

# market access & health policy

02  
13

[www.marketaccess-online.de](http://www.marketaccess-online.de)  
[www.healthpolicy-online.de](http://www.healthpolicy-online.de)

Das offizielle Organ der Deutschen Fachgesellschaft für Market Access e.V. (DFGMA)



Interview mit Frank Schöning, Geschäftsführer der Bayer Vital GmbH: „Dass die Aufrechterhaltung von dirigistischen Instrumenten mit Umsatzzuwächsen der Pharmaindustrie begründet wurde, ist für uns unhaltbar und weckt den Anschein staatlicher Willkür.“

## Aus für Linagliptin

Mit dem Markt-Aus für Linagliptin/„Trajenta“ gibt der G-BA keine sehr positiven Signale für den bereits aufgerufenen Bestandmarkt der Gliptine.

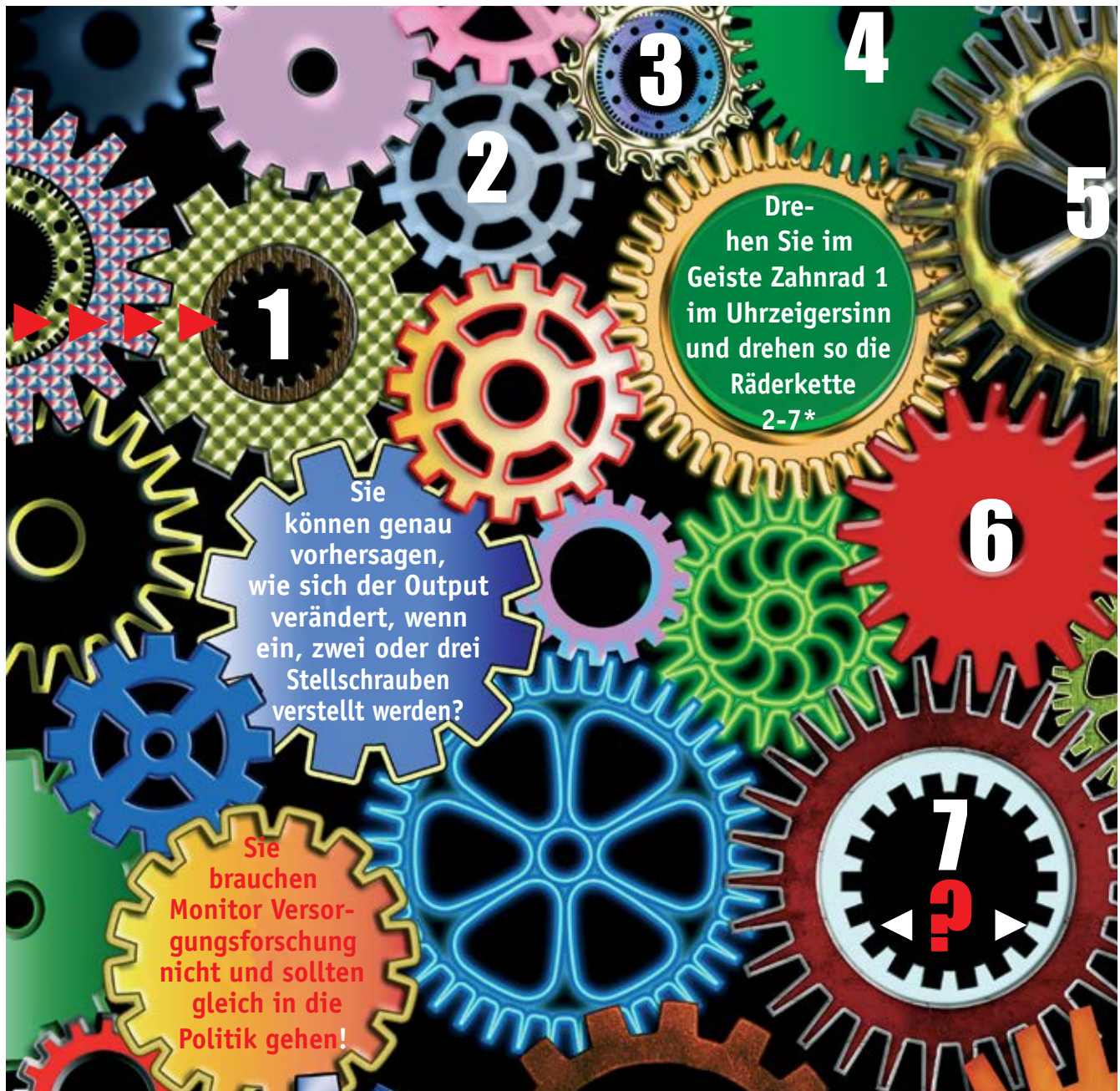
## Festbetrag für alle Insuline

Der G-BA beschließt bis auf ganz wenige Ausnahmen neue Festbetragsgruppenbildung für Humaninsulin und Analoga nach § 35 Absatz 1 SGB V Anlage III.

## Das erste Gliptin-freie Land?

DDG-Präsident Prof. Dr. med. Stephan Matthaei befürchtet weitreichende Folgen des aktuellen G-BA-Beschlusses, der das Aus vielleicht für alle Gliptine bedeutet.

# SIE WISSEN, WIE DER MOTOR DES GESUNDHEITSSYSTEMS FUNKTIONIERT?



Dann **wissen** Sie auch, ob sich das Zahnrad 7 im oder gegen den Uhrzeigersinn dreht!

1. Preis: Jahres-Abo\*\* für die ersten 10 Einsender mit richtigem Ergebnis
2. Preis: Vorzugs-Abo\*\*\* für die folgenden Einsender mit richtigem Ergebnis

Oder Sie **abonnieren** gleich:

<http://www.monitor-versorgungsforschung.de/abonnement> oder per Mail: [abo@m-vf.de](mailto:abo@m-vf.de)

**monitor** **VERSORGUNGS**  
**FORSCHUNG**

\* Auch im Gesundheitssystem drehen sich die Räder meist nicht reibungslos und blockieren sich zudem oft gegenseitig.  
\*\* Ein Jahres-Abo Monitor Versorgungsforschung: 6 Ausgaben zum Preis von 90 EUR zzgl. Versand (6,14 EUR, inland).  
\*\*\* Ein Vorzugs-Abo Monitor Versorgungsforschung: 6 Ausgaben zum Preis von 60 EUR zzgl. Versand (6,14 EUR, inland)  
Das Gewinnspiel endet am 28.03.2013 um 24 Uhr / die Ziehung erfolgt unter Ausschluss der Öffentlichkeit



# market access & health policy

www.marketaccess-online.de  
www.healthpolicy-online.de

Das offizielle Organ der Deutschen Fachgesellschaft für Market Access e.V. (DFGMA)

02/13 3. Jahrgang

## PRAXISBEIRAT

DFGMA - vertreten durch Dr. Klaus-Jürgen Preuß

HERING SCHUPPENER Healthcare - vertreten durch Dr. Horst-H. Mütter

IMS Health - vertreten durch Dr. Gisela Maag und Dr. Stefan Plantör

ko-optierte Mitglieder:

IPAM - vertreten durch Prof. Dr. Thomas Wilke

## THEMA

### 8:5: Aus für Linagliptin/„Trajenta“

Erneut negativer G-BA-Beschluss für Linagliptin.

### Potenzial bisher im AMNOG-Prozess preisverhandelter Wirkstoffe

Eine aktuelle Hochrechnung der vermutlichen Einsparpotenziale.

### Festbetrag für 821 Mio. Tagesdosen?

Neue Festbetragsgruppenbildung für Humaninsulin und Analoga.

