Verbesserung der Entscheidungssicherheit in der Anwendung von Arzneimitteln führen. Nur wenn jährlich eine bestimmte Anzahl an Therapien in einer Indikation durchgeführt wird, können auch die Effekte erkannt werden, so dass die Qualität der Versorgung im Rahmen der gewonnenen Erfahrungen steigt und in diesem Zusammenhang sogar die Kosten sinken können. Auf alle Fälle scheint die Steigerung der Versorgungseffizienz möglich zu sein. Ähnlich wie schon bei chirurgischen Eingriffen geschehen, sollten daher auch für onkologische Interventionen Mindestbehandlungsmengen vereinbart werden, die sowohl Qualitäts- wie auch Kostengesichtspunkte berücksichtigen.

III.2. Versorgung mit parenteralen Zubereitungen

Die Zytostatika-Rezepturen machen einen hohen Ausgabenanteil aus. Im Arzneiverordnungs-Report 2009 wird darauf hingewiesen, dass auf diese individuell angefertigten Arzneimittelausgaben in Höhe von 1.6 Mrd. Euro entfielen (2007 1,4 Mrd. Euro). Seit dem Jahre 2004 haben sich die Ausgaben für diese Rezepturen nahezu verdoppelt. Die Versorgung der Patienten mit parenteralen Zubereitungen in der Onkologie findet durch Krankenhausapotheken und eine relativ kleine Anzahl von Apotheken statt.

Mittlerweile ist das Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften in Kraft getreten. Ziel der Neuregelungen war u.a. für öffentliche Apotheken und Krankenhausapotheken gleiche Regelungen für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie zu schaffen. Versorgungsverträge zwischen den Krankenkassen und einzelnen Apotheken in der Onkologie beziehen sich zukünftig nicht mehr nur auf „Zytostatika“, sondern erfassen auch andere parenterale Zubereitungen (z.B. Biopharmazeutika und Supportiva) aus Fertigarzneimitteln, die in der onkologischen Behandlung eingesetzt werden. Durch diese Ergänzung können Versorgungsverträge auch für biotechnologische Fertigarzneimittel abgeschlossen werden.

Die Preisgestaltung für Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln ist durch die Änderung des §129/§129a SGB V im Juli 2009 auf eine neue Grundlage gestellt worden. Demnach existieren nun drei Wege der Preisgestaltung:

- Apotheken können bei parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie Vereinbarungen mit den Krankenkassen schließen (§129 Abs. 5 SGBV).
- Preise können zwischen der Spitzenorganisation der Apotheken und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen vereinbart werden.
- Apotheker berechnen den tatsächlichen Einkaufspreis. Dieser Preis darf dabei nicht höher liegen, als der Apothekenabgabepreis, der sich aus der Arzneimittelpreisverordnung abzüglich des Herstellerrabatts von 6%, den Apotheken an Krankenkassen weitergeben müssen, ergibt (§130a Abs. 1 SGB V).

Um eine höhere Kosten- bzw. Preistransparenz zu schaffen und Einkaufsvorteile bzw. Rabatte, die zwischen dem Apotheker und dem Hersteller ausgehandelt wurden, an die Krankenkassen bzw. Versicherten weiterzugeben, ist eine Regelung eingeführt worden, die die Krankenkassen bzw. ihre Verbände ermächtigt, Auskunft seitens der Apotheker und Hersteller über ihre Preisverhandlungen einzuholen. Denn nur so kann verhindert

werden, dass die Weitergabe von Einkaufsvorteilen durch Zwischenschaltung eines eigenen Herstellungsbetriebes umgangen wird. Krankenhausapotheken können erst dann verordnete Arzneimittel an Ambulanzen abgeben, wenn eine Vereinbarung mit den Krankenkassen nach § 129a SGB V besteht. Die Preisoffenlegung, die von den Krankenkassen eingefordert werden kann, gilt auch für Krankenhausapotheken. Die Einführung dieser neuen Regelung birgt die Gefahr der Öffnung der Krankenhäuser für die ambulante Behandlung (§116b SGB V), die zur Sicherstellung der ambulanten Versorgung gerade für schwere Erkrankungen wie Krebs gefördert wird, entgegenzuwirken. Durch die Pflicht zur Offenlegung hat sich die Verhandlungsposition der Krankenhäuser gegenüber den Krankenkassen geschwächt. Den Apotheken entstehen in der Herstellung von parenteralen Zubereitungen Kosten durch die Einhaltung von Sicherheits- und Hygienevorschriften, die bei der Herstellung steriler Arzneimittel beachtet werden müssen (u.a. Good Manufacturing Practice-Leitlinie zur Herstellung steriler Arzneimittel). Ein zusätzlicher Kostenfaktor ist die Vorratshaltung eines Warenlagers, um eine unmittelbare und umgehende Patientenversorgung zu gewährleisten. Den Krankenhäusern sollten von den Kassen eine Herstellungspauschale zugestanden werden, damit diese Aufwendungen im Krankenhaus für z.B. GMP-Labor, Ganzkörper-Reinraum Anforderungen, Vorratshaltung etc. entsprechend vergütet werden.

Der Herstellerrabatt für Fertigarzneimittel (6%) gilt jetzt im Übrigen auch für Rezepturarzneimittel bzw. parenterale Zubereitungen von Zytostatika und Biopharmazeutika). Die Pharmaindustrie begegnet diesem Rabatt mit einer Erhöhung der Preise (z.B. Roche um 9% für monoklonale Antikörper), die ab Januar 2010 für Apotheken flächendeckend gilt, d.h. es könnte vergünstigte Klinikware ab 1.1.2010 nicht mehr geben. In diesem Kontext wird u.a. eine zweite Kundennummer für die Krankenhausapotheken diskutiert (eine für stationär verabreichte Arzneimittel, eine andere für ambulante, wobei für die letztgenannte identische Konditionen wie für öffentliche Apotheken gelten sollen).

Wenn es allerdings in der Gesetzesbegründung heißt, dass öffentliche Apotheken im Einkauf den Krankenhausapotheken, gleichgestellt werden, muss es auch auf der Ertragsseite Gleichberechtigung geben.

Daher werden folgende Regelungen vorgeschlagen:

- Für öffentliche und Krankenhausapotheken gelten gleiche Bedingungen, die gemeinsam zwischen der Deutsche Krankenhausgesellschaft und dem Deutschen Apothekerverband und dem Spitzenverband der Krankenkassen ausgehandelt werden.

- In erster Linie geht es hierbei um eine auskömmliche Pauschale für die Herstellung und die begleitende pharmazeutische Dienstleistung und nicht um die Honorierung von Einkaufsverhandlungen.
- Aus Qualitätsgesichtspunkten und um die Verschwendung von Ressourcen vorzubeugen, wäre die wohnortnahe Versorgung von Krebspatienten zu stärken. Daher ist zu wünschen, dass die onkologische Versorgung mit Zytostatikazubereitungen in einem engen Zeitfenster, also unverzüglich, zu erfolgen hat. Es bedeutet eine Verschwendung von Ressourcen, wenn Zytostatika über lange Wege transportiert und eventuell verworfen werden, wenn aktuelle Laborwerte die Behandlung nicht erlauben. Zudem steht die Frage bei längeren Transportwegen der mikrobiellen Stabilität aseptischer Zubereitungen.
- Ein einheitliches System zum Umgang mit Arzneimittelnebenwirkungen und zur Vermeidung von lebensbedrohlichen Medication Errors führt ebenfalls zu einer Qualitätsverbesserung.

IV. Infrastruktur zur Evidenzgewinnung, Dokumentation und Veröffentlichung versorgungsrelevanter Daten für die Erstattungsentscheidung und Leitlinienbildung

Zum Zeitpunkt der Zulassung kann der nach §35b SGB V relevante (Zusatz-) Nutzen eines Arzneimittels häufig noch nicht bewertet werden. Diese Unsicherheit geht zum einen auf Schwierigkeiten beim Design der klinischen Studien, z.B. der Definition patientenrelevanter Endpunkte und zum anderen auf grundsätzliche Unterschiede zurück, die zwischen den Bedingungen klinischer Studien und der Alltagsanwendung (Patientenauswahl) bestehen. In §35b SGB V ist der Patientennutzen definiert als Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität, bei der wirtschaftlichen Bewertung auch die Angemessenheit und Zumutbarkeit einer Kostenübernahme durch die Versichertengemeinschaft.

Versorgungsrelevante Fragestellungen, die die Wirksamkeit („effectiveness“) von Arzneimitteln hinsichtlich eines therapeutischen Zusatznutzens vergleichen, können durch klinische Zulassungsprüfungen, die die non-inferiority eines Arzneimittels nachweisen, nicht beantwortet werden. Zulassungen sind immer absolute, nur auf das eine Produkt gerichtete Entscheidungen. Therapieentscheidungen von Ärzten werden typischerweise unter Berücksichtigung von Vergleichen unterschiedlicher Therapieoptionen getroffen, um auch auf die jeweiligen Patientenpräferenzen und individuellen Krankheitssituationen der Patienten besser „antworten“ zu können. Wenn aber solche Vergleichsstudien nicht vorliegen, sind Ärzte in ihren Therapiemöglichkeiten eingeschränkt. Die GKV hat daher die Aufgabe, die Optionen der Therapiemöglichkeiten besser abzusichern, die Patientenorientierung (Patient Related Outcome; PRO) zu verbessern und damit die Therapiesicherheit zu erhöhen. Zum Zeitpunkt der Zulassung gibt es zahlreiche offene Fragen zur vergleichenden Wirkung onkologischer Arzneimittel („relative effectiveness“), aber z.B. auch zum Zeitpunkt des Beginns einer systemischen Therapie, zur geeigneten Dosierung, zur Sequenz (als First-Line- bzw. Second-Line-Therapie), zur Auswirkung auf die Lebensqualität und zur Symptomkontrolle und Fragen zur Anwendbarkeit in anderen Indikationen. Die Möglichkeiten von Indikationserweiterungen werden in einem gestaffelten Verfahren seitens der pharmazeutischen Hersteller geprüft. In Fällen, in denen die Industrie kein Interesse an der Prüfung der Indikationserweiterungen hat, z.B. aus wirtschaftlichen Gründen (siehe Beispiel von Bevacizumab zur Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration, Kapitel IV.2.2.) müssen andere Wege der

Studienfinanzierung gefunden werden. Um diese Wissenslücken zu füllen, müssen diese durch Schnellbewertungen des Arzneimittelnutzens identifiziert werden.

Eine derzeit in den USA forcierte Strategie zur Ermittlung des Zusatznutzens neuer Therapieverfahren für den Patienten besteht in der Finanzierung und Implementierung von „Comparative Effectiveness Research“ (CER). Im Rahmen des American Recovery and Reinvestment Acts, der am 17. Februar 2009 unterzeichnet wurde, werden in den folgenden zwei Jahren 1,1 Mrd. US-Dollar für die Durchführung von Forschungsprojekten zur vergleichenden Prüfung von, z.B. diagnostischen Methoden, Arzneimitteln und anderen Therapieverfahren bereitgestellt. Im Rahmen dieses Gesetzes ist ein Federal Coordinating Council for Comparative Effectiveness eingesetzt worden, der die Regierung in der Koordination, Durchführung und Finanzierung von klinischen Vergleichsstudien berät (U.S. Department of Health and Human Services 2009). Im Rahmen von CER sollen neben der Durchführung von Vergleichsstudien, in deren Rahmen Standardtherapieverfahren „Head-to-Head“ gegen neue Interventionen getestet werden, auch die methodischen Grundlagen hinsichtlich des Studiendesigns und patientenrelevanter Endpunkte erarbeitet werden. Im Vorfeld der Nutzenbewertung im Rahmen von CER müssen methodische Kriterien bestimmt und transparent festgelegt werden.

Aus klinischer Perspektive ist dieser Ansatz zur wissenschaftlichen Bewertung neuer potentiell innovativer Arzneimittel bedeutend, da er dazu beiträgt, bestehende Defizite in der realistischen Bewertung therapeutischer Innovationen zu schließen. Damit klinische Studien (vor und nach der Zulassung) klinisch relevante Ergebnisse erbringen, sollte auf folgende Aspekte geachtet werden (Ludwig 2009):

- Testung der Wirksamkeit und Anwendbarkeit medikamentöser Innovationen an größeren und weniger selektierten Patientenpopulationen;
- Vermeidung der „manipulierten“ Schwächung des Standard- oder Vergleicharmes durch Zulassung einer wirklich zeitgemäßen und optimierten Standardtherapie;
- Anwendung von objektivierbaren und sozialmedizinisch relevanten Endpunkten für Gesamtüberleben und Lebensqualität bzw. Symptomkontrolle unter Verzicht auf Surrogatparameter wie PFÜ;
- konsequente und über einen längeren Zeitraum durchgeführte Erfassung sowie Auswertung unerwünschter Wirkungen als Voraussetzung für eine realistische Einschätzung des pharmakologischen Schadenspotenzials;
- Besetzung wissenschaftlicher Gremien zur Gestaltung der CER durch unabhängige Experten.

In diesem Zusammenhang gewinnt die Versorgungsforschung für das deutsche Gesundheitssystem, ein noch weiter zu stärkendes Forschungsgebiet in Deutschland, sowie HTA an Bedeutung. Im Koalitionsvertrag der neuen Regierung wird die Versorgungsforschung explizit unter dem Titel „Mehr Forschung in der Versorgung“ erwähnt: Die Versorgungsforschung trägt dazu bei, mit Innovationen die Lebensqualität von Menschen aller Lebenslagen zu erhöhen und gleichzeitig die Finanzierbarkeit des Gesundheitssystems zu sichern. Erkenntnisse über das Versorgungsgeschehen unter Alltagsbedingungen sind dabei besonders wichtig, damit die Qualität und Effizienz der Gesundheitsversorgung bei begrenzten Ressourcen weiter steigt. Daher werden wir die Versorgungsforschung systematisch ausbauen.“ (Koalitionsvertrag 2009). Nach H. Pfaff ist Versorgungsforschung „eine grundlagen- und problemorientierte fachübergreifende Forschung, welche die Kranken- und Gesundheitsversorgung [in den Krankenhäusern, Arztpraxen und sonstigen Gesundheitseinrichtungen] in ihren Rahmenbedingungen beschreibt, kausal erklärt und aufbauend darauf Versorgungskonzepte entwickelt, deren Umsetzung begleitend erforscht und/oder unter Alltagsbedingungen evaluiert“ (Pfaff 2003). Im Fokus der Versorgungsforschung stehen der Bedarf, die Qualität (Prozess, Ergebnis) und die Verbesserung der im Alltag des Systems erbrachten Versorgung (Donner-Banzhoff et al. 2007). Sie evaluiert und fördert somit den Innovationstransfer aus klinischen Studien (“efficacy”) in die klinische Praxis (“effectiveness”) (Schrappe et al. 2006). Eng miteinander verknüpfte Zentren können mit Hilfe von methodisch anspruchsvollen Studien in der Versorgungsforschung eine Optimierung der Versorgungsstrukturen erzielen. Strukturen, Prozesse und Akteure (medizinisches Personal) sind regelmäßig hinsichtlich der Qualität unter Nutzung von „belastbaren und sprechenden“ Qualitätsindikatoren zu überprüfen. Die Erkenntnisse aus der Versorgungsforschung können dabei unterstützend dazu beitragen, Unter-, Über- und Fehlversorgungen weitestgehend zu vermeiden. Insbesondere Verschwendungen, nutzlose Anwendung von Onkologika, Einführung von Scheininnovationen usw. ließen sich in einem solchen, sich über die Transparenz selbst justierenden Netzwerk weitestgehend vermeiden oder zumindest verringern. Die Zentren für Versorgungsforschung unterlägen einer Zielorientierung, die dem Monitoring und der Verbesserung von Struktur- und Prozessqualität diene. Es wäre daher sinnvoll, einen allgemeingültigen Standard als Ausgangspunkt für Optimierungsmaßnahmen zu definieren.