### AMNOG als Investitionsrisiko

18. Handelsblatt Jahrestagung Pharma 2013, veranstaltet von Euroforum.

### „Netze haben eine Pionierrolle“

19. Netzkonferenz der UCB Pharma GmbH: „Gesundheitspolitische Trends 2013/14“.

## INTERVIEW

### „Proaktiver an der Diskussion beteiligen“

Interview mit Frank Schöning, Geschäftsführer der Bayer Vital GmbH.

### „Deutschland das erste Gliptin-freie Land?“

Interview mit Prof. Dr. med. Stephan Matthaai, Präsident der DDG.

## Beilagenhinweis

Diese Ausgabe enthält Beilagen von eyeforpharma, der DFGMA sowie der eRelation AG. Wir bitten um Beachtung.

## Sonderveröffentlichung

Bitte beachten Sie die Verbandsseiten der DFGMA auf den Seiten 15 bis 18

## Impressum Market Access & Health Policy

Market Access & Health Policy  
Das Magazin für ein faires Miteinander im Gesundheitswesen  
3. Jahrgang/ISSN 2195-2515

### Chefredaktion

Peter Stegmaier  
(verantwortlicher Redakteur)  
Kölnstr. 119, 53111 Bonn  
Tel +49-(0)228-7638280-0  
Fax +49-(0)228-7638280-1  
stegmaier@marketaccess-online.de

### Leitende Redakteurin

Jutta Mutschler  
mutschler@marketaccess-online.de

### Redaktion

Olga Gnedina  
gnedina@marketaccess-online.de

### Verlag

eRelation AG - Content in Health  
Vorstand: Peter Stegmaier  
Kölnstr. 119, 53111 Bonn  
www.ereaction.org  
mail@ereaction.org  
Verlagsleitung  
Peter Stegmaier

### Anzeigenleitung/Vertrieb/Abo

Anke Heiser (verantwortlich für den Anzeigenteil)

Kölnstr. 119, 53111 Bonn  
Tel +49-(0)228-7638280-0  
Fax +49-(0)228-7638280-1  
heiser@marketaccess-online.de

### Marketing/Online

Anke Heiser  
heiser@marketaccess-online.de  
Kölnstr. 119, 53111 Bonn  
Tel +49 228 7638280-0  
Fax +49 228 7638280-1

### Abonnement

MA&HP erscheint sechsmal jährlich.  
6 Ausgaben kosten 57 Euro zzgl.  
Versandkostenanteil in Höhe von

6,14 Euro pro Jahr in Deutschland  
(Versandkosten Ausland: 54 Euro).  
Das Abonnement verlängert sich  
automatisch um ein weiteres Jahr,  
wenn es nicht spätestens sechs  
Wochen vor Ablauf des Bezugsjahres  
schriftlich gekündigt wird.  
Jahresvorzugspreis für Studenten  
gegen Vorlage einer Immatrikulations-  
bescheinigung 60 EUR zzgl.  
jew. Versandkostenanteil.  
Preisänderungen vorbehalten.

### Layout

eRelation AG, Bonn

### Druck

Kössinger AG - Fruehaufstraße 21  
84069 Schierling - info@koessinger.de - Tel +49-(0)9451-499124  
Printed in Germany

### Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr  
enthaltenen einzelnen Beiträge  
und Abbildungen sind urheber-  
rechtlich geschützt. Mit Annahme  
des Manuskripts gehen das Recht  
zur Veröffentlichung sowie die  
Rechte zur Übersetzung, zur  
Vergabe von Nachdruckrechten,  
zur elektronischen Speicherung

in Datenbanken, zur Herstellung  
von Sonderdrucken, Fotokopien  
und Mikrokopien an den Verlag  
über. Jede Verwertung außerhalb  
der durch das Urheberrechtsgesetz  
festgelegten Grenzen ist ohne  
Zustimmung des Verlags unzulässig.  
In der unaufgeforderten Zusendung  
von Beiträgen und Informationen  
an den Verlag liegt das jederzeit  
widerrufliche Einverständnis, die  
zugewandten Beiträge bzw. Informa-  
tionen in Datenbanken einzu-  
stellen, die vom Verlag oder Dritten  
geführt werden.

## KNOW-HOW

8



Die strengen Ein- und Ausschlusskriterien und Studienbedingungen der RCT führen zu Resultaten, die oft nur bedingt auf den klinischen Alltag übertragbar sind. Dennoch stellen die RCT den international anerkannten „Goldstandard“ für Nutzenbewertungen dar, wenn sie die zu vergleichenden Interventionen direkt miteinander vergleichen, und dabei die Methodik der evidenzbasierten Medizin verwendet werden. Wie direkte und indirekte Vergleiche als Optionen der HTA-Methodologie für die frühe Nutzenbewertung funktionieren, erklärt Dr. Johannes Hofmann (YES Pharmaceutical Development Services GmbH) mit seinen Co-Autoren.

> S. 21 ff.

5

13

Um den Zusatznutzen von Arzneimitteln im Rahmen des AMNOG differenziert, fair und vergleichbar zu bestimmen, sind zwingend angemessene Zielgrößen, Bewertungskriterien und -maßstäbe zu finden. Neben anspruchsvollen technischen Diskussionspunkten bezüglich geeigneter Effektgrößen und -maße sowie Relevanz- und Irrelevanzschwellen steht dabei vor allem eine Frage im Vordergrund: Anhand welcher Endpunkte sollte der Zusatznutzen eines Arzneimittels bestimmt und wie sollten diese Endpunkte priorisiert werden? Das fragt Meike Appellrath, zweite Preisträgerin des DFGMA-Wissenschaftspreis.

> S. 26 f.





**Peter Stegmaier**

Herausgeber und Chefredakteur von „Market Access & Health Policy“ und Chefredakteur von „Monitor Versorgungsforschung“.

## Zulassungs- ist keine Endpunktstudie

*>> Das Jahr 2012 war das Jahr des Lernens, habe ich an dieser Stelle im Editorial der letzten Ausgabe geschrieben – Prinzip Hoffnung! Doch nun schlägt die Härte des selbstverwalterischen Geschehens voll zu: 2013 scheint mit dem Aus für Linagliptin, der als erster Wirkstoff überhaupt den AMNOG-Prozess zweimal durchlaufen hat und zweimal gescheitert ist, jedenfalls keinen guten Anfang genommen zu haben. Nicht, weil man nun unbedingt noch ein Gliptin haben muss, sondern weil damit das AMNOG-System als solches deutliche Schwächen aufzeigt, man könnte bössartiger Weise auch sagen: versagt hat. Kleine Einschränkung: zumindest an dieser Stelle.*

*Das Hauptproblem liegt einmal mehr darin begründet, dass diejenigen, die im Nachfeld mit den pharmazeutischen Unternehmen in entsprechende Preisverhandlungen treten sollen, im Entscheidungsplenum des G-BA sitzen und mit genausoviel Stimmen wie die Leistungserbringer über Wohl und Wehe eines Wirkstoffes abstimmen dürfen. Doch ungeachtet dessen, dass am Stellungnahmeverfahren und der mündlichen Anhörung externer diabetischer Sachverständigen in masse vertreten war, entschieden die Vertreter der Kassenlandschaft geschlossen gegen einen möglichen Zusatznutzen, die Vertreter der Ärzteschaft ebenso geschlossen für einen. Den Ausschlag gaben die drei Stimmen des G-BA, die wiederum geschlossen dagegen stimmten. Die Frage drängt sich auf: Warum?*

*Wieso hat sich nicht ein einziger, zumal einer der Unparteiischen, zumindest für einen „nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ ausgesprochen? Und wenn es auch nur darum wäre, einem in der mündlichen Anhörung und sicher auch danach in den vorbereitenden Sitzungen des Unterausschusses Arzneimittel und im Plenum spürbaren Unbehagen Ausdruck zu geben. Eine Unsicherheit, die darin begründet ist, dass in dieser FRÜHEN Nutzenbewertung eben nur die vorhandenen Unterlegenheitsstudien beigebracht werden können, die einfach nicht alle Fragen beantworten und auch nie beantworten können. Hier öffnet sich der Link zum Bestandsmarkt der Gliptine: Dessen Wirkstoffe-Markt arbeiten mit ähnlichen Studien und werden genauso wenig die vom G-BA und IQWiG aufgeworfenen Fragen – und seien sie noch so wichtig, richtig und zukunftsweisend – befriedigen können.*

*Das wird sich erst dann ändern, wenn sich das Zulassungsprocedere mit dem AMNOG-Prozess – in welcher Form auch immer – zu einem etwas harmonischeren Ganzen formt. Solches Wunschenken jedoch ist mehr als fragwürdig, denn FDA und EMA nehmen auf das rein deutsche AMNOG herzlich wenig Rücksicht, auch wenn der G-BA erste Harmonisierungsgespräche zu bestimmten Kriterien führt, die dann in den nächsten 5 bis 10 Jahren zu Änderungen führen könnten. Man beachte den Konjunktiv.*

*Warum sollten FDA, EMA und andere HTAs auch auf den deutschen Weg einschwenken? Um beim Fall Linagliptin zu bleiben: In rund 40 anderen Gesundheitssystemen wurde der Wirkstoff mit den vorhandenen Studien in die Erstattung aufgenommen. Nennt man so etwas dann „Innovation – made in Germany“?*

*Im Zuge der Linagliptin-Bewertung wurden seitens des IQWiG (und des G-BA) diverse Problemfelder aufgeworfen und in der mündlichen Anhörung erörtert: Es ging um Triratation, Nicht-Tiratation bis hin zu artifizieller Hochtitration, um Subgruppen, Steuer- und Nichtsteuerbarkeit von Patienten, um Studiendesigns, um Fachinformatiungsmäßige Therapie, um Hypoglykämierisiken wie um Niereninsuffizienz und um kardiovaskuläre Risiken. Die Diskussion drehte sich aber ebenso um fehlende Endpunktdaten, die derzeit nur in Metaanalysen vorliegen, aber künftig sehr wohl vorliegen werden, wenn die „natürlich endpunktgetriebene Zukunftsstudie“ (CAROLINA), wie sie Prof. Dr. Stephan Matthaei (DDG) bezeichnete, in ein paar Jahren erscheinen wird. Wortwörtlich sagte er: „Ich darf noch einmal erinnern: Wir haben hier eine Nichtunterlegenheitsstudie.“ Das sei eine Studie gewesen, die nichts anderes - zunächst einmal mit der primären Hypothese - gezeigt habe, als dass der Wirkstoff gleichwertig sei, was die Blutzuckersenkung angeht. Matthaei weiter: „Der einzige Vorteil aus dieser Studie, den wir hier am meisten diskutieren und auch zu Recht am meisten diskutieren, weil das derjenige ist, der vom pharmazeutischen Unternehmer als Beweislage angeführt wurde, ist die mögliche Reduktion von Hypoglykämien.“ Und ihm sei es egal, ob die mögliche Reduktion durch Protokoll oder nicht durch Protokoll zustanden gekommen ist, wichtig sei, dass sich die Blutzuckerläufe in den beiden Gruppen enorm unterscheiden.*

*Alle anderen, sicher zu Recht zu thematisierenden Fragestellungen können in der frühen Phase der Nutzenbewertung mit den vorliegenden Nichtunterlegenheitsstudien, die eben (meist) keine Endpunktstudien sind, gar nicht beantwortet werden, selbst wenn das noch so sinnvoll wäre. Doch genau solches wird anscheinend gefordert, um positiv im AMNOG-Prozess bestehen zu können. <<*

Ihr  
Peter Stegmaier  
Chefredakteur „Market Access & Health Policy“

Interview mit Frank Schöning, Geschäftsführer der Bayer Vital GmbH

## Proaktiver an der Diskussion beteiligen

Am 1. Dezember 2012 hat Frank Schöning die Geschäftsführung der Bayer Vital GmbH sowie die Leitung der Division Pharmaceuticals in Leverkusen übernommen. Der 44-jährige approbierte Apotheker arbeitet seit 1996 in verschiedenen Positionen beim Leverkusener Konzern. Schöning verfügt über langjährige Auslandserfahrung – so war er unter anderem in Skandinavien, Slowenien und Marokko für Bayer aktiv. Zuletzt verantwortete Schöning als President & CEO of Bayer Hellas AG die Geschäfte in Griechenland. „Market Access & Health Policy“ sprach mit dem neuen Geschäftsführer über die aktuellen Herausforderungen für die Pharmaindustrie, die Erfahrungen mit dem „lernenden System“ AMNOG und was Usain Bolt damit zu tun hat sowie seine Einschätzungen zur Verlängerung des Preismoratoriums.

>> Herr Schöning, Sie zeichnen seit drei Monaten als neuer Geschäftsführer der Bayer Vital GmbH verantwortlich. Wo liegen die größten Herausforderungen für das Unternehmen?

Frank Schöning: Die größte Herausforderung, die ich für die Pharmaindustrie derzeit sehe, ist es – bedingt durch den demografischen Wandel und dem damit verbundenen wachsenden medizinischen Bedarf –, nachhaltig Innovationen zu schaffen und neue Produkte zu entwickeln, die heute noch untherapierbare Krankheiten heilen oder die Lebensqualität der Patienten verbessern können. Diese Innovationen müssen dann auch wertig von den Kostenträgern honoriert werden, das heißt die Forschungsleistungen und die damit verbundenen Kosten müssen über einen adäquaten Preis refinanziert werden. Das ist allerdings eine Herausforderung, die nicht nur uns von Bayer HealthCare betrifft, sondern die gesamte Pharmaindustrie in hohem Maße tangiert und beschäftigt.

In welchen Bereichen werden Sie – als approbierter Apotheker – Schwerpunkte setzen?

Wir feiern in diesem Jahr unser 150-jähriges Jubiläum als Erfindungsunternehmen. Über eine so lange Zeit erfolgreich zu sein, muss man erst mal schaffen. Zum einen gilt es also diese Tradition, für die Bayer steht, nämlich Innovation, Qualität und Seriosität verbunden mit einem hohen wissenschaftlichen Ansatz, fortzuführen. Gleichzeitig möchte ich noch proaktiver in die öffentliche und gesellschaftliche Diskussion einsteigen. Wir wollen darüber sprechen, welchen Nutzen Innovationen bei Arzneimitteln oder Diagnostika für den einzelnen Patienten, aber auch für die Gesellschaft haben. Das ist für mich ein ganz zentraler Punkt.

Wie möchten Sie diese gesellschaftliche Diskussion konkret umsetzen?

Das beginnt doch schon ganz einfach damit, dass Mitarbeiter zu Hause in ihren Familien und im Freundeskreis darüber offen diskutieren und damit das Thema multiplizieren. Wir wollen uns der Diskussion stellen und haben keine Angst vor kritischen Nachfragen. Das impliziert natürlich, dass man kontroverse Meinungen zulässt und offen darüber spricht. Ich bin überzeugt davon, dass wir gute Argumente haben. Allerdings müssen wir die Vorteile und den Nutzen, den wir der Gesellschaft bringen, noch deutlicher nach außen kommunizieren.

Mein Wunsch ist, dass wir die Zeiten, in denen das Pharma-Bashing fast schon zum guten Ton gehörte, endgültig hinter uns lassen. Deshalb ist es so wichtig, dass wir uns proaktiv in die Diskussion einmischen und unsere Standpunkte selbstbewusst nach außen vertreten.