HTA ist definiert als eine Form der Politikfeldforschung (Perleth und Busse 2004). HTA ist keine akademische Forschung im Sinne der Generierung neuer Erkenntnisse, sondern umfasst die Bewertung verfügbarer Evidenz und Daten und die Identifizierung von Wissenslücken. HTA fokussiert auf medizinische, organisatorische, wirtschaftliche und

gesellschaftliche kurz- und langfristige Konsequenzen, die mit der Einführung einer Technologie verbunden sind. In anderen Worten, HTA „systematically evaluates the effects of a technology on health, on the availability and distribution of resources and on other aspects of health system performance such as equity and responsiveness“ (Velasco-Garrido/Busse 2005, S. 2). HTA kann daher Entscheidungen auf unterschiedlichen Ebenen des Gesundheitssystems unterstützen, wie z. B. Erstattungsentscheidungen oder Entscheidungen zum Erstattungsbetrag. Gründe für die Erstellung von HTA-Berichten liegen vor, wenn neue Technologien eingeführt werden oder alte Technologien verändert eingesetzt werden. Die Partei, die den HTA-Bericht in Auftrag gibt, muss ihren Informationsbedarf in Form einer entscheidungsorientierten Fragestellung darstellen. Die Aufgabe der HTA-Organisationen ist es, die Fragestellung aufzubereiten und die Parameter, mit denen die Auswirkungen der Technologie messbar gemacht werden können (z. B. Parameter, die den vergleichenden Nutzen messen), zu identifizieren. Die Technologiebewertung von Arzneimitteln zur Abschätzung des Risikos, zur Risikobewertung, zum Risikomanagement und zur Risikokommunikation darf nicht als eine einmalige frühzeitige Folgeabschätzung verstanden werden, sondern als ein fortlaufender Prozess, der Wissen um das Risiko und Nutzen in Studien- und Alltagssituationen generiert. HTA ist Teil und Methode der Versorgungsforschung, wenn die Fragestellung eines HTA auf die Anwendung einer Technologie im Versorgungskontext bezogen ist und damit die „effectiveness“ einer Technologie betrifft.

In der folgenden Ausführung wird ein Modell skizziert, wie und nach welchen Maßstäben möglichst rasch Evidenz über den Nutzen und die Kosteneffektivität von onkologischen Arzneimitteln gesammelt werden kann.

IV.1. Datenquellen und Standards der Datenerhebung

IV.1.1. Datenquellen für die frühzeitige Bewertung und Qualitätskriterien

Alle Wege der Evidenzgenerierung (Register, Nicht-interventionelle Studien, HSS, Mini-HTA, randomisiert-kontrollierte klinische Studien) und alle möglichen Datenlieferer (Kliniken, Ambulanzen in Kliniken, ambulante Schwerpunktpraxen) sowie Sponsoren (Industrie und industrie-unabhängige Sponsoren) sollten grundsätzlich in Betracht gezogen werden, um Evidenz über den Nutzen und das Risiko von neuen onkologischen Arzneimitteln so rasch wie möglich zu sammeln. Hinsichtlich der Aussagekräftigkeit der Studien sollte vor allem industrie-unabhängigen Studien der Vorzug gegeben werden. Es muss ein Kriterienkatalog erstellt werden, der Anforderungen an qualitative Aspekte und

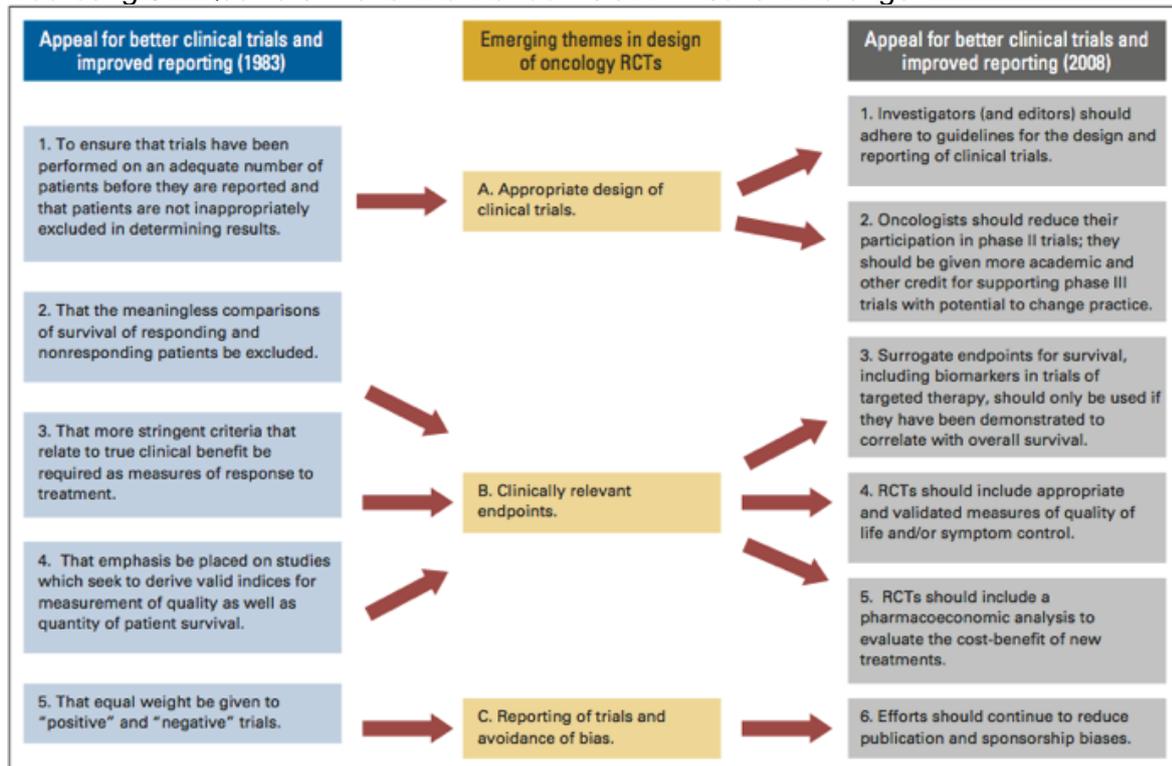
die Defizite der Evidenzgenerierung benennt. Unbedingte Datentransparenz muss gefordert werden, insbesondere der Daten der pharmazeutischen Industrie. Um die Datentransparenz zu erreichen, müssen ggf. Sanktionsmöglichkeiten in Form von Strafgebühren eingeführt werden. Die „Zeit der Unsicherheit“ wird mit mindestens zwei Jahren kalkuliert, wenn Qualitätskriterien von klinischen Studien eingehalten und eine große Anzahl an Patienten in Studien eingeschlossen werden.

Verbesserung randomisiert-klinischer Prüfungen

Anhand der wichtigen Analyse von Booth et al. (2008; siehe I.2.4.) wurden Voraussetzungen für die Verbesserung von RCTs in der Onkologie diskutiert und verschiedene Empfehlungen (siehe Abb. 5) zum geeigneten Design, klinisch relevanten Endpunkten und zur Vermeidung von „publication“ bzw. „sponsorship bias“ ausgesprochen. Prüfärzte sollten im Rahmen von RCTs (a) sich an die CONSORT-Empfehlungen zum Studiendesign und zur Veröffentlichung von Studienergebnissen halten; (b) ihre Beteiligung an Phase-II-Studien reduzieren und stattdessen verstärkt Phase-III-Studien fördern, die das Potential haben, die ärztliche Versorgungspraxis zu fördern; (c) Surrogatparameter bzw. Biomarker nur dann als Ersatz für den Goldstandard Überlebenszeit nutzen, wenn deren Korrelation mit der Überlebenszeit wissenschaftlich belegt wurde; und (d) angemessene und in klinischen Studien validierte Parameter zur Messung der Lebensqualität verwenden.

Darüber hinaus sollten RCTs pharmakoökonomische Analysen beinhalten, um die Kosteneffizienz der Behandlung bewerten zu können.

Abbildung 5: Qualitätskriterien von randomisiert-klinischen Prüfungen



Quelle: Booth und Tannock 2008.

Seit 55 Jahren wird von den National Institutes of Health (NIH) ein Programm des National Cancer Institute (NCI) zur Durchführung kooperativer klinischer Studien in der Onkologie gefördert. Dieses Programm umfasst heute 10 kooperative Gruppen und mehr als 3.100 an der Krebsbehandlung von Patienten beteiligte Institutionen, die mit 14.000 Untersuchern jährlich mehr als 25.000 Patienten für die vom NCI geplanten klinischen Studien rekrutieren. Dieses Programm hat entscheidend dazu beigetragen, dass bei verschiedenen Tumorerkrankungen wie Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter, z.B. akute Leukämien und solide Tumore, sowie operativer und adjuvanter Therapie bei Frauen mit Brustkrebs geeignete medikamentöse Strategien entwickelt bzw. sinnvolle präventive Maßnahmen ergriffen werden (R.C. Yang 2010). Analysen von insgesamt 624 klinischen Studien mit 781 randomisierten Vergleichen, die von den NCI-kooperativen Gruppen seit 1955 durchgeführt wurden und insgesamt 216.451 Patienten rekrutierten, ergaben, dass insgesamt 30% dieser RCTs der Phase III statistisch signifikante Ergebnisse zeigten und bei 80% dieser klinischen Prüfungen mit statistisch signifikanten Ergebnissen Wirkstoffe bzw. therapeutische Strategien dem experimentellen Arm überlegen waren. Sogenannte „Breakthrough Interventions“ wurden in 15% der 624 klinischen Studien entdeckt (Djulbegovic 2008). Aufgrund dieser Zahlen kann davon ausgegangen werden, dass etwa 25 bis 50% aller zwischen 1955 und 2000 durchgeführ-

ten Phase-III-RCTs zu neuen medikamentösen Krebstherapien sich als erfolgreich herausgestellt haben. Trotz dieser aus deutscher Sicht bemerkenswerten Erfolge des mit öffentlichen Geldern geförderten „Clinical Trials Cooperative Group Programme“ des NCI wurde jetzt Kritik an diesem Programm geäußert und das US-amerikanische Institute of Medicine (IOM) beauftragt, klinische Studien in der Onkologie zu bewerten und Verbesserungsvorschläge zu unterbreiten (Yang 2010, Institute of Medicine 2010). Artikel in der Laienpresse (New York Times 25. April 2010) und führenden medizinischen Fachzeitschriften (Yang 2010) kritisierten insbesondere die schwerfälligen verfahrensrechtlichen Abläufe bei der Planung klinischer Studien (Zeitraum zwischen Erstellung des Konzeptes und Genehmigung des Protokolls ca. 3 Jahre), übertriebene bürokratische Hürden und schlechte Koordination. Etwa 40% der im Rahmen des NCI-Studienprogramms begonnenen klinischen Prüfungen scheiterten, da sie nicht beendet wurden. Derzeit wird dieses Studienprogramm mit 145 Millionen US-Dollar jährlich vom NIH subventioniert. Der Bericht des IOM („A National Cancer Clinical Trials System for the 21st Century: Reinvigorating the NCI Cooperative Group Programme“) hat insgesamt 4 Ziele definiert, an denen sich die Verbesserungen dieses Programms orientieren sollten. Sie beinhalten:

1. der Beginn klinischer Studien muss beschleunigt, Effizienz des Designs und der Durchführung müssen erhöht werden;
2. wissenschaftliche Innovationen (translationale Forschung) sollten stärker berücksichtigt werden;
3. die Effizienz von Auswahl, Priorisierung und Beendigung klinischer Studien muss erhöht werden;]
4. die Einbindung von Patienten und Ärzten in klinische Studien sollte besonders gefördert werden.

Das IOM betont, dass alle an den kooperativen Studiengruppen des NCI beteiligten Gruppen, Institutionen und Wissenschaftler (d.h. Ärzte, Patienten, Krankenversicherer, NCI, öffentliche Organisationen, Akademie, Stiftungen und Industrie) ihre Rolle und Verantwortlichkeiten bei der Durchführung klinischer Studien in der Onkologie überdenken müssen und intensiver zusammenarbeiten sollten, um die Verfahren in den kooperativen Studiengruppen zu verbessern und effiziente, multidisziplinäre klinische Studien in der Onkologie zu ermöglichen.

Nicht interventionelle Studien (NIS)

30 Jahre lang war die klinische Forschung bemüht, den Ergebnissen der RCTs zur Anerkennung zu verhelfen (experimentelle klinische Forschung). Mit Hilfe von Biometrikern ist dies schließlich gelungen, mit allen Vor- und Nachteilen in der Umsetzung für die reale Versorgung. Im Rahmen von Leitlinienformulierungen begeben sich Ärzte auf die Suche nach Evidenz und stellen fest, dass sie oft nur unzureichend vorhanden ist. Ein Grund dafür sind Einschränkungen der Aussagefähigkeit der RCTs. Damit verbunden ist nämlich oft eine hohe Selektion, die Patienten und Ärzte bzw. Studienzentren betrifft, und die geringe externe Validität, die daraus resultiert.

Die Zustimmungspflicht der rekrutierten Patienten und die homogene Zusammensetzung der zu evaluierenden Gruppe sind an erster Stelle als Gründe für eine verzerrende Patientenselektion zu nennen. Hinzu kommt die Beschränkung auf Gruppen mit hohem Risiko, um das Studienziel zeitnah zu erreichen, wobei die Komorbidität möglichst gering sein soll. Schließlich sind die Ausschlusskriterien zu beachten (wie z. B. das Alter). Man spricht daher auch von „artifiziellen Patienten“, die in dieser Selektion in der üblichen Versorgung kaum oder gar nicht vorkommen.

Die Reduzierung der Studienzentren auf solche, die den gesetzlichen Qualitätsanforderungen entsprechen, bedeutet einerseits einen Zuwachs an Aussagekraft der durchgeführten Studien, andererseits werden praxisbezogenere Institutionen ausgeschlossen, die die Versorgungsrealität besser abbilden könnten. Der geforderte Nachweis der Studienerfahrung macht es Ärzten, die am Berufseintritt stehen, schwer, und der durch Monitoring, Qualitätsmanagement und Auditing erforderliche Zeitaufwand kann nur von den Einrichtungen erbracht werden, die personell entsprechend ausgestattet sind. Nicht zuletzt kommt es auf die pekuniären Anreize an, die neben der wissenschaftlichen Fragestellung über die Teilnahme eines Zentrums an einem RCT entscheiden.

Den genannten Einschränkungen stehen jeweils die Vorteile der nicht-interventionellen Studien gegenüber, die als beobachtende patientenbezogene klinische Forschung bezeichnet werden. Sie bilden die Versorgungsrealität besser ab als ein RCT. Versorgungsfragen (Über-, Unter- und Fehlversorgung) lassen sich ermitteln bzw. abbilden. Die Erhebungen können gezielt vorgenommen und eine größere Datenmenge verfügbar gemacht werden. Die Nachteile liegen auf der Hand: Es werden so genannte weiche Daten geliefert, die für eine evidenzorientierte Aussage nur bedingt in Frage kommen. Daher unterstützen die Fördereinrichtungen nur zögerlich solche NIS. Bei der Erstellung von Leitlinien muss aber häufig auf solche Ergebnisse zurückgegriffen werden. Die

praktische Bedeutung der RCTs ist dem entsprechend gering, die der NIS hingegen hoch. Das Studiendesign der RCTs ist sehr ausgereift, während in der Methode der NIS noch erheblicher Entwicklungsbedarf zu erkennen ist. Weitere Ausführungen zu dieser Problematik finden sich im Beitrag „Versorgungsforschung versus RCT“ im Monitor Versorgungsforschung 1/2009.

Von den Befürwortern der RCTs wird aus genannten Gründen die NIS abgelehnt – letztlich ist mit den NIS nicht die höchste Evidenzklasse zu erreichen. Soll sich aber eine durch ein RCT in ihrer Wirksamkeit experimentell nachgewiesene Innovation als relevant herausstellen, so muss sie sich im Versorgungsalltag unter realen Bedingungen bewähren.

Im Nationalen Krebsplan spielen Innovation und RCTs zweifellos eine wichtige Rolle, aber die Bewährung eines Medikaments im Alltag unter Forschungsbedingungen hat auch ein hohes Motivations- und Innovationspotential. Deshalb sollte man eine grundsätzliche Diskreditierung des Begriffs „Anwendungsbeobachtung“ vermeiden, sondern stattdessen angemessene Regeln für ihre Durchführung schaffen, so dass es nicht zu kritikwürdigen Praktiken von Industrie und Ärzten kommen kann („gekaufte Verordnungen“). In den USA existiert eine so genannte „Sunshine“-Gesetzgebung, nach der pharmazeutische Unternehmen Zahlungen an Ärzte offen legen müssen, die erfolgt sind, um Ärzte für ihre Teilnahme an der Produktentwicklung und der Verbreitung des Produkts zu bezahlen. Im Rahmen der Produktverbreitung spielen jedoch Anwendungsbeobachtungen eine unrühmliche Rolle. Gut definierte und von Marketingstrategien zu differenzierende Anwendungsbeobachtungen sind aber Bestandteil der NIS, wobei nach ärztlichem Ermessen und nicht nach Prüfplan behandelt wird. Die kenntnisreiche Umsetzung von Innovationen in die Versorgungspraxis ist die einzige Möglichkeit, um den patientenrelevanten Nutzen und die Effektivität (Kosten und Wirksamkeit) einer Substanz zu ermitteln. Das gilt auch für die Onkologie, wenn wir die Krebserkrankung als eine chronische Erkrankung verstehen.