Sie haben mit „Eylea“ ein Produkt im Markt, das laut Börsen-Analysten einen Umsatz von 1 Milliarde Euro versprechen könnte. Auch für das Blutverdünnungsmedikament „Xarelto“ sind neue Studien und eine Zulassung für eine weitere Indikation geplant, um nur zwei ausgewählte Produkte zu nennen. Wie ist Bayer HealthCare für die kommenden Jahre in Bezug auf Produktpipeline aufgestellt? Was erwarten Sie?

Bayer HealthCare Deutschland ist derzeit sehr gut aufgestellt. Die beiden Produkte, die Sie erwähnen, sind natürlich auch für uns in Deutschland besonders wichtig. Im Dezember 2012 haben wir unser Produkt „Eylea“ ausgeben.

Auch die späte Pipeline ist mit vielversprechenden medizinischen Innovationen gut gefüllt. So stehen onkologische Substanzen oder ein Produkt im Indikationsgebiet Lungenhochdruck im Zulassungsverfahren. Es gibt nicht viele Firmen, die es schaffen, innerhalb einer sehr kurzen Zeitspanne von zwei Jahren soviel Innovation in den Markt zu bekommen. Das Ergebnis spiegelt letztlich die konsequente Ausrichtung Bayers als Erfinder- und Innovationsunternehmen wider.

In der Januar-Ausgabe unseres Schwestermediums „Pharma Relations“ haben wir ein Interview mit zwei Experten des Beratungsunternehmens A.T. Kearney veröffentlicht. Es war die Rede davon, dass Unternehmen wie beispielsweise Bayer dank ihrer Diversifizierungsstrategie – sprich in Ihrem Fall Animal Health, Consumer Care, Diabetes Care und RX – besser da stünden als Unternehmen mit ausschließlichem Fokus auf RX-Medikamente. Dennoch sprachen die Berater ganz klar davon, dass auch auf diese – noch gut aufgestellten – Unternehmen in den nächsten

Jahren Probleme zukommen, wenn sie sich nicht ändern. Diese Veränderung müsste sehr umfassend sein, also Strukturen, Prozesse, Denkweisen und last but not least auch das Selbstverständnis der Pharma implizieren. Wie beurteilen Sie diese Einschätzung?

Diese Einschätzung ist grundsätzlich richtig. Der Wille und die Notwendigkeit zur Veränderung trifft irgendwie auf jede Situation zu. Ohne ständige Anpassung an die äußeren Gegebenheiten kann ein Unternehmen nicht lange existieren. Das hat Bayer in den vergangenen 150 Jahren schließlich bewiesen – sonst hätte das Unternehmen heute nicht mehr seine Bedeutung. Wir sind ein integriertes Healthcare-Unternehmen, das mehr abdeckt als „nur“ Pharma oder „nur“ OTC. Die Diversifikation ist Bestandteil einer langfristig verfolgten Unternehmensstrategie.

Als Pharmaunternehmen sind wir selbstverständlich Teil der Gesundheitswirtschaft und wollen uns entsprechend als Partner der Beteiligten im Gesundheitswesen einbringen und das System mitgestalten. Sei es

<< Wir wollen uns der Diskussion stellen und haben keine Angst vor kritischen Nachfragen. >>

über die Verbände oder auch als Einzelunternehmen in der Zusammenarbeit mit Krankenkassen, Politik, den medizinischen Fachgesellschaften und nicht zuletzt den Patientenorganisationen.

Der Wille zur kontinuierlichen Veränderung ist Teil unserer Tradition. So gab es zum Beispiel bei uns vor einigen Jahren noch keine Abteilung „Market Access“. Die sich verändernden Rahmenbedingungen wie die geforderte Nutzenbewertung oder die Preisverhandlungen erfordern jedoch neue Kompetenzen und andere Herangehensweisen im Unternehmen.

**Diese Veränderungsprozesse bieten neben Risiken auch immer neue Möglichkeiten. Ich denke da insbesondere an die Entwicklung eines Arzneimittelherstellers hin zu einem Gesundheitsdienstleister. In den Pharma-Unternehmen ist sehr viel Healthcare-Know-how gebündelt – wie könnte das verstärkt an die Patienten, Ärzte und Apotheker gebracht werden? Und wie könnte eine solche „Unternehmens-Metamorphose“ konkret aussehen?**

Ja, dieser Aspekt ist durchaus interessant. Kernfrage ist aber, welche Kompetenz wann erforderlich ist und wie ein Unternehmen sie einbringen kann. Ein Beispiel, wo man sich breiter aufstellen kann, ist sicherlich das Thema Diagnostik und die daran anschließende Behandlung. Wie diagnostiziere ich eine Erkrankung so gut und so richtig, dass der Patient die für ihn beste Behandlung erhält. An diesem Punkt kann die Industrie insgesamt noch integrativer arbeiten.

Bayer ist neben anderen Indikationsbereichen auch aufgestellt als die „heart health and women's health company“ – und in diesem Bereich möchten wir noch mehr integrative Lösungen entwickeln. Dabei stehen Fragen im Zentrum wie: Wie kann der Patient in seiner Versorgung noch besser behandelt werden? Wie können wir den Ärzten helfen, ihre Patienten noch besser zu behandeln? Wie können wir es schaffen, gemeinsam mit den Ärzten die Compliance und Adhärenz zur Therapie und zum Produkt zu verbessern?

Allerdings sind wir schon lange nicht mehr nur ein reiner Hersteller, sondern bieten seit einigen Jahren Patientenbetreuungsprogramme wie etwa für Hämophilie- oder Multiple Sklerose-Patienten an, die die Adhärenz unterstützen und verbessern sollen.

Ich denke, dass zukünftig auch das Thema personalisierte Medizin immer wichtiger wird. Hier könnte es zu einer engeren Zusammenarbeit zwischen Herstellern und zum Beispiel Kliniken kommen. Interessanter wird mit Sicherheit die Bündelung der Kompetenzen in Zusammenarbeit mit Partnern aus dem Bereich der Ärztenetzwerke, Apotheken oder Krankenkassen sein.

**Seit zwei Jahren ist das AMNOG in Kraft. In historischen Maßstäben gerechnet ist das natürlich erst eine sehr kurze Zeitspanne, aber in gesundheitspolitischer Hinsicht kann man schon von einem relevanten längeren Zeitraum sprechen. Vom AMNOG wird als „lernendem System“**



**gesprochen. Was wurde inzwischen gelernt und was müssen die beteiligten Akteure noch voneinander und miteinander lernen?**

Klar ist, dass das beinahe schon geflügelte Wort vom AMNOG als „lernendem System“ keine Worthülse bleiben darf. Es muss mit Leben gefüllt werden. Dabei sollen das AMNOG und die frühe Nutzenbewertung sowie die Preisverhandlungen nicht in Frage gestellt werden. Uns geht es darum nachzujustieren, wo bisherige Erfahrungen zeigen, dass es geboten ist.

Lassen Sie mich einen Punkt herausgreifen: Das ist zum einen die Festsetzung der „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ durch den G-BA. Dies stellt den Hersteller oft vor erhebliche Unsicherheiten. Wenn die Vergleichstherapie ein billiges Nachahmermedikament ist, fangen wir auf einem sehr niedrigen Niveau an über den Preis zu verhandeln. Die langjährige immens aufwendige Arbeit, insbesondere in Forschung und Entwicklung, die in einem solchen neuen Arzneimittel steckt, spielt dann plötzlich keine Rolle mehr. Dies kann der Gesetzgeber nicht gewollt haben, weil es die Finanzierung der Innovationen

von morgen gefährdet.