Tabelle 13: Vor- und Nachteile von Beobachtungsstudien

	Ökologische Studien	Querschnittsstudien	Fall-Kontroll-Studien	Kohortenstudien
Selektionsbias	N	2	3	1
Recallbias	N	3	3	1
Lost-to-Follow Up	3	2	2	1
Confounding	3	2	2	1
Zeitaufwand	1	2	2	3
Kosten	1	2	2	3

Ökologische Studien: Korrelationsstudien oder Studien mit aggregierten Daten

Querschnittsstudien/Fall-Kontroll-Studien: Prävalenzstudien

Kohortenstudien: Follow-Up-Studien

N: kommt nicht infrage

1: gering

2: mäßig

3: hoch

Quelle: Röhrig et al. 2009.

Krebsregister

Krebsregister fallen in die Kategorie der Kohortenstudien, die auf Grundlage einer Vielzahl von Kohorten (Jahrgangs-, Befund-, Alters-, Klinik- oder Behandlungskohorten), zeitliche, inter-, intrainstitutionelle und regionale Vergleiche der Versorgung erlauben. Zeitliche Vergleiche, vor und nach Einführung einer Innovation, erlauben indirekt mittels der Krebsregister das Herauslesen neuer innovativer Arzneimitteltherapien. Durch gestuft aufgebaute, regionale klinische Krebsregister, die die Daten im Sinne einer externen Qualitätssicherung nach einem gemeinsamen Grundkonzept aufbereiten und an die leistungserbringenden Zentren ebenso wie an die Kostenträger und Patienten zurückmelden (Hofstädter/Hölzel 2008) sowie eine Kooperation mit den epidemiologischen Krebsregistern gewährleisten, kann Transparenz insbesondere bezüglich der Ergebnisqualität der erbrachten Leistungen geschaffen werden. In Krebsregistern werden sektorübergreifend therapeutische Module, umfassende prognoserelevante Befund- und Behandlungsdaten zum Zeitpunkt der Diagnose, sowie im weiteren Krankheitsverlauf (Nachsorge mit evtl. auftretender Progression) unter Angabe des jeweiligen Versorgungsträgers gesammelt (Hölscher 2008, Hofstädter/Hölzel 2008).

Eine vollständige und flächendeckende Krebsregistrierung findet derzeit in Deutschland, auch wegen unterschiedlicher rechtlicher und organisatorischer Rahmenbedingungen in den jeweiligen Bundesländern, nicht statt.

Zu weitergehenden Vorschlägen zur Weiterentwicklung von Krebsregistern wird auf das Handlungsfeld 2 des Nationalen Krebsplans verwiesen. Im Rahmen dieses Handlungsfel-

des ist mittlerweile ein Maßnahmenpaket verabschiedet worden (Nationaler Krebsplan, Zielepapier 8, Februar 2010). Darin werden folgende Teilziele benannt:

- Flächendeckender Ausbau der klinischen Krebsregister zur Erfassung der Qualität der Versorgung aller Krebskranken
- Stärkung der Vernetzung regionaler klinischer Krebsregister
- Stärkere Vernetzung von klinischen und epidemiologischen Krebsregistern
- Einbindung in die sektorenübergreifende Qualitätssicherung nach § 137 SGB V
- Rückmeldung der Daten an alle beteiligte Leistungserbringer in Form einer strukturierten, kritischen Ergebnisbewertung
- Transparente Darstellung der Versorgungsergebnisse für Kliniken, Ärzte, Betroffene und Öffentlichkeit
- Einheitliche Datensätze für die Tumordokumentation.

Eine verbesserte Transparenz über gewonnene Evidenz, insbesondere bezüglich unerwünschter Nebenwirkungen, Interpretation der Studienergebnisse, Nachprüfbarkeit einer wissenschaftlich korrekten Studienplanung, -durchführung und Publikation kann durch folgende Maßnahmen erfolgen:

- Öffentlicher Zugang zu Studienprotokollen und Ergebnisse, (siehe AMNOG § 42 b AMG).
- Studien, die in der behördlichen Studiendatenbank EudraCT gespeichert sind sollen auch in der öffentlichen Datenbank EudraPharm registriert werden. Die Datenbank EudraCT listet alle abgeschlossenen und laufenden Studien, die unter die Richtlinie 2001/20/EG fallen. Sie dient als Informationsquelle hinsichtlich klinischer Studien für nationale Zulassungsbehörden, die EMA und die Kommission. EudraPharm ist ein Informationsportal der EMA und bietet Produktinformationen, wie Zusammenfassung der Merkmale eines Arzneimittels, die Packungsbeilage und Kennzeichnungsinformationen für Arzneimittel, die durch das zentrale Verfahren zugelassenen wurden. Eine solche Maßnahme müsste auf europäischer Regierungsebene durchgeführt werden.
- Finanzierung industrieunabhängiger Studien
- Interessenkonflikte müssten in Publikationen angegeben werden.

IV.2. Priorisierung, Koordinierung und Finanzierung von HTA und Versorgungsforschung in der Onkologie

IV.2.1. Früherkennung und Priorisierung

Früherkennung und Priorisierung durch „HSS“

Einen besonderen Stellenwert bekommt in diesem Zusammenhang die Entwicklung eines nationalen Scanningsystems für die frühe Identifizierung und Evaluierung neuer Arzneimitteltherapien, eines „Schnellbewertungssystems“, das eine vorläufige Bewertung von Arzneimitteln ermöglicht, bevor sie in die Routinebehandlung eingeführt werden. In einer Evaluation von bestehenden HSS in Europa durch Murphy et al (2007) wurden folgende wichtigste Charakteristika eines HSS formuliert: „Ein System,

- das Innovationen im Bereich der Gesundheits-Technologien identifiziert, die voraussichtlich signifikante Auswirkungen haben,
- das Informationen rechtzeitig verbreitet, die für den Bedarf des Kunden relevant sind, um Entscheidungsfindungen zu ermöglichen (wie z.B. Ressourcen-Allokation)
- das die Rezeption erleichtert und
- das weitere Forschungsbedarfe entwickelt“ (Murphy et al. 2007, eigene Übersetzung).

Fünf wichtige Kriterien, die ein HSS erfüllen sollte, sind ebenfalls identifiziert worden:

- Relevanz für den Nutzer der Information
- Industrie Unabhängigkeit
- Ausreichende Finanzierungsbasis und Personal um die Ziele der HSS zu erreichen
- Klare Informationswege zum Entscheidungsträger
- Definition der Endverbraucher.

HSS zur Früherkennung und Bewertung von neuen medikamentösen Therapiekonzepten sind in Großbritannien, Norwegen, Schweden, Belgien, Kanada und Australien bereits eingeführt worden und bei den dortigen HTA-Organisationen angesiedelt. In Österreich wurde 2007 vom Ludwig Boltzmann Institut, der österreichischen HTA-Organisation, ein Pilotprojekt zu HSS in der Onkologie durchgeführt (Ludwig Boltzmann Institut 2008). Im Fokus solcher „Frühwarnsysteme“ stehen neue Technologien bzw. neue Anwendungsgebiete bestehender Technologien, die einer raschen Neubewertung bezüglich ihrer sozialen und ökonomischen Auswirkungen unterzogen werden sollen oder die Änderungen in den klinischen Empfehlungen und Leitlinien nach sich ziehen (vgl. Perleth 2003).

Erfahrungen aus Großbritannien zeigen, dass sich insbesondere der Kontakt mit Forschern und der Industrie, mit medizinischen Fachzeitschriften und Konferenzen, Kooperationen mit Registern und Arzneimittelinstituten, Umfragen bei Fachgesellschaften, Kliniken und persönliche Kontakte zu Spezialisten als nützlich erweisen, neue sich noch in der Entwicklung befindende Wirkstoffe zu identifizieren, die für die Versorgung relevant werden könnten (vgl. Perleth 2003).

Für ein HSS ist wichtig, dass ein Filter eingebaut wird, der die Erkennung relevanter Technologien erleichtert, und dass eine Gewichtung der einzelnen Filter vorgenommen wird. In dem österreichischen Pilotprojekt wurden nach einer systematischen Recherche von Informationsquellen (Internet, Zulassungsbehörden, medizinische Fachzeitschriften etc.) 140 potenziell neue Wirkstoffe entdeckt. Das Scanning erfasste dabei alle neuen Wirkstoffe, die sich in der klinischen Prüfung befanden.

In der Onkologie gelangen viele Wirkstoffe zwar in die klinische Prüfung, letztlich ist aber der erfolgreiche Abschluss einer Phase II Studie, die zu einer Phase III Studie führt, entscheidend, weil dadurch die Wahrscheinlichkeit steigt, dass der Wirkstoff in die klinische Anwendung gelangt. In der Beobachtung des Horizons sind also nur Wirkstoffe relevant,

- die eine Phase II Studie erfolgreich durchlaufen haben,
- die in einer Phase III Studien getestet werden oder
- das Zulassungsverfahren durchlaufen,
- die zum beschleunigten Zulassungsverfahren durch die FDA zugelassen wurden oder
- den Orphan-Drug-Status durch die EMA/FDA erhalten haben.

Andere Einschlusskriterien sind:

- Interesse der Medien, Patienten und Öffentlichkeit
- Wirkstoffe zur Behandlung einer seltenen Erkrankung
- Große Patientenpopulationen
- Potentiell großer klinischer Zusatznutzen
- Schnelle Verbreitung nach Marktzulassung
- Bedeutende Unsicherheit bezogen auf den Nutzen und die Risiken
- Innovativer Ansatz zur Heilung bzw. Linderung einer Erkrankung
- Mögliches Kostenproblem (vgl. Perleth 2003).

Die Durchführung von Horizon Scanning lohnt erst 2 bis 3 Jahre vor der Markteinführung neuer Technologien, um zu vermeiden, dass eine Technologie bewertet wird, die nicht weiter

entwickelt wird. Nach den britischen Erfahrungen kann eine realistische Einschätzung, welche Technologien bis in die Anwendung gelangen, von Experten aus Forschung, Industrie oder Fachgesellschaften eingeholt werden. Die Fähigkeit von Experten, die klinischen Auswirkungen eines neuen Arzneimittels einzuschätzen, ist jedoch noch wenig erforscht. Einer Studie aus Dänemark zufolge hatten Experten "the ability to predict which new anticancer drugs are unlikely to have an impact. This information can be used to increase the efficiency of selecting new technologies for evaluation. ..., they should not be relied upon to select drugs relevant for evaluation" (Douw et al. 2007).

In dem österreichischen Pilotprojekt wurde ein Expertenpanel von drei Onkologen eingesetzt, die anhand eines Priorisierungsinstruments ein Arzneimittel-Ranking durchführen sollten. Es zeigt sich dabei, dass es sinnvoll ist, die ausgewählten Wirkstoffe in Indikationsgruppen zusammenzufassen und von Fachgebietsspezialisten, sowie Vertretern von Arzneimittelkommissionen aus Krankenhäusern begutachten zu lassen, da diese am besten den möglichen Platz dieser neuen Wirkstoffe in der Therapie bestimmen können. Da die individuellen Bewertungen der einzelnen Arzneimittel durchaus unterschiedlich ausfielen, werden Konsensuskonferenzen und Delphi-Verfahren vorgeschlagen.

Eine frühere Bewertung wird immer erschwert sein durch die fehlende Evidenz und den begrenzten Zugang zu Informationen. Daten, mit denen die ökonomischen Auswirkungen auf Krankenhausbudgets und das Budget der Krankenkassen berechnet werden könnten, fehlen. In diesem frühen Stadium stünden nur Daten der pharmazeutischen Industrie zur Verfügung.

Eine zusätzliche Quelle von frühzeitigen Informationen über neue Wirkstoffe ist die EMA. Die pharmazeutische Industrie nutzt „Portfolio Gespräche“ um den Behörden ihre Entwicklungsprojekte vorzustellen. Zur Ausweisung eines Arzneimittels als Arzneimittel für seltene Erkrankungen werden Entwicklungspläne und frühe Resultate im Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden vorgestellt und diskutiert. Knapp 300 der etwa 700 bisherigen Ausweisungen haben einen Bezug zur Onkologie. In steigender Zahl, und für den Bereich Onkologie inzwischen nahezu ausnahmslos, werden wissenschaftliche Beratungen der nationalen Behörden oder der EMA zu Entwicklungsprogrammen bzw. Zulassungsstudien wahrgenommen. Durch die Zuständigkeit für die Genehmigung klinischer Studien und die Inspektion von Zulassungsstudien, die ebenfalls bei den Zulassungsbehörden vorgenommen wird, besteht hier hinsichtlich der Studienplanung und Durchführung eine umfassende Expertise. Eine Kooperation zwischen Zulassungsbehörden und HTA-Organisationen ist deshalb angeraten.

Evidenz aus Risk-Management-Systemen und anderen Instrumenten der Pharmakovigilanz

Es bestehen so genannte „risk-management-systems“, die definiert sind als „a set of pharmacovigilance activities and interventions designed to identify, characterise, prevent or minimise risk relating to medicinal products, including the assessment of the effectiveness of those interventions“ (Eichler 2008). Pharmazeutische Unternehmen legen in diesen Plänen fest, wie sie ihre Arzneimittel und die damit verbundenen Wirkungen beobachten: durch Verschreibungsmonitoring, Patientenregister, andere Beobachtungsstudien oder klinische Studien. Risiko-Management Pläne werden bei Zulassung und in der Post-Marketing Phase von den Zulassungsbehörden bewertet und ggf. werden Ergänzungen veranlasst. Im Rahmen der Risk-Management Programme können auch präklinische Studien durchgeführt werden, um die Mechanismen von bereits bekannten Nebenwirkungen zu verstehen. Zur Bewertung des Risikoprofils von Arzneimittel können pharmakoepidemiologische Studien verstärkt herangezogen werden. Darunter können Beobachtungsstudien zu den Arzneimittelwirkungen fallen, die auf Grundlage von Verwaltungsdaten der Krankenkassen, Datenbanken der Krankenkassen, Krankenhäuser oder anderen Datenbanken durchgeführt werden. Anhand dieser Daten können Informationen über die Wirkung von Arzneimitteln unter Alltagsbedingungen schnell gesammelt werden. Hindernis sind jedoch die methodologischen Einschränkungen der Pharmaevidenz durch die fehlende Randomisierung und die dadurch entstehenden Verzerrungen in den Ergebnissen (Eichler 2008). Das Sicherheitsniveau eines Arzneimittels wird gemessen an der Dynamik des Fortschritts der Wissenschaft und Praxis der Pharmakologie und Medizin. Die Rahmenbedingungen für die Pharmakovigilanz für Arzneimittel, die durch das zentralisierte Verfahren zugelassen wurden, sind festgelegt in der Verordnung EG Nr. 726/2004. Die Verantwortlichkeiten für die Durchführung der Pharmakovigilanz liegt für diese Arzneimittel bei der EMA und der Europäischen Kommission.

EPARs und die Entwicklung versorgungsrelevanter Fragestellungen

Die EMA veröffentlicht nach der Vergabe der Marktzulassung durch die Europäische Kommission den europäischen Zulassungsbericht (EPAR). Die Berichte beinhalten die wissenschaftlichen Auswertungen der Zulassungsunterlagen durch das CHMP und geben eine Zusammenfassung der Gründe, die zur Zulassung geführt haben. Der Report wird aktualisiert, wenn die Bedingungen der Zulassung sich ändern. Der EPAR kann damit als Instrument zur Risikokommunikation und der Information zu Krebsarzneimitteln dienen. Durch die Darstellung der Datenlage können auf Grundlage der EPAR offene Fragen für die Versorgung onkologischer Patienten unter Alltagsbedingungen zum Zeitpunkt der Zulassung definiert werden, die weitere Forschung anleiten können (Ludwig 2009). Auf europäischer

Ebene findet zur Zeit eine „Joint Action“ zwischen der EMA und des EUnetwork for HTA statt, wie der EPAR in der Bewertung der „relative effectiveness“ der durch nationale HTA-Organisationen eingesetzt werden kann. EUnetHTA ist eine HTA-Organisation, in der HTA-Organisationen der europäischen Mitgliedstaaten kooperieren, um ein gemeinsames Verständnis und gemeinsame Durchführungspraxis von HTA zu etablieren (siehe IV.3.). Im Fokus dieser Zusammenarbeit stehen Bewertungsberichte von den Arzneimitteln, die durch das zentralisierte Verfahren zugelassen werden, also auch für onkologische Arzneimittel. Ziel dieser Auswertungen ist, zu bestimmen wie die Daten zum Risiko und Nutzen, die im EPAR zusammengefasst sind, für ein HTA nutzbar gemacht werden können (EMA 2010).

Forschungspriorisierung für vergleichende Arzneimittelstudien

Vergleichende Forschung von Arzneimitteln sollte sich auf solche Medikamente richten, die neu im Markt sind, häufig und auch im Off-Label angewendet werden, ohne dass eine den Einsatz unterstützende Erkenntnislage besteht, und deren Anwendung mit bekannten Sicherheitsrisiken, hohen Kosten und intensiven Marketingaktivitäten seitens der Industrie verbunden sind, sofern darüber Kenntnisse vorliegen. Solch eine Liste wurde für die USA auf Grundlage einer kommerziellen Datenbank, die aktuelle Schätzungen zur Verschreibungspraxis von ambulant tätigen Ärzten enthält, und auf Grundlage einer Internetdatenbank zu evidenzbasierter Arzneimittelinformation erstellt (Walton et al. 2008). Um eine ähnliche „Rangliste“ für die Onkologie aufzustellen, bedarf es systematischer Reviews und einer Synthese aller verfügbaren Informationen über die Anwendung der Arzneimittel (z.B. Verordnungsdaten der Krankenkassen, ergänzt um die ambulanten Diagnosedaten), um die Quantität und die Qualität der verfügbaren Evidenz zu beurteilen.

Ein Ansatz zur Forschungspriorisierung für Studien unter Alltagsbedingungen erfordert

- eine erhöhte Aufmerksamkeit bezüglich der Marketingaktivitäten von pharmazeutischen Unternehmen,
- eine verstärkte Begründung von Off-Label Verschreibungen durch die Ärzte,
- die Durchführung von Pharmakovigilanzaktivitäten zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit.
- eine Anwendungsdokumentation, die beim Einsatz eines Arzneimittels, eine Verbindung mit der Indikation bzw. Diagnose erlaubt (electronic prescription monitoring) (vgl. Walton 2008).

IV.2.2. Finanzierung der onkologischen Versorgungsforschung

„Coverage by evidence development“ in den USA

Angesichts fehlender Evidenz empfehlen Chalkidou et al. (2008), dass Entscheidungen zur Finanzierung von neuen Technologien im Gesundheitswesen in einen breiteren Kontext der Forschungspolitik eingegliedert werden sollten. In den USA und Großbritannien sind so genannte „coverage by evidence development“ bzw. „only in research“ Erstattungsmodalitäten eingeführt worden, innerhalb derer neue Arzneimittel von der gesetzlichen Krankenkasse erstattet werden unter der Bedingung, dass die Arzneimittel nur in einer Studie bzw. an einer definierten Patientenpopulation angewendet werden dürfen. Eine bedingungslose Empfehlung zur Erstattung der Technologie würde die Rekrutierung von Patienten für Studien und die Generierung weiterer Evidenz erschweren. In den USA wird „Coverage by Evidence Development“ durch das Centre for Medicare und Medicaid Services (CMS) seit 2004 bei neuen Technologie ohne oder mit unklarem Nutznachweis angewendet, u.a. bei mehreren biotechnologisch entwickelten Arzneimitteln zur Behandlung des Kolonkarzinoms und zur Positronen-Emissions-Tomografie, obgleich schon seit 1995 Erfahrungen mit der Durchführung klinischer Studien in Verbindung mit Erstattungsentscheidungen gemacht wurden. Es gibt zwei Verfahren innerhalb des Modells mit unterschiedlichen Zielen, Methoden und gesetzlichen Grundlagen: „coverage with appropriateness determination“ und „coverage with study participation“. Im ersten Fall wird die Therapie nur zur Behandlung einer definierten Patientenpopulation erstattet, im zweiten Fall wird der Erstattung stattgegeben, wenn der Patient in einer klinischen Studie eingeschrieben ist. Erfahrungen mit solchen Studien in den USA zeigen, dass die Durchführung langwierig ist, kostspielig, politisch kontrovers, operationell und wissenschaftlich komplex (Tunis et al. 2006). Diese Verfahren sind an bestimmte Voraussetzungen gebunden:

- die vorliegende Evidenzlage muss viel versprechend sein, aber nicht ausreichend um eine Erstattung zu rechtfertigen
- die therapeutische Bedeutung der Technologie muss beachtlich sein
- die Datengenerierung ist nur möglich mit Geldern von Medicare; die Erkenntnisse aus den Studien können zu Einsparungen für Medicaid führen.

Ein ähnliches Verfahren führten die Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) für Off-Label-Anwendungen ein. Medicare bezahlt diese Arzneimitteleinsätze, vorausgesetzt, dass Patienten innerhalb von klinischen Studien behandelt werden (Keenan 2006). Krankenkassen oder stellvertretend der G-BA sollte die Möglichkeit eingeräumt werden, die Erstattung neuer onkologischer Arzneimittel von der Durchführung von Studien zur Evidenzgewinnung abhängig zu machen.

Die VIBERA-Studie als Beispiel einer vergleichenden versorgungsrelevanten Studie

Die unabhängige, prospektiv angelegte, randomisierten, doppelverblindete wissenschaftliche Vergleichsstudie (Vision Loss in Patients With Age-Related Macular Degeneration (AMD) by Intravitreal Injection of Bevacizumab and Ranibizumab (VIBERA)), die die Wirksamkeit und die Sicherheit der Mittel Avastin (Bevacizumab) und Lucentis (Ranibizumab) bei feuchter altersabhängiger Makuladegeneration prüft, ist ein aktuelles Beispiel einer Vergleichsstudie, die von einem Kompetenzzentrum für Klinische Studien finanziert wird. Zentrale Fragestellung der Studie ist, welches die beste verfügbare Therapie ist. Beide Wirkstoffe hemmen den vaskulär-endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), der das Wachstum kleinster Blutgefäße bewirkt. Der Wirkstoff Bevacizumab ist zugelassen für die Behandlung des Darmkrebses. Dort wird er eingesetzt, um die Versorgung der Tumorzellen mit neuen Blutgefäßen zu hemmen. Bevacizumab wird schon lange weltweit außerhalb der zugelassenen Indikation zur Behandlung von Patienten mit AMD eingesetzt und hat sich mittlerweile als therapeutischer Standard etabliert. Pharmakologische Überlegungen sprechen dafür, dass Avastin wirksamer sein könnte als Lucentis, da Avastin eine höhere Anzahl an Bindungsstellen aufweise, durch die die gefäßbildenden VEGF-Botenstoffe abgefangen werden könnten. Außerdem müsse es seltener injiziert werden, was das Infektionsrisiko mindere (Kuhrt 2008). Auf Grundlage der Auswertung wissenschaftlicher Studien, Fallstudien und ärztlicher Erfahrungsberichte zu den beiden Arzneimitteln weiß man, dass in über 90% der Erkrankungsfälle eine Stabilisierung erreicht und in 20% die Sehkraft verbessert werden konnte. Avastin zur Behandlung der AMD ist jedoch nie in einer kontrollierten klinischen Prüfung getestet worden (Institut für Klinische Pharmakologie Bremen 2009). Die Kontroverse um die Behandlung der AMD entstand im Zusammenhang mit der Zulassung von Lucentis zur Behandlung der alterabhängigen Makuladegeneration. Mit der Zulassung von Lucentis kam ein für die Indikation der AMD geprüftes Arzneimittel auf den Markt und die Begründung für einen Off-Label-Use Avastins - fehlende Therapiealternativen - war nicht mehr gegeben. Novartis, der Lizenzhalter für Lucentis vermarktet dieses Produkt zu einem Preis pro Einzeldosis von € 1.300. Im Gegensatz dazu kostet die oft angewendete therapeutische, wenn auch nicht zugelassene Alternative € 50. Auf ein Jahr hochgerechnet, kostet die Anwendung Avastins € 400 und die von Lucentis € 8.000 bis 12.000. Auf die Krankenkassen kämen Kosten in Höhe von € 600 Mio. Euro zu. Allerdings hat Novartis das Angebot unterbreitet, dass die GKV die Kosten für bis zu 25.000 Patienten zu tragen habe (entspricht etwa € 315 Mio.), für die folgenden Patienten würde Novartis die Kosten übernehmen. Der Vorschlag der GKV, den Preis für Lucentis auf die Hälfte zu senken, wurde von Novartis nicht angenommen, da der deutsche Preis als Referenzpreis für internationale Märkte gilt. Um zu verstehen, warum Roche an keiner Zulassungsausweitung für Avastin bzw. einer vergleichenden Studie interessiert ist, muss das ganze Bild in Augenschein genommen

werden: Roche hat den Konzern Genentech gekauft, der Lucentis und Avastin in den USA vermarktet. Novartis wiederum besitzt 30% der stimmberechtigten Aktien an Roche. Es ist anzunehmen, dass Roche vermeiden will, durch eine Zulassung für Avastin zur Behandlung der AMD den Umsatz seines Kooperationsunternehmens zu gefährden (Kuhrt 2008). Wenn diese Studie, die nach Standards einer typischen Arzneimittelzulassungsstudie durchgeführt wird, zeigt, dass für Bevacizumab eine höhere Wirksamkeit nachgewiesen werden kann, könnte der G-BA per Richtlinienbeschluss festlegen, dass allein Bevacizumab, obwohl nicht zugelassen, als Behandlung der AMD einzusetzen ist. Die Finanzierung dieser Studie erfolgt aus den Geldmitteln des Instituts für klinische Pharmakologie. Es sollte ein gesetzlicher Auftrag an Krankenkassen ergehen, solche versorgungsrelevanten Studie zu initiieren und zu finanzieren.

Krankenkassen müssen vor allem solche Studien finanzieren, die außerhalb des Interesses von pharmazeutischen Herstellern liegen, die aber gleichwohl von erheblicher Relevanz im Versorgungsalltag sind (Unterschiede zwischen Zulassungsstudien und Versorgungsstudien siehe Anhang III). Dabei geht es um den direkten Vergleich unterschiedlicher therapeutischer Interventionen oder gleichartig wirkender verschiedener Arzneimittel. Im Rahmen der deutschen Gesetzgebung ist es bereits nach §35c SGB V gesetzlich möglich, dass der „zulassungsüberschreitende Einsatz von Arzneimitteln in klinischen Prüfungen“ auf Antrag nicht-industrieller Sponsoren und nach Prüfung durch den G-BA erstattet wird. Die Erstattung ist an mehrere Bedingungen geknüpft: 1) Es ist eine „therapierelevante Verbesserung der Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung“ im Vergleich zu bestehenden Behandlungsmöglichkeiten zu erwarten. 2) Die damit verbundenen Mehrkosten stehen in einem angemessenen Verhältnis zum erwarteten medizinischen Zusatznutzen, 3) Die Behandlung erfolgt durch einen Arzt, der an der vertragsärztlichen Versorgung oder an der ambulanten Versorgung nach den §§116b und 117 SGB V teilnimmt. Da letztlich das Ziel die Zulassungserweiterung sein soll, die aber dem pharmazeutischen Unternehmen zu Gute kommen würde, ist für diesen Fall auch durch den §35c SGB V die Regelung eingeführt worden, dass die pharmazeutische Industrie die Kosten an die Krankenkasse zurückerstattet. Die Durchführung und Finanzierung von klinischen Studien mit Arzneimitteln durch die Krankenkassen war zuvor mit der Begründung, dass es Aufgabe der pharmazeutischen Industrie sei, nicht möglich. In der Onkologie gibt es nicht nur Bedarf an Studien, die ein Arzneimittel außerhalb seiner zugelassenen Indikation testen, sondern auch vergleichenden Studien mit Arzneimittel innerhalb der Zulassungsgrenzen. Durch die Neufassung des §35c SGB V soll die Finanzierung von Arzneimittelstudien durch nicht-industrielle Sponsoren grundsätzlich für zugelassene Arzneimittel möglich sein, unabhängig von der zugelassenen Indikation, wobei die bisherigen im §35c SGB V genannten Voraussetzungen bestehen

bleiben. Die pharmazeutische Industrie soll sich sowohl an den Kosten der Studienmedikation beteiligen, als auch an den Overhead-Kosten der Studien. Damit sollen sowohl Krankenkassen ebenso wie die pharmazeutische Industrie in die Verantwortung zur Durchführung klinisch relevanter Studien gezogen und überkommene Auseinandersetzungen über Verantwortungszuweisungen überwunden werden. Die Krankenkassen erhalten für die Studienmedikation einen Abschlag von 50% von den Herstellern. Die Finanzierung des Studien-Overheads solcher Studien erfolgt durch einen Studienfonds, in den die Krankenkassen als auch die pharmazeutische Industrie einzahlen.

Mit einer Neufassung des §35c SGB V wie folgt kann dies erreicht werden:

SGB V § 35c Medikamentenverordnung in klinischen Studien

Außerhalb des Anwendungsbereichs des § 35b Abs. 3 haben Versicherte Anspruch auf Versorgung mit zugelassenen Arzneimitteln in klinischen Studien, sofern hierdurch eine therapierelevante Verbesserung der Behandlung einer schweren Erkrankung im Vergleich zu bestehenden Behandlungsmöglichkeiten zu erwarten ist, die Behandlung durch einen Arzt erfolgt, der an der stationären oder vertragsärztlichen Versorgung oder an der ambulanten Versorgung nach den §§ 116b und 117 teilnimmt. Eine Leistungspflicht der Krankenkasse ist ausgeschlossen, sofern das Arzneimittel auf Grund arzneimittelrechtlicher Vorschriften vom pharmazeutischen Unternehmer kostenlos bereitzustellen ist. Der Gemeinsame Bundesausschuss ist mindestens zehn Wochen vor dem Beginn der Arzneimittelverordnung zu informieren; er kann innerhalb von acht Wochen nach Eingang der Mitteilung widersprechen, sofern die Voraussetzungen nach Satz 1 nicht erfüllt sind. Das Nähere, auch zu den Nachweisen und Informationspflichten, regelt der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6. Die im Rahmen dieser Studien eingesetzten Medikamente, können zu Lasten der Krankenkassen verordnet werden. Die Verordnung von Medikamenten in Studien nach § 35c sind auf der Verordnung zu kennzeichnen. Für Medikamente, die im Rahmen dieser Studien verordnet werden, haben die pharmazeutischen Unternehmen den Krankenkassen pro verordnete Packung einen Abschlag in Höhe von xx Prozent des Herstellerabgabepreises zu gewähren. Krankenkassen zahlen aus Ihrem Abschlag und Hersteller aus ihren Einnahmen anteilig xx Prozent in einen Fonds beim Sponsor für die jeweilige Studie ein.

Von dem Evidenzgewinn, der durch die GKV finanziert wird, profitieren letztlich auch privat versicherte Patienten und ihre Kassen. Damit die private Krankenversicherung (PKV) und das Land bzw. der Bund für die Beihilfeempfänger nicht als „free-rider“ von diesen Daten profitieren, könnte ein gemeinsamer Studienfonds eingerichtet werden, an dem sich die PKV sowie die Länder und der Bund anteilig, gemessen an der betroffenen Population der Privatversicherten und Beihilfeempfänger, mitbeteiligen.

Finanzierung der Versorgungsforschung durch Marketingsteuern

Das Beispiel der italienischen Zulassungsbehörde (AIFA) illustriert ein weitere Lösung industrie-unabhängiger Forschung. Die pharmazeutischen Unternehmen zahlen eine prozentuale Abgabe (5%) für jeden Euro, den sie in die Vermarktung ihrer Produkte investieren, in einen Pool ein, aus dem die AIFA Studien finanzieren kann. In den ersten drei Jahren dieses Programms standen 45 Millionen Euro pro Jahr zu jeweils 50% zur industrie-unabhängigen Forschung und zur Erstattung von Orphan und lebensrettenden Arzneimitteln zur Verfügung (AIFA 2010). Im Fokus des Interesses der AIFA stehen 1. Studien an Orphan Drugs, Studien zur Off-Label Anwendungen von Arzneimitteln zur Behandlung von seltenen Erkrankungen, Nutzen-Risiko-Bewertungen von Therapien für Patienten, die nicht auf die Standardtherapie ansprechen. Die AIFA legte fest, dass all diese Studien ein vergleichendes Design haben sollten. 2. Vergleichende Studien der Phase III bis IV, die Arzneimittel Head-to-Head hinsichtlich ihres Nutzen-Risiko-Profiles miteinander vergleichen. Als Bedingung wurde festgelegt, dass mindestens eines der Arzneimittel durch die gesetzliche Krankenkasse erstattet wurde. 3. Therapieoptimierung, Pharmakovigilanz und Versorgungsforschung. Durch diese Gruppe von Studien soll vor allem die Bestimmung die Risiko-Nutzen-Profile bereits vermarkteter Arzneimittel präzisiert werden. In diesem Bereich werden auch Forschungsanträge für systematische Reviews zur Entdeckung von Erkenntnislücken akzeptiert.