Aber es gibt auch positive Aspekte. So werden die Zulassungsbehörden bis zu einer bestimmten Phase der Arzneimittelentwicklung nunmehr obligatorisch bei Beratungsgesprächen zur frühen Nutzenbewertung beteiligt und bei formaler Unvollständigkeit des Nutzendossiers wird den betroffenen Unternehmen vom Gemeinsamen Bundesausschuss eine Nachreichfrist eingeräumt. Das sind Signale, die uns optimistisch stimmen, dass weitere Nachbesserungen möglich sind.

**An welcher Stelle sehen Sie darüber hinaus Nachbesserungsbedarf?**

Die übermächtige Rolle des GKV-Spitzenverbandes im Gesamtverfahren halte ich für äußerst fragwürdig. Denn: Er hat die größte Stimmenzahl im Stiftungsrat und Vorstand des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das die Bewertungen des Zusatznutzens neuer Arzneimittel vornimmt. Er hat mit fünf von dreizehn Stimmen das größte Gewicht im Gemeinsamen Bundesausschuss und bestimmt hier über die Vergleichstherapie und die Nutzenbeschlüsse mit, auf deren Grundlage er dann stellvertretend für alle gesetzlichen und privaten Krankenkassen über die Erstattungsbeträge verhandelt. Er ist somit „Schiedsrichter“ und „Spieler“ in einer Person. Faire Bedingungen sehen anders aus.

**Lassen Sie uns doch – um Ihre Aussagen zu konkretisieren – einen Blick auf Ihr Produkt „Eylea“ werfen. Das Verfahren wurde am 15.12.2012 begonnen. Die Beschlussfassung wird für Anfang Juni 2013 erwartet. Was erwarten Sie vom Ausgang des Verfahrens? Können Sie schon eine Prognose hinsichtlich des Zusatznutzens geben? Wie sind Ihre bisherigen Erfahrungen im AMNOG-Prozess?**

Unsere bisherigen Erfahrungen in der frühen Nutzenbewertung sind positiv, sowohl was die diversen Beratungsgespräche beim G-BA als auch



die konstruktive Zusammenarbeit im Rahmen der Einreichung unseres „Eylea“-Dossiers angeht. Wir sind davon überzeugt, dass das einfache und evidenzbasierte Behandlungsschema des Produktes in der Versorgungsrealität so umsetzbar ist, wie es zugelassen wurde, und damit den betroffenen Patienten einen Zusatznutzen bietet. Ich setze da auch alle Hoffnung in das System und den Prozess, dass wir auch einen fairen Preis bekommen werden.

**Wie beurteilen Sie das AMNOG und die damit verbundene Debatte um Kosten und Nutzen von Innovationen? Ist das AMNOG eher eine Innovationsbremse oder trägt es mit seiner Beurteilung des Zusatznutzens nicht viel eher dazu bei, dass nur „echte Innovationen“ auch einen entsprechenden Preis verlangen können?**

Die Festsetzung der Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss ist die zentrale Stellschraube im Verfahren. Ist die Vergleichstherapie generisch und sehr billig, muss bei den Verhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband die immense Kluft zwischen dem Preis einer bereits Jahrzehnte alten Standardtherapie und einer angemessenen Erstattung für Innovationen erst übersprungen werden. Das ist nicht einfach. Da, wo diese Kluft unüberbrückbar war und der Spitzenverband auf einem generischen Preisniveau beharrte, sind die Hersteller aus dem Verfahren ausgestiegen.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist und bleibt derzeit noch die Stellschraube. Das AMNOG darf auf gar keinen Fall missbraucht und als reines Kostensenkungsinstrument gesehen werden. Ich sehe es als zusätzliche Hürde. Wenn Sie beispielsweise beim 100-Meter-Lauf Hürden aufstellen, dann wird das Usain Bolt bestimmt nicht dabei unterstützen, seinen Weltrekord zu verbessern, sondern ihn eher daran hindern. So sehe ich es auch hier. Wir müssen dafür sorgen, dass das AMNOG nicht verhindert, dass neue Arzneimittel-Innovationen zum Patienten kommen.

Vier neue Medikamente haben den deutschen Markt verlassen oder sind gar nicht eingeführt worden, weil der zu erwartende Preis aus Sicht der Hersteller zu niedrig ausgefallen wäre. Im Moment steht der Nachweis also noch aus, dass das neue Verfahren zur Nutzenbewertung und Preisfindung Innovationen tatsächlich fördert.

**Seit der Einführung des AMNOG steht auch das Thema Preisreferenzierung im Raum. Das heißt, wenn ein Produkt auf dem deutschen Markt beispielsweise nur einen sehr niedrigen Preis erzielt, hat das negative Auswirkungen auf die Preisgefüge in anderen europäischen Ländern. In diesem Zusammenhang wird immer wieder der sogenannte „Kellertreppeneffekt“ beschworen. Gibt es diesen Effekt schon? Welche langfristigen Auswirkungen hat das Thema – gerade auch in Bezug auf die Strategien der Pharmaunternehmen?**

Fakt ist: Da die verhandelten Erstattungsbeträge bzw. Rabatte seit dem 1. Februar 2013 für alle neuen Arzneimittel für jedermann transparent sind, werden wir Preisabschläge in Deutschland grundsätzlich auch in anderen europäischen Ländern spüren, die im Rahmen ihrer Preisbildung direkt oder indirekt auf das Preisniveau in Deutschland referenzieren. Wenn Sie sich das Preisreferenzsystem innerhalb Europas anschauen, sieht das aus wie ein Spinnennetz – es gibt überall Verflechtungen und Verbindungen. Wenn Sie an einer Stellschraube in einem Land drehen, hat das unmittelbare Konsequenzen auf andere Länder. Hinter der Preisreferenzierung steht ein sehr komplexes System. Da alle Länder in Europa ein unterschiedliches Bruttoinlandsprodukt haben und auch noch über ein unterschiedliches Pro-Kopf-Einkommen verfügen,

sollte man mit ausgleichenden Faktoren arbeiten, damit es am Ende auch ein gerechtes System ist.

Da Verhandlungen zum Erstattungsbetrag zudem auch nach einem Jahr wieder neu aufgenommen werden können, kann der inzwischen im Ausland abgesenkte Preis dann als Argument für weitere Preissenkungen in Deutschland herangezogen werden. Hier droht eine Preisspirale nach unten.

Der erste verhandelte Preis gilt gerade einmal ein Jahr. Die Preise von 17 anderen neuen Arzneimitteln sind erst kürzlich verhandelt worden. Seit dem 1. Februar werden die Rabatte auch praktisch bei der Abgabe in der Apotheke umgesetzt. Das Verfahren in Deutschland ist also noch zu jung, um schon Effekte der Preisspirale in anderen Ländern zu beobachten.

**Apropos Preis: Am 30. Januar veröffentlichte das Bundesministerium für Gesundheit eine Pressemitteilung zum Thema Preismoratorium und die Herstellerabschläge für Arzneimittel. Kurz zusammengefasst: „Das Preismoratorium und die gesetzlichen Herstellerabschläge für Arzneimittel in Höhe von 16 Prozent sind weiterhin ohne Änderung erforderlich“. In der Pressemitteilung sind auch verschiedene Gründe für diese Entscheidung genannt, unter anderem folgende: „Die pharmazeutischen Unternehmen schätzen ihre eigene Situation im DIHK-Report Gesundheitswirtschaft durchaus positiv ein. Darin zeigt sich, dass die Gesundheitswirtschaft konjunkturunabhängiger ist als andere Wirtschaftsbereiche.“ Was sagen Sie zu dieser Entscheidung?**

Wir sind darüber enttäuscht und sehr verärgert! Das betrifft einmal die Entscheidung an sich, aber auch die Art und Weise der Begründung.

Als diese Sondersteuer für innovative Arzneimittel eingeführt wurde, sprach die Politik von einer Notlage. Ende 2012 häuft sich in Krankenkassen und Gesundheitsfonds ein Überschuss von rund 30 Milliarden Euro auf. Die Krankenkassen und der Gesundheitsfonds verfügen also über immense Finanzmittel.

Eine Notlage vermag ich beim besten Willen nicht zu erkennen.

Dass dann auch noch die Aufrechterhaltung von dirigistischen Instrumenten mit Umsatzzuwächsen der Pharmaindustrie begründet wurde, ist für uns unhaltbar und weckt den Anschein staatlicher Willkür. Umsatzzuwächse der Arzneimittelhersteller werden per se damit negativ beurteilt, während die gut gefüllten Kassen der GKV nicht hinterfragt werden! Da fühlt mich man sich schon etwas verschaukelt.

In ihrer diesjährigen Neujahrsansprache erwähnte die Bundeskanzlerin, dass einer der großen Standortwettbewerbsvorteile Deutschlands auch in Zukunft unsere Forschungs- und Entwicklungsexpertise sei. Als Pharmaindustrie stärken wir den Forschungsstandort Deutschland, wir schaffen und bieten hochqualifizierte Arbeitsplätze. Insofern kann ich die Argumentation, mit der der Zwangsrabatt und das Preismoratorium gerechtfertigt werden, nicht nachvollziehen.

**Lassen Sie uns zum Schluss noch einen Blick in die Zukunft werfen. Wie soll das Unternehmen Bayer HealthCare von den verschiedenen Akteuren im Gesundheitsmarkt in fünf Jahren wahrgenommen werden?**

Als Erfinderunternehmen, dass mit Innovationen das Leben der Menschen verbessert und so einen wesentlichen Beitrag für die Gesellschaft leistet, die in seiner Wertigkeit akzeptiert und mit einem fairen Preis honoriert werden.

Herr Schöning, vielen Dank für das Gespräch. <<

Das Gespräch führte Jutta Mutschler, Leitende Redakteurin „MA&HP“.

Erneut negativer G-BA-Beschluss für „Trajenta“

## 8:5: Aus nicht nur für Linagliptin?

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit einer Mehrheit von 8 zu 5 Stimmen entschieden, Linagliptin (Marke: „Trajenta“ von Boehringer Ingelheim und Lilly, Partner in einer weltweiten Diabetes-Allianz) in der erneuten frühen Nutzenbewertung im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) keinen Zusatznutzen auszusprechen. Dem zuvor gegangen war einmal mehr eine negative Bewertung des IQWiG, die dem Wirkstoff keinen Beleg für einen Zusatznutzen zusprach. Die Hersteller, so das Institut, hätten „keine relevanten Studien vorgelegt“. Damit scheiterten die In-Marktbringenden Unternehmen Lilly und Boehringer Ingelheim nun zum zweiten Mal im AMNOG-Prozess - diesmal allerdings vorerst endgültig. Die kooperierenden Arzneimittelhersteller werden das Medikament nun nicht auf dem deutschen Markt anbieten.

>> „Insbesondere die für die Patienten mit Diabetes wichtigen Therapieergebnisse von Linagliptin beispielsweise zur Verminderung von Herzinfarkten sind nicht belegt“, erklärte Josef Hecken, unparteiischer Vorsitzender des G-BA und Vorsitzender des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel. Nach intensiver Auswertung der mit dem zweiten Dossier zu Linagliptin vorgelegten Studien, unter Berücksichtigung der erneuten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und einschließlich der im schriftlichen sowie mündlichen Anhörungsverfahren beim IQWiG vorgetragene Stellungnahmen der Hersteller und Fachexperten hätte der G-BA zu keinem anderen Ergebnis kommen können. Das bedeutet das Aus für Linagliptin, das damit auch im zweiten Durchgang im AMNOG-Prozess unterlegen ist.

Dennoch bleibt zu konstatieren, dass das Ergebnis nicht gerade einstimmig, sondern nachgerade höchst kontrovers ausfiel. Während laut Insiderinformationen die Vertreter der Kassen und des G-BA mehrheitlich „keinen Zusatznutzen“ sahen, voteten die Repräsentanten der Ärzteschaft genau diametral und sprachen dem Wirkstoff sehr wohl einen positiven Nutzen aus. Doch unterlagen die Leistungserbringer in der Abstimmung mit einem Mehrheitsverhältnis von 8:5, was exakt der Aufteilung des Beschlussgremiums des G-BA

entsprechend den Vorgaben des Fünften Sozialgesetzbuches (SGB V) entspricht: Es besteht aus 13 Mitgliedern, die sich aus 5 Ver-

tretern der Leistungserbringer (2 von KBV, 2 von DKG, 1 von KZBV) rekrutieren, gespiegelt auf der anderen Seite durch ebenfalls 5 Ver-

treter des GKV-Spitzenverbands. Das Zünglein an der Waage bilden 3 Abgesandte des G-BA, wobei Josef Hecken als unparteiischer Vorsitzender obendrein eine zusätzliche Stimme hat, die jedoch sowohl sein Vorgänger Dr. Rainer Hess als auch er bisher noch nicht eingesetzt hat.

Das Ergebnis der Abstimmung bei der im Endeffekt Kassenstimmen (die das Medikament bezahlen müssten) gegen Ärztemeinung (die das Medikament anscheinend gern verordnen wollen) standen, sollte nachdenklich machen. Hatte sich doch die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) als von diesem Thema immens betroffene Fachgesellschaft vehement gegen die - dem G-BA-Entscheid zu Grunde liegende - erneute IQWiG-Bewertung gewandt. So auch gegen die von Hecken ins Feld geführte Aussage der „nicht belegten Therapieergebnisse von Linagliptin beispielsweise zur Verminderung von Herzinfarkten“.

Hier hielt und hält die DDG harsch entgegen (s. MA&HP 01/2013) und wirft gar „methodisch mangelhaftes“ Arbeiten vor: „Die Behauptung, dass das verminderte Auftreten von Hypoglykämien und kardiovaskulären Endpunkten im Linagliptin-Arm allein auf unterschiedliche Therapiestrategien zurückzuführen ist, ist wissenschaftlich nicht haltbar“, verdeutlicht die Fachgesellschaft. Und weiter: „Die Vorgehensweise des IQWiG sich bei der Bewertung der Hypoglykämien vorzugsweise

### Die Stellungnehmer

- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, vertreten bei der mündlichen Anhörung am 8. Januar durch Prof. Dr. Bernd Mühlbauer und PD Dr. med. Sven Diederich
- Deutsche Diabetes Gesellschaft (vertreten durch Prof. Dr. Stephan Matthaei und Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland)
- diabetesDE
- Forschergruppe Diabetes e.V. des Helmholtz Zentrums München (vertreten durch Dr. med. Oliver Schnell)
- Bundesverband Niedergelassener Diabetologen, vertreten durch Dr. Gerhard Klausmann
- Prof. Dr. med. Dr. h. c. Hendrik Lehnert u.a. (Medizinische Klinik Lübeck)
- Prof. Dr. med. Rüdiger Landgraf (Vorsitzender der Deutschen Diabetes-Stiftung)
- Prof. Dr. Thomas Forst u.a. (Institut für klinische Forschung und Entwicklung Mainz)
- Prof. Dr. med. Gerhard H. Scholz (St. Elisabeth-Krankenhaus in Leipzig)

sowie seitens der Pharma-Industrie (direkt betroffen und Bestandsmarkt)