IV.2.3. Koordinierungsgremium / Clearing-House

Um die Evidenzlücken in der Onkologie zu füllen, bedarf es eines „Instituts der Versorgungsforschung“ bzw. einer eigenen Kommission, die als „Koordinierungsgremium im Sinne eines „Clearing-House“ die Aufgabe der Forschungspriorisierung, -koordinierung und -genehmigung zwischen der Neuzulassung onkologischer Arzneimittel bis zur Bewertung durch das IQWiG hinsichtlich der nationalen Versorgungsfragen übernimmt. Zur Forschungspriorisierung und -koordinierung muss sie den Status Quo des wissenschaftlichen Kenntnisstandes identifizieren. Sie bietet sich deshalb als Anlaufstelle an, an dem die im AMNOG vorgesehene Schnellbewertung (z.B. mit Hilfe von HSS) für das Indikationsfeld „Onkologie“ durchgeführt werden kann. Zugleich kann die Kommission mit der pharmazeutischen Industrie Studien zur Versorgungsforschung, die für die gesundheitsökonomische Bewertung eines Arzneimittels benötigt werden, planen.

Diese neue Kommission kann direkt als eine Untergruppe im G-BA eingerichtet werden oder in einer G-BA nahen Institution. Von der Einrichtung eines neuen Instituts, z.B. nach Vorbild des National Cancer Instituts in den USA, das RCTs durchführt, ist abzuraten. Vielmehr

sollte darauf geachtet werden, dass die Anforderungen, die durch das SGB V vorgegeben werden, sowohl mit Blick auf die institutionellen als auch vertragspartnerschaftlichen Gremien umgesetzt werden können. Auch die Angliederung einer solchen Institution an das IQWiG scheint nicht Ziel führend. Es wird im Hinblick auf seine gesetzlich verankerten Aufgaben bei der zu erwartenden Dynamik des onkologischen Marktes überlastet sein. Das IQWiG kann wie das NICE Beratungsfunktionen übernehmen und Empfehlung zu Forschungsfragen aussprechen. Durch die Einbindung der Deutschen Agentur für HTA kann die HTA-Perspektive gestärkt werden.

Die neu zu etablierende Kommission setzt sich aus Fachleuten zusammen, wie z.B. Vertretern aus Studiengruppen (Kompetenznetzwerken) oder Klinikern. Das Gremium kann – jeweils indikationsorientiert – Experten aus der ambulanten und stationären Versorgung zur Beratung hinzuziehen. Nur so ist gewährleistet, dass praxisnaher medizinischer Sachverstand in die Entscheidungen über die Fragestellungen und das Design von Studien einfließt. Um die richtige Studienfrage zu stellen und die Methode festzulegen, bedarf es Forschungspriorisierungsprozesse, der Festlegung der klinischen Methode, der Protokollentwicklung, der Verfügbarkeit operationaler und technischer Expertise, sowie eines Finanzierungskonzepts. Weitere Aspekte, die berücksichtigt werden müssen sind:

- Zeitrahmen (bis Beginn der Studie, bis Abschluss der Studie)
- Etwaige Hürden im Zugang zu Technologien für Patienten
- Definition der Niveaus der Unsicherheit
- Definition der Arzneimittelkosten, ab wann ein Monitoring bzw. Studie durchgeführt werden soll
- Abwägung zwischen Forschungskosten (Wie teuer sind Studien?) und potentiellm Nutzen der Therapien
- Evidenzstandards
- Ausschreibungsverfahren.

Die pharmazeutische Industrie soll ein Anhörrecht erhalten, aber nicht mitentscheiden dürfen. Um einer möglichen Einflussnahme durch die pharmazeutische Industrie zu begegnen, sollten Interessenskonflikte der Mitglieder deklariert und Sanktionsmaßnahmen definiert werden. Studiendaten müssen nach Abschluss der Studie offen gelegt werden und für alle Beteiligten einsehbar sein. Auf der Internetseite der Koordinierungsinstitution werden die Studiendaten, sowie die Inhalte der Gremiensitzungen zur Forschungs- und Erstattungs-genehmigung veröffentlicht. Andere Wege der Veröffentlichung können über Newsletter und medizinische Publikationen beschritten werden. Mit Blick auf Verbesserung der Effizienz im Versorgungsalltag ist letztlich das Ziel der Evidenzgenerierung und Versorgungsforschung

die Formulierung von Leitlinien. Dieses Clearing-House übernimmt ebenfalls die Funktion einer Bewertung vorliegender Daten als Basis der Leitlinienentwicklung.

Hinsichtlich des Zugangs zu Arzneimitteln gewinnt die Zeit bis zur Erstattungsentscheidung an Bedeutung. Die Vermarktung und die Marktdurchdringung eines Arzneimittels wird maßgeblich nicht mehr nur durch die Zulassungsbehörden, sondern auch durch nationale Organisationen, wie das NICE und das IQWiG, die evidenzbasierte Empfehlungen für die gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen von Untersuchungen über Nutzen und Schaden medizinischer Maßnahmen für Patienten aufbereiten, bestimmt. Um eine Verzögerung im Zugang zu Arzneimitteln zu vermeiden und auch den evidenzbasierten und kosteneffektiven Einsatz von Arzneimittel zu fördern, sind die Etablierung von Schnittstellen zwischen Zulassungsbehörde und HTA-Organisationen erforderlich. Diese Schnittstelle ist entscheidend, da die Kosten-Nutzen-Bewertung auf den Studien, die zur Nutzen-Risiko-Abwägung der Zulassungsbehörden durchgeführt werden, aufbauen und Duplikationen von Studien dadurch vermieden werden können. Das NICE z.B. berät Unternehmen bezüglich der Durchführung von Phase III Studien, um sicher zu stellen, dass die Daten der Studie später auch in die Kosteneffektivitätsbewertung eingeschlossen werden können (Eichler et al. 2008). Wenn pharmazeutische Unternehmen aufgefordert sind, weitere Wirksamkeitsnachweise zu erbringen, falls ihre Arzneimittel im Rahmen der „bedingten Zulassung“ (Verordnung (EWG) Nr. 507/2006) vermarktet werden darf oder für ihre Produkt eine „Zulassung in Ausnahmefällen“ (Richtlinie 2001/83/EG) gestattet wurde, können durch die Etablierung einer Schnittstelle zwischen EMA und nationalen HTA-Organisationen versorgungs- und erstattungsrelevante Fragestellungen erarbeitet werden.

IV.3. Europäisierung des Health Technology Assessments

Im europäischen Rahmen existiert eine intergouvernementale Zusammenarbeit zwischen den nationalen HTA-Organisationen. Die Kollaboration EUnetHTA ist ein Zusammenschluss nationaler HTA-Organisationen, die von ihren jeweiligen Regierungen entsandt worden sind, um die HTA-Kooperation auf europäischer Ebene zu gestalten. EUnetHTA sieht den Nutzen ihrer Kooperation in einer besseren Evidenzgenerierung in kürzerer Zeit zur Unterstützung einer beschleunigten Entscheidungsfindung durch die Mitgliedstaaten (EUnetHTA Work Package 7) und in der Vermeidung von Redundanzen. Ziel der EUnetHTA ist explizit nicht, gemeinsame Entscheidungen bezüglich der HTA-Berichte zu treffen. Die Ziele berücksichtigen die nationalen Strukturen im Gesundheitswesen der Mitgliedstaaten, die historisch gewachsen sind und auf unterschiedlichen Finanzierungsmodi (steuerfinanziert etc.)

basieren. Die Bewertungen der Effizienz eines Arzneimitteleinsatzes beruhen letztlich auf den Strukturen nationalstaatlicher Versorgungswege, die eigene HTA-Bewertungen erfordern (EUnetHTA Project 2009).

Mitglieder der EUnetHTA sind nationale HTA-Organisationen, die an unterschiedlichen Arbeitspaketen arbeiten (siehe Anhang II). Im Rahmen dieser Kooperation haben die französischen und österreichischen Vertreter im Rahmen des 7. Arbeitspakets begonnen, hinsichtlich der Einführung neuer Technologien in nationale Gesundheitssysteme Monitoringsysteme und Priorisierungsprozesse zu entwickeln, um die Entscheidungsträger in ihren Entscheidungen zu unterstützen und ihre Ergebnisse zu teilen (siehe Beispiel HSS des LBI, EPAR-Auswertung durch EMA/EUnetHTA). Im EUnetHTA Joint Action Project 2010 bis 2012 sollen detaillierte Pläne erarbeitet werden, wie eine Zusammenarbeit zwischen ihnen funktionieren kann und länderspezifische Strategiepläne durch Verbesserung der Durchführung von HTA erstellt werden können. Die Formulierung einer methodischen Leitlinie zur Bewertung von Medikamenten nach Maßgabe der „relative effectiveness“ ist geplant, sowie ein „European HTA information management system“. Die Entwicklungen auf europäischer Ebene zeugen von einer Harmonisierung von HTA- Standards.

EUnetHTA baut auf dem Pharmazeutischen Forum auf, einer Dialogplattform nach der Form der „open-method of coordination“, angesiedelt bei der EU-Kommission, das zwischen 2003 und 2009 Mitgliedstaaten und relevante gesellschaftliche Akteure zusammenbrachte, um auf europäischer Ebene die Preissetzungs- und Erstattungspraktiken der Mitgliedstaaten, ihre Bewertungsmethoden und Informationsstrategie zu dokumentieren und gemeinsame unverbindliche Definitionen und Praktiken zwischen den Mitgliedstaaten zu vermitteln. Im Rahmen des pharmazeutischen Forums sind „good practice principles for relative effectiveness assessment“ verabschiedet worden. Es ist vorstellbar, dass diese „practice guidelines“ zu einer Formulierung einer europäischen Richtlinie führen wird. Die Richtlinie der europäischen Regierungsebene ist ein europäischer Rechtsakt. Sie ist nicht unmittelbar im nationalen Recht gültig, doch müssen die Mitgliedstaaten, die in der Richtlinie festgelegten Prinzipien durch nationales Recht umsetzen. Für diese Umsetzung wird ein bestimmter Zeitrahmen festgelegt, der bei Nichtbeachtung durch die Mitgliedstaaten zu Sanktionen seitens der europäischen Kommission führt. Richtlinien erlauben zwar nationale Strukturen beizubehalten, zugleich soll aber eine Harmonisierung von Standards erreicht werden.

Die Europäische Kommission hat 2004 in einer Mitteilung zur *„Modernisierung des Sozialschutzes für die Entwicklung einer hochwertigen, zugänglichen und zukunftsfähigen Gesundheitsversorgung und Langzeitpflege: Unterstützung einzelstaatlicher Strategien durch*

die „offene Methode der Koordinierung“ ihrem Bestreben Ausdruck verliehen, die Durchführung von HTA in die Gemeinschaftspolitik zu integrieren (KOM 2004 (304) endg.). Die Kompetenzen der Europäischen Union im Bereich der Gesundheitspolitik sind in Artikel 152 EU-Vertrag festgehalten: „Community action in the field of public health shall fully respect the responsibilities of the Member States for the organisation and delivery of health services and medical care“ (Art. 152 (5) EU-Vertrag). Der geltende EU-Vertrag verpflichtet die Institutionen, ein hohes Niveau des Gesundheitsschutzes in der Durchführung von Gemeinschaftspolitiken zu beachten, die öffentliche Gesundheit zu fördern und zur Vermeidung von Krankheiten durch Forschungsförderung und Gesundheitsinformationen beizutragen (Art. 152 (1) EU-Vertrag). Die Kommission soll weiter in enger Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten die Kooperation der Mitgliedstaaten hinsichtlich ihrer Kompetenzen im Bereich der Gesundheitsdienstleistungen und der Krankenversorgung fördern (Art. 152 (2) EU-Vertrag) und zugleich das Prinzip der Subsidiarität respektieren und Anreize schaffen, um die Gesundheit der europäischen Bevölkerung zu schützen und zu verbessern, ohne die Gesetze der Mitgliedstaaten harmonisieren zu müssen (Art. 152. (4) EU-Vertrag). Nach dem Subsidiaritätsprinzip soll die Kommission erst dann eigene Politikinitiativen ergreifen, wenn die zu erreichenden Politikziele nicht durch Maßnahmen der Mitgliedstaaten zu erreichen sind.

Parallel zum beschriebenen Aufbau der Kooperation der HTA-Organisationen auf EU-Ebene, befindet sich zur Zeit ein Richtlinienvorschlag der Kommission im Gesetzgebungsprozess, der die Etablierung eines Gemeinschaftsrahmens für grenzüberschreitende Gesundheitsleistungen vorsieht (KOM (2008) 414 endgültig). Der Richtlinienvorschlag sieht u.a. einen Gemeinschaftsrahmen im Bereich des HTA vor. Laut Artikel 17 dieses Richtlinienvorschlags sollen Mitgliedstaaten den „Aufbau und Betrieb eines Netzes, das [die] für die Technologiefolgenabschätzung im Gesundheitswesen zuständigen nationalen Behörden verbindet“, fördern. Die Ziele des Netzes sind „die Unterstützung der Zusammenarbeit zwischen nationalen Behörden und die Unterstützung der Bereitstellung objektiver, zuverlässiger, rechtzeitiger, transparenter und übertragbarer Informationen über die kurz- und langfristige Wirksamkeit von Gesundheitstechnologien und die Schaffung der Voraussetzung für einen effizienten Austausch dieser Informationen zwischen nationalen Behörden“. Nach Verabschiedung der Richtlinie würde die Kommission weitere Maßnahmen zum Aufbau dieses Netzes bestimmen und den Inhalt und die Art der auszutauschenden Informationen festlegen. Damit würde die bisher projektorientierte Organisation der Kooperation der HTA-Organisationen auf europäischer Ebene in eine permanente Struktur überführt. Die Verabschiedung und Durchführung einer solchen Richtlinie auf Ebene der Mitgliedstaaten wird erwartungsgemäß mehrere Jahre dauern (EUnetHTA 2009). Wie Erfahrungen aus

anderen Politikbereichen lehren und wie am Beispiel der Arzneimittelzulassung gezeigt werden kann, hüten Mitgliedstaaten ihre nationalstaatlichen Kompetenzen. Die Harmonisierung der Standards der Zulassung auf europäischer Ebene und ihre politische Umsetzung hat 30 Jahre gedauert (Feick 2002). Gerade Staaten mit entwickelten Qualitäts- und Bewertungsstandards befürchten durch die Harmonisierung ein Herabsetzen ihrer Standards. Laut Wild und Hinterreiter (2010), Vertreterinnen des Ludwig Boltzmann Instituts und EUnetHTA-Koordinatorinnen, wird es jedoch kein zentrales, supranationales HTA-Institut nach dem Beispiel der EMA geben, „da zwar die wissenschaftlichen Nachweise zur „efficacy“ global sind, die regionale „Anpassung“ aber stark von den Gesundheitssystemfaktoren abhängt“. Vielmehr soll eine größere „Arbeitsteiligkeit“ erreicht werden, um ein größeres Spektrum an Technologien länderübergreifend „mit den öffentlichen HTA-Mitteln“ bearbeiten zu können.

Im Falle der Harmonisierung von Nutzenbegrifflichkeiten könnte dieser Abstimmungsprozess zügiger verlaufen, da Mitgliedstaaten auf Grund der engen Gesundheitsbudgets Interesse an einer schnelleren Bewertung von Arzneimitteln haben. Aus staatlicher Sicht sind vereinheitlichte Bewertungsverfahren für innovative Arzneimittel auf europäischer Ebene und ggf. sogar der Setzung eines europäischen Preises die beste Verteidigung gegen die Drohungen der forschenden Arzneimittelindustrie, bei enger werdenden gesetzlichen Rahmenbedingungen in Staaten mit schwächeren Regulierungen abzuwandern. In diesem Fall erübrigte sich Deutschland auch als Referenzland für Arzneimittelpreise. Wie in einem Papier des vfa (2010) zu lesen ist, ist dem vfa an der freien Preisfestsetzung gelegen, da sich mögliche Preissenkungen auf der Basis von Kosten-Nutzen-Bewertungen auf Preise in anderen Staaten überträgt. Wenn die Diskussion um die freie Preisfestlegung nicht mehr Bestandteil der nationalen politischen Auseinandersetzung wäre, könnte nach der Zulassungsentscheidung der EMA und einer ersten Nutzenbewertung auf europäischer Ebene auf nationaler Ebene die Kosteneffektivitätsbewertung stattfinden, auf deren Grundlage der Erstattungsbeitrag und die Erstattungsregelungen festgelegt werden.