- AstraZeneca, vertreten durch Frau Dr. Andrea Pahor
- Boehringer Ingelheim, vertreten durch Dr. Matthias Pfannkuche, Dr. Max von Eynatten, Prof. Dr. Hans-Jürgen Woerle und Dr. Ludwig Mehlburger
- Bristol-Myers, vertreten durch Herrn Pfeil
- Janssen-Cilag
- Lilly, vertreten durch Prof. Dr. Beate Kretschmer und Dr. Erich Bluhmki
- MSD, vertreten durch Dr. Karl J. Krobot und Dr. med. Thomas Lang
- Novartis, vertreten durch Dr. Markus Dworak und Dr. Sven Klebs
- Sanofi
- UCB Pharma GmbH
- vfa Verband Forschender Arzneimittelhersteller, vertreten durch Dr. Markus Frick und Dr. Charlabos Markos Dintsios



auf die erstmalig auftretenden Hypoglykämien zu beschränken, entspricht in keiner Weise internationalem wissenschaftlichen Standard, da jedes Hypoglykämieereignis für einen Patienten mit einem gleichen Risiko verbunden ist.“

Nicht nur die DDG hatte eine ausführliche Stellungnahme abgegeben: 16 weitere Stellungnehmer äußerten sich zum Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens. Ebenso meldeten sich in der mündlichen Anhörung am 8. Januar diverse Stakeholder aus der Ärzteschaft und der Pharmaindustrie zu Wort (s. Kasten li.). Sie diskutierten mit dem ebenfalls anwesenden Vertreter des IQWiG - dem Ressortleiter Dossierbewertung Dr. med. Thomas Kaiser - höchst kontrovers zu diversen Sachlagen:

- wie der Eignung der gesamten Studienpopulation oder nur von Subgruppen
- den Unterschied zwischen einer Monotherapie, einer dualen Therapie und der Triple-Therapie
- ob sich der klinische Gebrauch eines Medikaments anders darstellt, als es in der Fachinformation beschrieben ist
- ob es sich bei den vorgelegten Studien um einen unfairen Vergleich durch schärfere Blutglucoseeinstellung via Titration im freien Ermessen des behandelnden Arztes oder per forciertes Titration handelt
- ob es einen Hinweis auf einen kardiovaskulären Vorteil gibt oder nicht
- ob sich wirklich ein Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und Schlaganfällen nachweisen lässt?

All das sind wichtige Themen, die in jeweils mehrtägigen Kongressen zu erörtern wären - die in einer nur zweistündigen mündlichen Anhörung nur unzureichend und gewiss nicht in der nötigen Tiefe und Breite diskutiert werden können und nicht konnten.

Vielleicht führte genau dieser Umstand bei den drei G-BA Vertretern, die letztlich die Abstim-

.....  
*„Wir haben hier eine Nichtunterlegenheitsstudie. Das ist eine Studie gewesen, die nichts anderes zunächst einmal mit der primären Hypothese gezeigt hat, als dass sie gleichwertig sind, was die Blutzuckersenkung angeht. Das ist keine Endpunktstudie. Der einzige Vorteil aus dieser Studie, den wir hier zu Recht am meisten diskutieren, ist die mögliche Reduktion von Hypoglykämien. Wenn man sich die Daten ansieht, stellt man fest, dass sich die Blutzuckerläufe in den beiden Gruppen enorm unterscheiden.“ (etwas gekürzte Originalaussage aus der mündlichen Anhörung)*  
 .....  
**Prof. Dr. Stephan Matthaai (DDG)**  
 .....

mung zu der einen oder anderen Seite hin neigen hätten können, zu dem von Hecken ausgesprochenen Fazit: „Entscheidend für den Beschluss waren die für die Patienten mit Diabetes wichtigen, bisher aber nicht belegten Therapieergebnisse von Linagliptin beispielsweise zur Verminderung von Herzinfarkten, ebenso wie die zweifelhafte Nichtunterlegenheit des Wirkstoffs bei der Blutzuckerkontrolle in der bewerteten Studie.“

## Es bleiben Fragen offen

Bedeutend ist hier das Wort „zweifelhaft“. Es weist darauf hin, dass die von den pharmazeutischen Unternehmen beigebrachten Studien dem G-BA wichtige Fragen nicht klären konnten; freilich auch deshalb, weil solche Fragen weltweit in von Zulassungsbehörden geforderten reinen Nichtunterlegenheitsstudien bisher per se gar nicht zu klären sind.

Darum ergänzte DDG-Päsident Prof. Dr. Stephan Matthaai (siehe Interview ab S. 12) die in der Anhörung ausführlich diskutierte Frage bezüglich der kardiovaskulären Endpunkte. Evidenz sei auch schon durch eine gerade kürzlich veröffentlichte Metaanalyse mit 40.000 Patienten und 70 Trials mit in der Summe immerhin 500 Ereignissen gegeben. Dort hätte sich durchgehend bei allen Gliptinen ein günstiger Effekt zur relativen Risikoreduzierung in der Summe um 29 Prozent ergeben - doch die Studie kannte der G-BA gar nicht.

Die hier deutlich werdende, durch fehlende oder unbekannte Studienlage ausgelöste Unsicherheit, ja schon ausgesprochenes Unbehagen brachte der unparteiische Vorsitzende bereits bei der mündlichen Anhörung zum Ausdruck, in dem er wortwörtlich sagte: „Unterstellen wir einmal,

wir wären aufgrund dessen, was das IQWiG sagt, alle davon überzeugt, dass es im Augenblick keine Evidenz dafür gibt, dass das besser ist als die zweckmäßige Vergleichstherapie, dass es einen Zusatznutzen gibt, einfach weil eben die entsprechenden Daten fehlen: Was würde denn Ihr Gefühl sagen, was diese Langzeitstudie im Jahr 2018 im Rahmen des von Ihnen angemahnten fairen Vergleiches ergibt?“

Auf Heckens Frage antwortete

.....  
*„Wir brauchen überhaupt nicht über kardiovaskuläres Risiko zu diskutieren, weil die Daten fehlen.“*  
 .....

**Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG)**  
 .....

Prof. Dr. Bernd Mühlbauer von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) mit einem klaren Jein, nämlich mit „Fifty-Fifty“. Er erinnerte in diesem Zusammenhang an etwas, auf das bereits Matthaai hingewiesen hatte: Die Diabetologie löse sich gerade vom glucozentrischen Weltbild, was wiederum heiße: „Wir wissen nicht mehr, was der richtige HbA1c-Wert ist!“ Und: „Was behandeln wir eigentlich?“

Seine rhetorische Antwort: „Wir behandeln das Risiko der Patienten, spät- oder mittelfristig eine kardiovaskuläre, eine Augen- oder eine Nierenkomplikation durch den Diabetes zu bekommen.“ Genau das aber zeigen die vorgelegten Studien zu Linagliptin eben nicht, können sie gar nicht zeigen. Mühlbauer: „Das wissen wir für diese Substanzen eben noch nicht aufgrund des Mangels der Endpunktstudien.“

Diesen Zusammenhang könnte erst die von den beiden Unternehmen Boehringer und Lilly initiierte „Cardiovascular Outcome Study of

Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes“ (CAROLINA) zeigen, deren Ergebnisse 2016 bis 2018 erwartet werden.