IV.4. Industrieunabhängige Informationsstrategien

In der onkologischen Versorgung fließen unterschiedliche Positionen in die Therapieentscheidung ein, die den Umgang mit onkologischen Arzneimitteln mitbestimmen: Unabhängig von den Strategien pharmazeutischer Hersteller sind auch die Einflussnahmen seitens der Patientenorganisationen und ebenso der GKV zu beachten. Notwendig sind herstellerunabhängige und autorisierte Informationsquellen für Ärzte und Patienten, um dem Druck der

GKV und einer vor allem ökonomisch interessierten Öffentlichkeit entgegenzuwirken. Patienten stehen grundsätzlich einem wenig strukturierten Überangebot an Informationen gegenüber. Sie bemängeln, dass die Informationsquellen von Ärzten intransparent sind und dass die Patienten, sich bei ihren Entscheidungen in eine bestimmte, ihnen oftmals nicht nachvollziehbare Richtung, gedrängt sehen. Durch die Informationsstrategien der pharmazeutischen Industrie, über die auch Patientenorganisationen beeinflusst werden, oder durch gezielte PR-Aktionen, kann es zur Desinformation von Patienten kommen. Eine Studie von Glaeske/Schubert (2006) hat z. B. auf die Abhängigkeit einiger Patientenorganisationen auf Grund ihrer personellen, strukturellen, organisatorischen und finanziellen Ressourcenknappheiten von der pharmazeutischen Industrie hingewiesen.

Es sollten deshalb Kriterien und Voraussetzungen einer guten Gesundheitsinformation vereinbart werden. Gute Gesundheitsinformationen müssen

- industrieunabhängig erstellt werden,
- auf vergleichenden aktuellen evidenzbasierten wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhen,
- Informationen über die beobachteten bzw. erwartenden Effekte der Therapien, über potentielle Nebenwirkungen und die korrekte Applikation der medikamentösen Therapie enthalten,
- die Unabhängigkeit der Studienverantwortlichen und den Anwendern der Ergebnisse von der pharmazeutischen Industrie ausweisen und
- für den Patienten leicht zugänglich sein, insbesondere im Sinne der Auffindbarkeit.

Es bedarf einer

- Durchführung vergleichender Studien,
- finanziellen Stärkung industrieunabhängiger Informationsangebote,
- sofortigen Meldung unerwünschter Arzneimittelereignisse an die Zulassungsbehörde, sowie die Registrierung in eine öffentliche Datenbank,
- Registrierung aller Studien in einem öffentlichen Register,
- Veröffentlichungspflicht aller zu einem Medikament durchgeführten Studien,
- Schaffung von Strukturen, die es Patientenorganisationen erlaubt, ihre Mitglieder unabhängig von finanziellen und sächlichen Abhängigkeiten von der pharmazeutischen Industrie zu betreuen und
- Aufrechterhaltung des europaweiten Verbots der Verbraucherwerbung für rezeptpflichtige Arzneimittel einschließlich des Verbots sogenannter Informationsangebote durch die Industrie.

Notwendig ist der Aufbau eines unabhängigen Gesundheitsinformationsdienstes entsprechend dem Konzept des Drug Information Center (DIC): Ursprünglich wurden DICs eingerichtet, um Angehörige der Gesundheitsberufe industrieunabhängig über Arzneimittel zu informieren. Mittlerweile dienen diese DICs auch zur Patienteninformation (Mullerova/Vlcek 1998). DICs können eine wichtige Beratungsleistung direkt für die Patienten und indirekt über die Angehörigen der Gesundheitsberufe zum Nutzen der Patienten ausüben. Sie können dazu beitragen, dass die am besten geeignete Behandlungsmöglichkeit für eine Krebserkrankung gefunden wird (ähnlich den Bewertungen, die als Empfehlung dem G-BA übergeben wurden). Weiterhin kann das DIC pharmakoökonomische Beratung über die Effizienz von Therapien anbieten und sich an der Pharmakovigilanz bei Krebsmedikamenten beteiligen.

Der Krebsinformationsdienst (KID) des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) veröffentlicht aktuelle, qualitätsgeprüfte und neutrale Informationen über Tumorerkrankungen. „Der Krebsinformationsdienst wird finanziert aus Mitteln des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), das wiederum zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert wird. Das Bundesministerium für Gesundheit fördert den Krebsinformationsdienst seit seiner Gründung im Jahre 1986 mit Projektmitteln, unter Beteiligung des Sozialministeriums des Landes Baden-Württemberg.

Seit April 2009 wird der Krebsinformationsdienst durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung institutionell mit dem Ziel des Ausbaus zu einem "Nationalen Referenzzentrum für Krebsinformation" gefördert. Die Finanzierung mit öffentlichen Geldern stellt die Neutralität und Unabhängigkeit des Krebsinformationsdienstes sicher und trägt dazu bei, Interessenskonflikte bei der Erarbeitung und Vermittlung von Information zu vermeiden. Geplant ist zudem eine maßgebliche Förderung des Informationsdienstes durch die Deutsche Krebshilfe e.V. Außerdem soll von Herbst 2009 an der bisherige Informations- und Beratungsdienst der Deutschen Krebshilfe in das "Nationale Referenzzentrum für Krebsinformation" integriert werden“ (DKFZ 2010).

Notwendig ist auch die Übersetzung evidenzbasierter onkologischer Leitlinien in patientenverständliche Sprache. Im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie werden evidenzbasierte S3-Leitlinien erstellt. Zu jeder dieser Leitlinien müssen unter Berücksichtigung von Kriterien für evidenzbasierte Laieninformationen⁹ entsprechende Patienteninformationen erstellt und den Betroffenen und ihren Angehörigen niederschwellig zugänglich gemacht werden.

⁹ Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V., Gute Praxis Gesundheitsinformation, verfügbar unter: http://kurse.fh-regensburg.de/kurs_20/kursdateien/sdm/GPGI_2009-08.pdf (letzter Zugriff: 27.08.2009).

Notwendig ist die Etablierung und Sicherstellung der kontinuierlichen Pflege eines qualitätsgesicherten Informationsportals für Ärzte und Patienten: Die Forderungen der Arbeitsgruppe „Patientenorientierung“ im Nationalen Krebsplan in Bezug auf Informationsstrategien sind:

1. Sicherung der Qualität und Seriosität der verfügbaren Informations-, Beratungs- und Hilfsangebote
2. Bessere Vernetzung und Vereinheitlichung der vorhandenen Angebote für Krebskranke und ihre Angehörigen unter Nutzung von qualitätsorientierten Versorgungsdaten
3. Bereitstellung evidenzbasierter Patienteninformationen im Prozess der Behandlung zur Unterstützung der Entscheidungsfindung
4. Alle Akteure, die sich mit der Erstellung und Verbreitung von Laieninformationen zu onkologischen Themen beschäftigen, akzeptieren einen einheitlichen Qualitätsstandard für medizinische Laieninformationen und setzen diesen auch um.

Dies sind die Voraussetzungen, dass die entsprechenden Informationen z.B. auf der Plattform „Netzwerk Krebsinformation“ angeboten werden könnten. Die Vorarbeiten hierzu wurden in der Arbeitsgruppe 4 „Patientenorientierung“ des Nationalen Krebsplans geleistet.

Notwendig ist ein niederschwelliger Zugang zu Evidenzquellen und Quellen aufbereiteter Evidenz für onkologisch tätige Ärzte. Die Recherche nach neuen Studienergebnissen und praxisrelevanten wissenschaftlichen Innovationen ist sehr zeitaufwändig und im klinischen Alltag nicht umzusetzen. Das Portal „Netzwerk Krebsinformation“ könnte daher ebenso eine Sektion für Health Professionals enthalten, in der relevante Evidenzquellen verfügbar sind. Wünschenswert wären die Programmierung eines elektronischen Screenings anhand bestimmter Schlagwörter und die anschließende teilautomatisierte Zusammenstellung der Ergebnisse. Beispiel hierfür ist der elektronisch erstellte Newsletter „Effekte von Leitlinien“ des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin www.news.leitlinien.de, dessen Prinzip analog auch auf andere Fragestellungen übertragen werden kann. Hierzu sollten alle gängigen Quellen aufbereiteter Evidenz, unabhängige Arzneimittelinformationendienste und HTA Berichte genutzt werden.

Notwendig ist schließlich eine adäquate Risikokommunikation, da das wachsende Interesse der Patienten an ihrem Gesundheitszustand und an medizinischen Behandlungsoptionen im Falle einer Krankheit die Zulassungsbehörden vor die Aufgabe stellt, ihre Risikokommunikation zu verbessern. Die Risikokommunikation der FDA in den USA ist definiert

als „interactively sharing risk and benefit information to enable people to make informed judgements about use of FDA-regulated products and providing guidance to industry about how to most effectively communicate the risks and benefits of regulated products“ (FDA 2009). Durch die neueren Kommunikationstechnologien können Patienten eine transparente und zeitnahe Risikokommunikation der Zulassungsbehörden erwarten. Eine Kommunikationsstrategie der Zulassungsbehörden darf sich dabei nicht nur auf die Sicherstellung einer richtig formulierten und verständlichen Packungsbeilage beschränken, sondern sollte versuchen, Patienten und Ärzten die Konzepte des Risikos und der Wirksamkeit näher zu bringen und ihnen zu helfen, ein Verständnis für ihre Rolle in der Sicherstellung der Arzneimittelsicherheit zu entwickeln. Risikokommunikation sollte wissenschaftsbasiert sein und eine Sprache und Komplexität der Information verwenden, die dem medizinischen Wissen der Zielgruppe entspricht. Der europäische Zulassungsbericht wird von der Europäischen Arzneimittelagentur nach der Vergabe der Marktzulassung durch die Europäische Kommission veröffentlicht. Die Berichte beinhalten die wissenschaftlichen Auswertungen der Zulassungsunterlagen durch die entsprechende Zulassungsbehörde. Der EPAR bietet eine Zusammenfassung der Gründe an, die zur Zulassung geführt haben. Der Report wird aktualisiert, wenn sich die Bedingungen der Zulassung ändern. Da der EPAR der Information der Öffentlichkeit dient, ist er in einer laienverständlichen Sprache gehalten und sollte in dieser Form in die jeweilige Landessprache übersetzt werden.

V. Literatur

- Accord Cadre (2009). Accord Cadre 2003-2009, www.leem.org (letzter Zugriff: 06.04.2009).
- ADKA (2009). Stellungnahme des Bundesverbands Deutscher Krankenhausapotheker zum Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften. www.akdae.de (letzter Zugriff: 16.04.2009).
- AkdÄ (2008). Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Biosimilars. <http://www.akdea.de/46/50/20081209.pdf> (letzter Zugriff: 24.02.2009).
- Aidelsburger, P., Wasem, J. (2008). Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Arzneimitteln. Gutachten für die Deutsche Krebsgesellschaft.
- AIFA (2010). Feasibility and challenges of independent research on drugs: the Italian Medicines Agency experience. *European Journal of Clinical Investigation* 40 (1): 69-86.
- Aggarwal, S. (2010). Targeted cancer therapies. *Nature Review Drug Discovery* 9: 427-428.
- Anonym (2009). Effects of cancer drugs on survival: often poorly evaluated. *Prescrire International* 18: 180-183.
- Apolone, G. et al. (2005). Ten years of marketing approvals of anticancer drugs in Europe: regulatory policy and guidance documents need to find a balance between different pressures. *British Journal of Cancer* 93: 504-509.
- Apolone, G. et al. (2008). A new anti-cancer drug in the market: Good news for investors or for patients? *European Journal of Cancer* 44: 1789-1788.
- Arzneimittelbrief (2008a). Medikamente für seltene Krankheiten (Orphan Drugs) 42: 73-77.
- Arzneimittelbrief (2008b). Strategische Neuausrichtung der pharmazeutischen Industrie hinsichtlich Forschungsaktivitäten 42: 99-100.
- Avorn, J. (2007). Paying for drug approval – who’s using whom? *New England Journal of Medicine* 356: 1697-1700.
- Bach, P. (2009). Limits on medicare’s ability to control rising spending on cancer drugs. *New England Journal of Medicine* 360 (6): 626-634.
- Bausch, J. (2007). Teure Tyrosinkinasehemmer mit systemsprengender Wirkung. *Arzneiverordnung in der Praxis* 34 (4): 94-96.
- Bekelman J. et al. (2003). Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 289: 454-65.
- Bertele, V. et al. (2007). Haematological anti-cancer drugs in Europe: any added value at the time of approval. *European Journal of Clinical Pharmacology* 613: 713-719.
- BMG (2008). Jahrestherapiekosten für monoklonale Antikörper und Tyrosinkinasehemmer, internes Papier.
- Booth, C., I Tannock, I. (2008). Reflections on medical oncology: 25 years of clinical trials – where have we come and where are we going? *Journal of Clinical Oncology* 26(1): 6-8.
- Booth, C. et al. (2008). Evolution of the randomized controlled trial in oncology over three decades. *Journal of Clinical Oncology* 28 (33): 5458-5464.
- Borden, E.C., Raghavan, D. (2010). Personalizing medicine for cancer: the next decade. *Nature Review Drug Discovery* 9: 343-344.
- Burzykowski, T. et al. (2008). Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 26: 1987-1992.

- Buyse, M. et al. (2008). Individual- and trial-level surrogacy in colorectal cancer. *Statistical Methods in Medical Research* 17(5): 467-475.
- Buyse, M. (2009). Use of meta-analysis for the validation of surrogate endpoints and biomarkers in cancer trials. *The Cancer Journal* 15 (5): 421-425.
- Cassel, D. et al. (2006). Markt- und wettbewerbstheoretische Analyse der Regulierung des GKV-Arzneimittelmarktes. IGES, Cassel, D., Wille, E. und WIdO. Steuerung der Arzneimittelausgaben und Stärkung des Forschungsstandortes für die pharmazeutische Industrie, Gutachten für das BMG: 381-455.
- Commission de Remboursement des Médicaments. www.inami.fgov.be (letzter Zugriff: 20.03.2009).
- Chalkidou, C. et al. (2008). Evidence-based decision-making - when should we wait for more information. *Health Affairs* 27 (6): 1642-1653.
- Coates, A.S. et al. (2007). Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *Journal of Clinical Oncology* 25, 486-492
- Comité Economique des Produits de la Santé (2009). www.sante.gouv.fr/ceps/(letzter Zugriff: 06.04.2009).
- Cutler, D. (2008). Are we finally winning the war on cancer? *Journal of Economic Perspectives* 22 (4): 3-26.
- DACEHTA (2005). (Danish Board of Health) Introduction to Mini-HTA – a management and decision support tool for the hospital service. http://www.sst.dk/publ/publ2005/cemtv/mini_mtv/introduction_mini_hta.pdf (letzter Zugriff: 20.12.2010)
- Deutsches Krebsforschungszentrum (2010). <http://www.dkfz.de/de/index.html> (letzter Zugriff: 10.08.2010).
- DiMasi, J., Grabowski, H. (2007). Economics of new oncology drug development. *Journal of Clinical Oncology* 25(2): 209-216.
- Djulbegovic, B. et al. (2000). The uncertainty principle and industry-sponsored research. *The Lancet* 356: 635-638.
- Donner-Banzhoff, N. et al. (2007). Studien zur Versorgungsforschung. Eine Hilfe zur kritischen Rezeption. *Zeitschrift für Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 101: 463-471.
- Douw, K. (2007). Selecting new health technologies for evaluation: can clinical experts predict which new anticancer drugs will impact Danish health care? *Social Science and Medicine* 64 (2): 283-286.
- Drummond M., Mason, A. (2007). European perspective on the cost and cost-effectiveness of cancer therapies. *Journal of Clinical Oncology* 25 (2): 191-195.
- Drummond, M., Mason, A (2009). Rationing new medicines in the UK. *British Medical Journal* 338: 247-248.
- Earle CC. et al. (2008). Aggressiveness of cancer care near the end of life: is it a quality-of-care issue? *Journal of Clinical Oncology* 26: 2860–2866.
- Eichler, H. et al. (2008). Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: a mounting dilemma. *Drug Discovery* 7: 818-826.
- Eichler, H.-G. et al. (2010a). Relative efficacy of drugs: an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers. *Nature Review Drug Discovery*: 9: 277-91
- Eichler H.-G. et al. (2010b). New drug approvals success rate in Europe in 2009. *Nature Review Drug Discovery* 9: 355-358.

- EMA (2005), Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man, CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.
- EMA (2008a). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (CHMP/EWP/205/95 REV. 3). Methodological considerations for using progression-free survival (PFS) as primary endpoint in confirmatory trials for registration. Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/27994/2008.
- EMA (2008b). List of orphan-designated authorised medicines, EMA/563575/2008.
- EMA (2008c). Fragen und Antworten zu Biosimilar-Arzneimitteln (ähnliche biologische Arzneimittel). www.emea.europa.eu (letzter Zugriff: 14.04.2009).
- EMA (2008d). Mepact (mifarmutide): European Public Assessment Report, Doc.Ref.No.: EMEA/CHMP/635781/2008. London, 28. Mai 2008.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000802/WC500026564.pdf (letzter Zugriff: 10.08.2010).
- EMA (2009). Glivec (Imatinib): European Public Assessment Report. Doc.Ref.No.: EMEA/CHMP/323593/2009. London, 18. August 2009.
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/glivec/Glivec-H-406-II-48-AR.pdf> (letzter Zugriff: 10.08.2010).
- EMA (2010a). Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (CPMP/EWP/205/95 Rev. 3) on haematological malignancies. Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/520088/2008.
<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/52008808en.pdf> (letzter Zugriff: 10.08.2010).
- EMA (2010b). Arzerra (Ofatumumab): European Public Assessment Report: Doc.Ref.No.: EMA/CHMP/195135/2010. London, 14. Juni 2010.
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/arzerra/H-1131-en6.pdf> (letzter Zugriff: 10.08.2010).
- EMA (2010c). Herceptin (Trastuzumab): European Public Assessment Report: Doc.Ref.No.: EMA/842364/2009. London, 01. März 2010.
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Herceptin/Herceptin-H-278-II-47-AR.pdf> (letzter Zugriff: 10.08.2010).
- Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung.
http://www.gesundheitspolitik.net/06_recht/gesetze/gesundheitsreform/Gesundheitsreform-2010/AMNOG-referentenentwurf-100601.pdf (letzter Zugriff: 10.08.2010)
- EUNETHTA (2009). EUNETHTA project, overview of results - years 2006-2009, www.eunetha.net (letzter Zugriff: 08.06.2010).
- Europäische Kommission (2004). Modernisierung des Sozialschutzes für die Entwicklung einer hochwertigen, zugänglichen und zukunftsfähigen Gesundheitsversorgung und Langzeitpflege: Unterstützung der einzelstaatlichen Strategien durch die „offene Koordinierungsmethode“. Brüssel: Europäische Kommission, KOM(2004)304endg.
- Europäische Kommission (2008a). Leitlinie zu verschiedenen Aspekten der Anwendung von Artikel 8 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates: Überprüfung der Gültigkeitsdauer einer Marktexklusivität für Arzneimittel für seltene Leiden. Amtsblatt der Europäischen Union C242/8. 23.9.2008.
- Europäische Kommission (2008b). Vorschlag für eine Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates über die Ausübung der Patientenrechte in der grenzüberschreitenden Gesundheitsversorgung. KOM(2008)414 endg. Brüssel: Europäische Kommission.

- Europäische Kommission (2009). Final Report of the High Level Pharmaceutical Forum 2005-2008. Brussels: European Commission.
- Feick, J. (2002). Regulating Europeanization, National Autonomy and Regulatory Effectiveness: Marketing Authorization for Pharmaceuticals. MPIfG Discussion Paper, 6. Köln.
- Ferlay, J. et al. (2006). Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of Oncology* 18 (3): 581-92.
- Fojo, T., Grady, C. (2009). How much is life worth: cetuximab, non-small cell lung cancer, and the \$440 billion question. *Journal of the National Cancer Institute* 101 (15): 1044-1048.
- Food and Drug Agency (2009). FDA's strategic plan for risk communication. <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/UCM183683.pdf> (letzter Zugriff: 29.10.2009).
- Forbes, J.F. et al. (2008). Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncology* 9, 45-53.
- Francke, R. (2006). Die regulatorischen Strukturen der Arzneimittelversorgung nach dem SGB V. *MedR* 12: 683-692.
- Garattini, L. et al. (2007). Pricing and reimbursement of in-patent drugs in seven European countries: A comparative analysis. *Health Policy* 82: 330-339.
- Geiger-Gritsch, S. (2008). Horizon Scanning in Oncology. Concept Development for the Preparation of a Horizon Scanning System in Austria. Ludwig Boltzmann Institut Health Technology Assessment. HTA-Projektbericht Nr. 14 http://eprints.hta.lbg.ac.at/798/1/HTA_Projektbericht_Nr14.pdf (letzter Zugriff: 10.08.2010).
- Gesellschaft für Versicherungswissenschaften und -gestaltung e.V. (2008) (Hrsg.). Der medizinisch-technische Fortschritt zwischen Gesundheitschancen und Kosteneffekten. Schriftenreihe der GVG Band 61. Köln: Nanos Verlag.
- Glaeske, G., Schubert, K (2006). Einfluss des pharmazeutisch-industriellen Komplexes auf die Selbsthilfe. Werkstattbericht zur Entwicklung und Förderung des internen Diskurses zwischen Krankenkassen und Selbsthilfegruppen, Bremen.
- Glaeske, G. (2008). Mehr Sicherheit und Gerechtigkeit bei Behandlungsentscheidungen. Kosten-Nutzen-Analysen im Gesundheitssystem unter besonderer Berücksichtigung der Onkologie. *Der Onkologe* 7 :660-668.
- Glaeske, G. et al. (2009). GEK-Arzneimittelreport. Asgard: St. Augustin.
- Grabowski, H., Wang, Y. (2006). The quantity and quality of worldwide new drug introductions 1982-2003. *Health Affairs* 25: 452-460.
- Grandfils, N. (2008). Drug price setting and regulation in France. DT Nr. 16. Paris: Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé.
- Hölscher, G. (2008). Versorgungsforschung durch flächendeckende klinische Krebsregister am Beispiel des malignen Ovarialtumors. Dissertation, LMU München: Medizinische Fakultät.
- Hofstädter, F., Hölzel, D. (2008). Was leisten Tumorregister für die Qualitätssicherung in der Onkologie. *Der Onkologe* 14: 1220-1233.
- Hughes, B. (2010). 2009 FDA drug approvals. *Nature Review Drug Discovery* 9: 89-92.
- Hurst, J. et al. (2005). Physicians' response to resource constraints, *Archive of Internal Medicine* 165: 639-644.

- Hüsing, B. et al. (2008). Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem. Arbeitsbericht Nr. 126. Büro für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag.
- IGES et al. (2006). Steuerung der Arzneimittelausgaben und Stärkung des Forschungsstandortes für die pharmazeutische Industrie. Gutachten für das Bundesministerium für Gesundheit. Forschungsbericht 006 Gesundheitsforschung, Berlin.
- IGES (2008). Die Rolle der Biosimilars im Wettbewerb auf dem GKV-Arzneimittelmarkt. Vortrag anlässlich eines Symposiums „Biosimilars am Start – Wege aus der Kostenfalle der modernen Medizin?“
http://www.biosimilar.sandoz.de/site/de/Events/Praesentationen/pool/5_bertram_haeussler.pdf (letzter Zugriff: 10.08.2010).
- Institut für klinische Pharmakologie Bremen (2010). www.pharmakologie-bremen.de (letzter Zugriff: 04.08.2010)
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG 2008). Kosten und Nutzen in der Medizin. Die Analyse von „Effizienzgrenzen“: Ein Vorschlag zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Kosten und Nutzen einer medizinischen Intervention, Köln.
- Institute of Medicine (2010). A national cancer clinical trials system for the 21st century. reinvigorating the NCI cooperative group program. www.iom.edu/ncicancertrials (letzter Zugriff: 10.08.2010).
- IMS Health Data (2008)
- Jaffe, C. et al. (2006). Measures of response : Recist, WHO and new alternatives. *Journal of Clinical Oncology* 24 (20) : 3245-3251.
- Joly, F. et al. (2007). Quality of life and/or symptom control in randomized clinical trials for patients with advanced cancer. *Annals of Oncology* 18: 1935-1942.
- Johnson, J.R. et al. (2003). End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *Journal of Clinical Oncology* 21: 1404-1411.
- Kao, S. et al. (2009). Use of chemotherapy at end of life in oncology patients. *Annals of Oncology* 2: 1555-1559.
- Koalitionsvertrag der CDU/CSU und FDP (2009), www.cducsu.de/upload/koavertrag0509.pdf (letzter Zugriff: 25.11.2009).
- Kuhr, N. (2008), Schuss ins Auge. *Die Zeit*, 08.05.2008, Nr. 20.
<http://www.zeit.de/2008/20/M-Makuladegeneration> (letzter Zugriff: 04.08.2010).
- LePen, C. (2007). Pricing and reimbursement policies in France: current and future trends. Garau M., Mestre-Ferrandiz, J. (Hrsg.). *European medicines pricing and reimbursement – now and the future*. Office of Health Economics, Oxford: Radcliff Publishing: S. 1-17.
- Lexchin, J. (2003). Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systemic review. *British Medical Journal* 326: 1-10.
- Löffler, M. et al. (2008). Qualitätssicherung durch wissenschaftsinitiierte klinische Studien unter onkologischen Versorgungsbedingungen. *Der Onkologe* 14: 1252-1259.
- Ludwig, W.-D. (2009). Kostenzuwächse bei neuen Wirkstoffen am Beispiel der Onkologie: Welche Ergebnisse benötigen wir zu patientenrelevanten Endpunkten aus klinischen Studien? *Gesundheitsökonomie Report* 1(1): 37-42.
- Ludwig, W.-D. et al. (2009). Teure Innovationen in der Onkologie – für alle? *Der Onkologe* 15 (10): 1-7.
- Mathoulin-Pelissier, S. et al. (2008). Survival endpoint reporting in randomized cancer clinical trials: a review of major journals. *Journal of Clinical Oncology* 26: 3721-3726

- McCabe, C. et al. (2009). Market and patient access to new oncology products in Europe: a current, multidisciplinary perspective. *Annals of Oncology* 20: 403–412.
- Meropol, N., Schulman, K. (2007). Cost of cancer care: issues and implications. *Journal of Clinical Oncology* 25 (2): 180-186.
- Monitor Versorgungsforschung (2009), 1, Bonn, eRelation AG – Content in Health.
- Montori, V.M. et al. (2005). Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA* 294: 2203-2205.
- Mullerova, H. , Vlcek, J.(1998). European medicine information centres-survey of activities. *Pharma World Science* 20(3):131-135.
- Murphy, K. et al. (2007). Effective early warning systems for new and emerging health technologies: developing an evaluation framework and an assessment of current system. *International Journal of Health Technology Assessment in Health Care* 23 (3): 324-330.
- NICE (2007). NICE recommends a scheme to make bortezomib (Velcade) for multiple myeloma accessible to NHS patients, press release. www.nice.org (letzter Zugriff: 18.06.2009)
- NICE (2008). Technology Assessment No. 147, Bevacizumab. www.nice.org (letzter Zugriff: 29.09.2009).
- NICE (2008). Technology Assessment No. 150, Cetuximab. www.nice.org (letzter Zugriff: 29.09.2009)
- NICE (2009a), Appraising life-extending, end of life treatments. www.nice.org (letzter Zugriff: 18.06.2009)
- NICE (2009b), NICE guidance recommends lenalidomide for multiple myeloma. www.nice.org (letzter Zugriff: 18.06.2009).
- NICE (2009c). Technology Assessment No. 176, Colorectal Cancer (first-line) – Cetuximab. www.nice.org (letzter Zugriff: 08.12.2009)
- Nationaler Krebsplan (2010). Zielepapier 8. Aussagekräftige Qualitätsberichterstattung durch klinische Krebsregister. <http://www.bmg.bund.de/SharedDocs/Standardartikel/DE/AZ/N/Glossarbeginn-Nationaler-Krebsplan.html> (letzter Zugriff: 04.08.2010).
- N.N. (2007): Looking beyond the headlines. In: *Lancet Oncol.* 8, 7: 561
- Nink, K., Schröder, H. (2009). Arzneimittel im Wettbewerb. *Gesundheit und Gesellschaft* 12 (9): 35-45.
- Peppercorn, J. et al. (2007). Association between pharmaceutical involvement and outcomes in breast cancer clinical trials. *Cancer* 109 (7): 1239-1246.
- Perleth, M. (2003). Evidenz-basierte Entscheidungsunterstützung im Gesundheitswesen – Konzepte, Methoden der systematischen Bewertung medizinischer Technologien in Deutschland. Berlin: Verlag für Wissenschaft und Kultur.
- Perleth, M. (2004). Health Technology Assessment (HTA) – Teil und Methode der Versorgungsforschung. *Gesundheitsökonomisches Qualitätsmanagement* 9: 172-176.
- Pfaff, H. (2003). Versorgungsforschung - Begriffsbestimmung, Gegenstand und Aufgaben. Pfaff, H. et al. (Hrsg.). *Gesundheitsversorgung und Disease Management. Grundlagen und Anwendungen der Versorgungsforschung*, Bern: Verlag Hans Huber. S. 13-23.
- Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information Project (2007). France. *Pharma Profil*.

- Pro Generika (2009). Biosimilars – Ein Handbuch, www.progenerika.de (letzter Zugriff: 24.02.2009).
- Raftery, J. (2009). NICE and the challenge of cancer drugs. *British Medical Journal* 338: 271-272.
- Rawlins, M. (2004). National Institute for Clinical Excellence and its values judgements. *British Medical Journal* 329: 224-227.
- Rebscher, H. et al. (2009). Probleme der onkologischen Versorgung aus Sicht einer gesetzlichen Krankenkasse. *Ärztliche Praxis Onkologie* 2:42-44.
- Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel, Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaft, L0083, 26.01.2007.
- Robert Koch Institut und die Gesellschaft für epidemiologische Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) (2010). Krebs in Deutschland 2005-2006 - Häufigkeit und Trends, 6. überarbeitete Auflage, Berlin: RKI.
- Röhrig B. et al. (2009), Studientypen in der medizinischen Forschung: Teil 3 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Deutsches Ärzteblatt*, 106, 15: 262-268.
- Saad, E. et al. (2010). Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. *Annals of Oncology* 21 (1): 7-12.
- Sachverständigenrat zur Begutachtung des Gesundheitssystems (2009). Koordination und Integration – Gesundheitsversorgung in einer Gesellschaft des längeren Lebens. www.svr.de (letzter Zugriff: 9. Juli 2009).
- Sargent, D.J. et al. (2007). End points for colon cancer adjuvant trials: observations and recommendations based on individual patient data from 20 898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the Accent group. *Journal of Clinical Oncology* 25(29): 4569-4574.
- Schilsky, R.L. (2010). Personalized medicine in oncology: the future is now. *Nature Review Drug Discovery* 9: 363-366.
- Schmitz, S. (2008). Einführung innovativer Arzneimittel, Konzeptpapier zur Preisgestaltung bei innovativen Arzneimitteln, Berufsverband der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland e.V.,.
- Schöffski, O., v. Schulenburg, J.H. (2008). Gesundheitsökonomische Evaluationen. 3. Auflage, Springer: Berlin.
- Schott, G. et al. (2010a). Finanzierung von Arzneimittelstudien durch pharmazeutische Unternehmen und die Folgen, Teil 1: Qualitative systematische Literaturübersicht zum Einfluss auf Studienergebnisse, -protokoll und -qualität. *Deutsches Ärzteblatt* 107 (16): 279-285.
- Schott, G. et al. (2010b). Finanzierung von Arzneimittelstudien durch pharmazeutische Unternehmen und die Folgen, Teil 2: Qualitative systematische Literaturübersicht zum Einfluss auf Autorschaft, Zugang zu Studiendaten sowie auf Studienregistrierung und Publikation. *Deutsches Ärzteblatt* 107 (17): 295-301.
- Schott, G et al. (2010c). Klinische Studien in der Onkologie – Defizite und Lösungsvorschläge. *Z. Evid. Fortbild. Qual.*, eingereicht zur Veröffentlichung.
- Schrappe, M. et al. (2006). Versorgungsforschung: Innovationstransfer in der Klinischen Forschung. *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 100: 571-580.
- Schulenburg v. der, M. (2009). Schuster bleib' bei deinen Leisten: Das IQWiG und die Gesundheitsökonomie. *Monitor Versorgungsforschung* 2: 35-37.

- Schwabe, U., Paffrath, D. als Hrsg. (2009). *Arzneiverordnungs-Report 2009*. Heidelberg: Springer.
- Stötzner, K. (2001). Einbindung von Patienten und ihren Anliegen in die evidenzbasierte Medizin. *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 95: 131-136
- Strech, D. et al (2008). How physicians allocate scarce resources at the bedside: a systematic review of qualitative studies. *Journal of Medical Philosophy* 33: 80-99.
- Tang, PA et al. (2007). Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 25(27): 4562-4568.
- Trotta, F. et al. (2008). Stopping a trial early in oncology: for patients or for industry. *Annals of Oncology* 19: 1347-1353.
- Trusheim, M. et al. (2007). Stratified medicine: strategic and economic implications of combining drugs and clinical biomarkers. *Nature Review Drug Discovery*: 287-293.
- Tunis, S. et al. (2006). Coverage options for promising technologies: medicare's coverage with evidence development. *Health Affairs* 25 (5): 1218-1230.
- U.S. Department of Health and Human Services (2009). HHS Names Federal Coordinating Council for Comparative Effectiveness Research. Press Release 19. März 2009. <http://www.hhs.gov/news/press/2009pres/03/20090319a.html> (letzter Zugriff: 27. Oktober 2009).
- Van Luijn, J. et al. (2009). Availability of comparative trials for the assessment of new medicines in the European Union at the moment of market authorization. *British Journal of Clinical Pharmacology* 63: 159-162.
- Velasco-Garrido, M., Busse, R. (2005). Health technology assessment – An introduction to objectives, role of evidence and structure in Europe. Policy Brief, WHO.
- Verband der forschenden Arzneimittelhersteller (2010). Eckpunkte zur Umsetzung des Koalitionsvertrages für die Arzneimittelversorgung“ im Widerspruch zum Koalitionsvertrag, unveröffentlicht.
- Verordnung (EWG) Nr. 1768/92 des Rates vom 18. Juni 1992 über die Schaffung eines ergänzenden Schutzzertifikats für Arzneimittel, Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaft, L182/1. vom 2.7.1992.
- Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel mit seltenen Leiden, Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaft, L 18/1 vom 22.1.2000.
- Verordnung (EG) 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur. L 136 vom 30.4.2004.
- Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember über Kinderarzneimittel, Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaft, L378/2 vom 27.12.2006.
- Verordnung (EG) Nr. 507/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 29. März 2006 über die bedingte Zulassung von Humanarzneimitteln, die unter den Geltungsbereich der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates fallen, Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaft, L92/6 vom 30.3.2006.
- Walton, S. (2008). Prioritizing future research on off-label prescribing: results of a quantitative evaluation. *Pharmacotherapy* 28 (12): 1443-1452.

- Wilcox, R.A. et al. (2008). Randomized trials in oncology stopped early for benefit. *Journal of Clinical Oncology*. 26: 18-19.
- Wild, Claudia, Hinterreiter, G. (2010). Europäisches HTA: Furcht oder Freude? Die enge Zusammenarbeit europäischer HTA-Institute trägt zunehmend Früchte. *Ludwig Boltzmann Institut, HTA-Newsletter* 87: 1.
- Wille, E. et al. (2009). Weiterentwicklung des Gesundheitssystems und des Arzneimittelmarktes, Baden-Baden.
- Young, R.C. (2010). Cancer clinical trials – a chronic but curable crisis. *New England Journal of Medicine* 363: 306-309.
- Zeiner, R. (2008). Vertragswettbewerb und Modellvorhaben als strategische Option für Pharmaunternehmen, Teil 1 bis 3. *Pharmazeutische Industrie* 70 (5): 593-600; (6): 708-715; (7): 817-824.
- Zentner, A. (2005). Methoden der vergleichenden Bewertung pharmazeutischer Produkte. HTA Bericht Nr. 13. Köln: DIMDI.

Anhang I: Häufig verwendete Termini in der Bewertung von Arzneimitteln¹⁰

Nutzen-Risiko-Verhältnis:

Arzneimittelgesetz §4:

(27) Ein mit der Anwendung des Arzneimittels verbundenes Risiko ist

a) jedes Risiko im Zusammenhang mit der Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels für die Gesundheit der Patienten oder die öffentliche Gesundheit. [...]

(28) Das Nutzen-Risiko-Verhältnis umfasst eine Bewertung der positiven therapeutischen Wirkungen des Arzneimittels im Verhältnis zu dem Risiko nach Absatz 27 Buchstabe a.

Für eine positive Marktzulassungsentscheidung muss eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz belegt werden, sowie ein mindestens vergleichbares Nutzen-Risiko-Profil (Nicht-Unterlegenheit) verglichen zu etablierten Therapien – sofern für das Anwendungsgebiet vorhanden – gezeigt werden.

„Efficacy“:

Wirksamkeit im Sinne der „Efficacy“ bezeichnet das Ausmaß, in dem eine Intervention unter idealen Bedingungen mehr Nutzen als Schaden bringt.

„Effectiveness“:

Wirksamkeit im Sinne der „Effectiveness“ ist das Ausmaß, in dem eine Intervention mehr Nutzen als Schaden bringt, wenn sie unter den üblichen Bedingungen der Krankenversorgung erbracht wird.

„Relative Efficacy“:

Relative Wirksamkeit im Sinne der „Relative Efficacy“ kann definiert werden als das Ausmaß, in dem eine Intervention unter idealen Bedingungen im Vergleich zu einer oder mehreren Interventionen mehr Nutzen als Schaden bringt.

„Relative Effectiveness“:

Relative Wirksamkeit im Sinne der „Relative Effectiveness“ kann definiert werden als das Ausmaß, in dem eine Intervention, wenn sie unter den üblichen Bedingungen der Krankenversorgung erbracht wird, im Vergleich zu einer oder mehreren Alternativinterventionen, bei dem Versuch ein bestimmtes Gesundheitsziel zu erreichen, mehr Nutzen als Schaden bringt.

Therapeutischer Zusatznutzen:

Der Begriff „Therapeutischer Zusatznutzen“ ist weit verbreitet, doch gibt es keine allgemein anerkannte Definition (Eichler et al. 2010). Die Definition des europäischen Dachverbandes der nationalen Verbraucherschutzorganisationen (BEUC): Einem neuen medizinischen Produkt kann ein therapeutischer Zusatznutzen nachgesagt werden, wenn gut fundierte klinische Daten zeigen, dass es Patienten eine bessere Wirksamkeit („efficacy“) oder eine bessere Sicherheit oder eine verbesserte Darreichungsform als die existierenden Alternativen bietet.

Patientennutzen:

In §35b SGB V ist der Patientennutzen definiert als Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität, bei der wirtschaft-

¹⁰ Definitionen beruhen, wenn nicht anders zitiert, auf eigenen Übersetzungen von Definitionen, die in einem Artikel von Eichler et al. 2010 zusammengestellt sind.

lichen Bewertung auch die Angemessenheit und Zumutbarkeit einer Kostenübernahme durch die Versichertengemeinschaft.

Alternativ kann zur Bestimmung des Patientennutzens eine Liste von Kriterien herangezogen werden, die im Rahmen des Pharmazeutischen Forums entwickelt wurde, um medizinisch innovative Produkte zu identifizieren:

Therapeutisch/Klinisch	Lebensqualität	Sozio-ökonomisch
Höhere Wahrscheinlichkeit völliger Genesung	Höheres physisches Selbstmanagement	Vermeidung von Pandemien (Impfungen)
Schnellere partielle oder totale Genesung	Höhere psychische Selbstregulierung	Umgang mit Resistenzen (HIV, Antibiotika)
Langsamere Krankheitsprogression	Höhere soziale Teilhabemöglichkeiten	Verringerte Gesamtkosten der Medikamenten
Höhere Fähigkeit mit Krankheitssystemen umzugehen	Erleichterter Umgang mit der Krankheit für Patienten und ihre Umgebung	Verringerte Gesamtkosten der Behandlung
Höhere Wahrscheinlichkeit (Neu-) Erkrankungen zu vermeiden		Verringerte Ausgaben außerhalb der Gesundheitsversorgung
Überlebensrate, Lebenserwartung		Verringerte Kosten wegen Krankheitsausfall
Weniger oder weniger schwere Nebenwirkungen		Höhere Produktivität der Bürger
Weniger oder weniger schwereres Zusammenwirken mit anderen Arzneimitteln		
Höhere Verträglichkeit		
Weitere und leichtere Dosierung, verbesserte Compliance		
Leichtere Administration, verbesserte Compliance		

Quelle: Europäische Kommission, Pharmaceutical Forum, Merkmale innovativer Arzneimittel, 2009.

Erheblicher Nutzen und klinische Überlegenheit:

Der Begriff des erheblichen Nutzens und der klinische Überlegenheit werden im Zusammenhang mit der EU Orphan-Drug-Verordnung (Verordnung (EG) Nr. 141/2000 verwendet:

Erheblicher Nutzen bezeichnet einen klinisch relevanten Vorteil oder einen bedeutenden Beitrag zur Behandlung von Patienten (siehe Verordnung EG Nr. 847/2000).

"Klinisch überlegen" bedeutet, dass ein Arzneimittel im Vergleich zu einem zugelassenen Arzneimittel für seltene Erkrankungen nachweislich zusätzlich einen oder mehrere der im Folgenden genannten erheblichen therapeutischen Vorteile aufweist: Größere Wirksamkeit als ein zugelassenes Arzneimittel für seltene Leiden (die Wirkung ist an einem klinisch bedeutungsvollen Endpunkt in geeigneten und ordnungsgemäß kontrollierten klinischen Prüfungen zu bewerten); größere Sicherheit bei einem erheblichen Teil der Zielpopulation(en); in außergewöhnlichen Fällen, in denen weder größere Sicherheit noch größere Wirksamkeit nachgewiesen wurde, ist der Nachweis zu erbringen, dass das Arzneimittel einen bedeutenden Beitrag zur Diagnose oder Behandlung von Patienten leistet (siehe Verordnung EG Nr. 847/2000).

Überlegenheits-, Nicht-Unterlegenheits- oder Äquivalenzstudien:

Überlegenheitsstudien: Die Studie hat das primäre Ziel zu zeigen, dass die Wirkung des experimentellen Wirkstoffs dem Vergleichswirkstoff (placebo- oder aktiv-kontrolliert) überlegen ist.

Nicht-Unterlegenheitsstudien: Die Studie hat das primäre Ziel zu zeigen, dass die Wirkung des experimentellen Wirkstoffs dem Vergleichswirkstoff (placebo- oder aktiv-kontrolliert) klinisch nicht unterlegen ist.

Äquivalenzstudie: Eine Studie mit dem primären Ziel zu zeigen, dass eine Wirkung von zwei oder mehrere Behandlungen in einem Außermaß voneinander abweichen, der klinisch unbedeutend ist.

Health Technology Assessment (vgl. EunetHTA):

Health Technology ist die Anwendung wissenschaftlicher Erkenntnisse in der Krankenversorgung und Krankheitsprävention.

Health Technology Assessment ist ein multidisziplinärer Prozess, in dem Informationen zu medizinischen, sozialen, wirtschaftlichen [, rechtlichen,] und ethischen Aspekten der Anwendung einer Gesundheitstechnologie systematisch, transparent, unverzerrt und stichhaltig zusammengefasst werden. Das Ziel des HTA ist die Formulierung sicherer, effektiver und patientenorientierter (gesundheitspolitischer) Entscheidungen.

Mini-HTA

Ein Mini-HTA dient der lokalen und zeitnahen Abschätzung der Bedingungen und Folgen der Einführung einer neuen Gesundheitstechnologie oder der Verwendung einer bestehenden Gesundheitstechnologie für eine veränderte Indikation. Es ist ein Formular oder eine Checkliste zur Entscheidungsfindung mit Bezug auf die HTA-Orientierungen Technologie, Patient, Organisation und Ökonomie, das/die in wenigen Stunden bearbeitet werden kann. (nach DACEHTA (2005)).

Kosteneffektivität:

Kosteneffektivität beschreibt die vergleichenden Kosten und belegte oder vermutete Wirksamkeit (Effectiveness) vorgeschlagener Behandlungsstrategien oder Interventionen (US Centres for Disease Control and Prevention).

Kosteneffektivitätsanalyse: Die Kosteneffektivitätsanalyse ist der Vergleich alternativer Interventionen, in der Kosten in monetären Einheiten dargestellt werden und Behandlungsergebnisse in nicht-monetären Einheiten, wie verringerte Mortalität oder Morbidität (INAHTA).

„Die Bewertung erfolgt durch Vergleich mit anderen Arzneimitteln und Behandlungsformen unter Berücksichtigung des therapeutischen Zusatznutzens für die Patienten im Verhältnis zu den Kosten“ (§35B Abs. 1 Satz3 Bewertung des Nutzens und der Kosten).

Anhang II: Ziele der EUnetHTA und geplante Umsetzung

Ziele	Umsetzung	Arbeitspaket
Etablierung eines organisatorischen und strukturellen Rahmens für das Netzwerk samt Sekretariat	<ul style="list-style-type: none"> - Eine EUnetHTA organisatorische Struktur samt Sekretariat - Abschließenden Projektbericht - Konferenz, auf der Projektergebnisse präsentiert werden 	1 Koordination
Verteilung von HTA Ergebnissen, gemeinsame Nutzung von Informationen und gemeinsame Koordination von HTA Aktivitäten durch die Entwicklung und Durchführung elaborierter Kommunikationsstrategien und Beschreibung von „Clearing-House“ Funktionen	<ul style="list-style-type: none"> - Kommunikationsstrategie - Clearing-House-Funktion – detaillierte Identifizierung der Bedürfnisse unterschiedlicher Indikationsgruppen im Rahmen eines Clearing-Houses und Etablierung einer Struktur zur Umsetzung innerhalb von 3 Jahren 	2 Kommunikation
		3 Evaluierung
Erstellung von HTA-Kernmodellen hinsichtlich zwei essentieller Kategorien von Fragen: Interventionen, Behandlungen, ausgewählte Themen	<ul style="list-style-type: none"> - Erstellung von HTA-Modellen - 2 Pilotbeispiele aus Diagnose und Behandlung - Handbuch 	4 HTA Kernmodell
Entwicklung von Instrumenten, die erlauben länderspezifische Bewertungen auf andere Länder zu übertragen	<ul style="list-style-type: none"> - Instrumente um HTA an andere Kontext anzupassen - Test der Anwendbarkeit 	5 HTA Adaption
Entwicklung von Instrumenten, die erlauben HTA Ergebnisse in anwendungsorientierte Politikberatung umzuwandeln (Identifizierung und Priorisierung von HTA-Themen)	<ul style="list-style-type: none"> - EUnetHTA „Open Forum“ für gesellschaftliche Akteure, zum Austausch von Erwartungen und Feedback zu HTA - Herausgabe eines Handbuchs mit einem systematischen Überblick über HTA und Gesundheitspolitik in ausgewählten Mitgliedstaaten, die unterschiedliche Gesundheits- und Erstattungssysteme repräsentieren 	6 Transfer von HTA zur Politik
Strukturierung der Priorisierung von HTA und die Bereitstellung von politikrelevanten Informationen für Entscheider im Gesundheitssystem zu neuen Technologien	<ul style="list-style-type: none"> - Entwicklung eines Prototyps eines strukturierten Informationsdienstes zu teuren sich schnell entwickelnden Technologien 	7 Monitoring der Entwicklung neuer Technologien und Priorisierung von HTA
Entwicklung von Instrumenten zum Monitoring neuer Technologien und die gemeinsame Nutzung der Daten	<ul style="list-style-type: none"> - Entwicklung von Monitoring Instrumenten 	7 Monitoring der Entwicklung neuer Technologien und Priorisierung von HTA
Unterstützung von Ländern ohne institutionalisierte HTA Aktivitäten	<ul style="list-style-type: none"> - Handbuch über HTA Organisationen. Das Handbuch soll Ergebnisse und Informationen über HTA Organisationen zusammenfassen 	8 Unterstützung von Mitgliedstaaten mit wenig institutionalisierten HTA Strukturen

Quelle: EUnetHTA (2009, 11-12), eigene Übersetzung.

Anhang III: Kontraste zwischen Zulassungsstudien und versorgungsnahen Studien

Eigenschaften	Zulassungsstudien	Wissenschaftsinitiierte versorgungsnahen Studien
Verantwortlichkeit	Unternehmen	Akademische Institutionen, Studiengruppen
Ziel	Erlangung der Zulassung eines Produkts (Herstellerinteresse)	Klärung einer Kenntnislücke Suche nach „best care“ (öffentliches Interesse)
Untersuchte Therapiemodalität	Nicht zugelassene Arzneimittel	Zugelassene Arzneimittel, operative Verfahren, Strahlentherapie u.a.m.
Einschlusskriterien	Enger Ausschnitt aus einem Krankheitsbild	Breit gefasste Abdeckung eines Krankheitsbildes, flächendeckender Anspruch
Auswahl der Prüfzentren	Stark selektiert	Weniger selektiert, da versorgungsnah
Primäre Rolle der Referenzeinrichtung	Sicherung der Aussagekraft der Studie	Sicherung der Diagnose- und Behandlungsqualität
Studienbezogenes Qualitätsmanagement	Ressourcenaufwendiges Qualitätsmanagement für alle Prozesse und Dokumente zur Nachverfolgung des Ursprungs und der Weiterverarbeitung aller Daten im Detail und zur Sicherheit; Vermeidung aller Punkte, welche die Zulassung gefährden oder verzögern können.	Ressourcenschonendes und problemorientiertes Qualitätsmanagement von Prozessen und Dokumenten zur Vermeidung von Fehlschlüssen, Gewährleistung von Patientensicherheit und –rechten, Vermeidung aller Punkte, welche die Aussagekraft der Studienpublikation gefährden könnten
Fallpauschalen	Sehr hoch	Sehr gering
Finanzierung	Industrie	Öffentliche Förderer Versorgungsanteil durch GKV

Quelle: Löffler et al. 2008.