Der einzige Vorteil aus der Zulassungsstudie, sei die hier zu Recht am meisten diskutierte mögliche Reduktion von Hypoglykämien, erklärt Mühlbauer. Doch auch hier sieht Mühlbauer Problemfelder: „Wenn man sich die Daten ansieht, stellt man fest, dass sich die Blutzuckerläufe in den beiden Gruppen enorm unterscheiden. Dementsprechend kann man das nicht konfirmatorisch formulieren, aber zumindest ist es eine Fifty-fifty-Hypothese, ob der Unterschied in den Hypoglykämien substanzspezifisch oder prozedural bedingt ist.“

Diese Worte verdeutlichen in etwa das Dilemma, in dem heute pharmazeutische Unternehmen, Ärzteschaft und Forschung, aber auch die Akteure der Selbstverwaltung gefangen sind. Das weiß auch Hecken sehr genau, in dem er zu Protokoll gab: „Wir haben jetzt nicht nur die wissenschaftliche Diskussion der letzten 40 Jahre nachgespielt, sondern haben uns auch noch einmal aufgrund aller möglichen Fragestellungen über die Aussagekraft der hier zugrundeliegenden Studie unterhalten.“ Aus seiner Sicht sei es von sehr elementarer Bedeutung, wie der G-BA am Ende entscheidet, nicht nur bezogen auf dieses Verfahren. Denn, das ist Hecken sehr bewusst, „daran hängen die ganzen Bestandsmarktaufrufe“. Die würden alle nach dem gleichen Schema laufen.

## Problem Bestandsmarkt

Mit dem negativen Beschluss zu Linagliptin, aber auch mit der in gleicher Sitzung verabschiedeten Entscheidung des G-BA, Festbetragsgruppen für alle In-

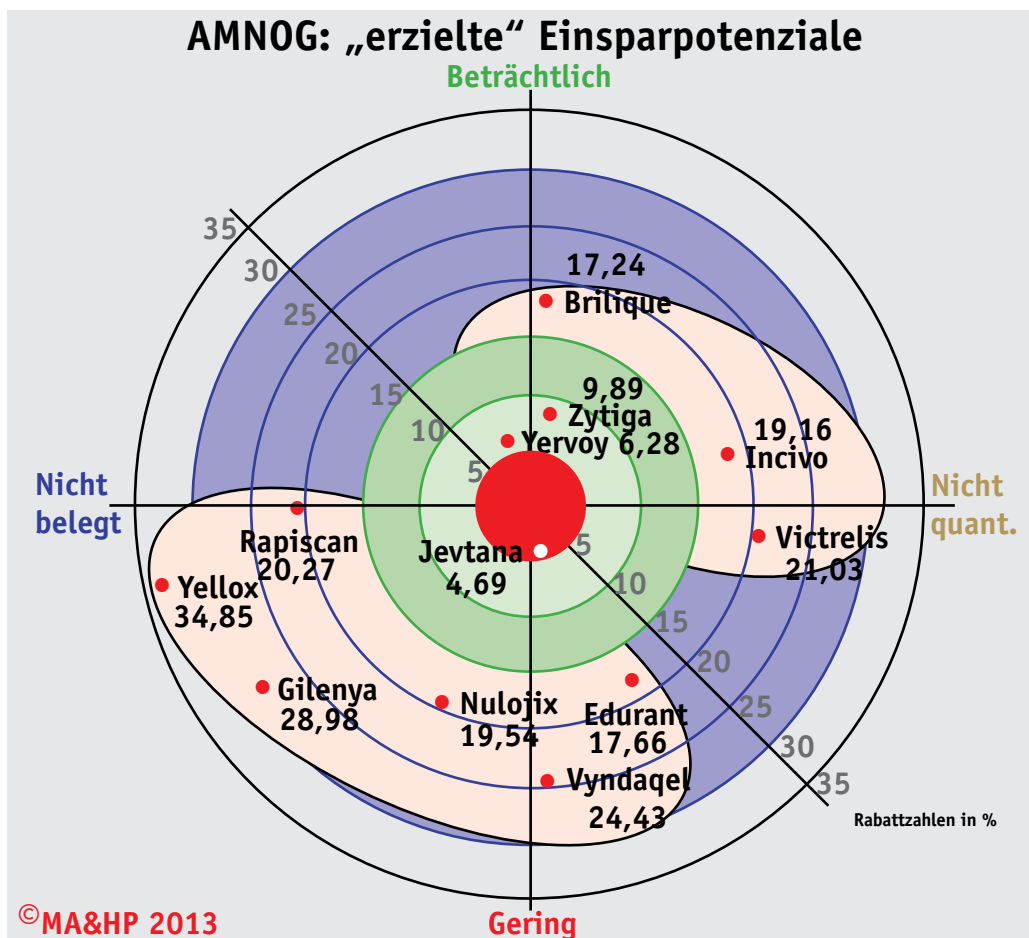


Abb.: Die erzielten Rabatte in ein Koordinatensystem eingetragen, ergibt einen ziemlich klaren zweifachen „Schussverlauf“ von links nach rechts. Rund 70% aller Rabatte liegen zudem im „Schusskreis“ 15-30%. Ausnahmen: „Jevtana“ (trotz geringem Zusatznutzen geringer Rabatt) und „Brilique“ (trotz beträchtlichen Zusatznutzen relativ hoher Rabatt!). „Brilique“ war allerdings das erste preisverhandelte Medikament, bei dem sich noch kein „Rabattgefühl“ herausgebildet hatte.



Dr. Hagen Pfundner, Vorsitzender des vfa und der Roche Deutschland Holding GmbH.



Josef Hecken, unparteiischer Vorsitzender des G-BA.

suline zu bilden, hat der Bundesausschuss deutliche Marksteine gesetzt, wie es in diesem Markt wohl weitergehen wird.

Die DDG ist sich eigentlich schon fast sicher, wie: Nach dem aktuellen Entscheid des G-BA drohe in Deutschland die Nicht-Verfügbarkeit für die Gliptine, so die DDG. Da die Studien-Evidenzlage zu den anderen DPP4-Inhibitoren (Sita-, Vilda- und Saxagliptin) der von Linagliptin sehr ähnlich ist, werde das IQWiG diesen Substanzen (vermutlich im Juli 2013) ebenfalls keinen Zusatznutzen attestieren, worauf der G-BA das Aus für die gesamte Wirkstoffklasse im August 2013 beschließen könne. „Dies würde die Patienten in Deutschland vom weltweiten leitliniengerechten Therapiefortschritt komplett abkoppeln“, betont Prof. Dr. med. Andreas Fritsche, Pressesprecher der DDG. Darüber hinaus könnte Deutschland als Standort für wiss-

senschaftliche und klinische Weiterentwicklungen an Attraktivität einbüßen. Fritsche: „Linagliptin ist in Deutschland entwickelt worden und wird hier auch für den Weltmarkt produziert.“

Der Beschluss des G-BA zum Indikationsgebiet Diabetes könne nur als Bremse gegen Innovationen in Deutschland verstanden werden, wettet auch vfa-Vorsitzender Dr. Hagen Pfundner (Roche). Ein in Deutschland entwickeltes Medikament stehe Patienten in allen europäischen Ländern zur Verfügung, nicht aber in Deutschland. Es sei zu fragen, ob die Methodik, die diesem G-BA-Beschluss zugrunde liegt, wirklich primär den Patientennutzen im Auge habe.

#### 2 Milliarden Einsparung?

Darüber hinaus darf hinterfragt werden, ob denn das AMNOG-Prozedere die von der Regierung

gewünschten Einsparpotenziale - immerhin zwei Milliarden Euro pro Jahr - jemals erfüllen können. Wenn man die bisherigen preisverhandelten Wirkstoffe betrachtet, die bereits im Lauer gelistet sind und sich die dazu gehörenden Verordnungszahlen des Jahres 2012 ansieht, erkennt man auf einen Blick die wirkliche Dimension: Eingerechnet der Markteintrittsdaten summiert sich ein Einsparpotenzial von rund 29 Millionen Euro. Würde man das Einsparpotenzial auf ein ganzes Jahr projizieren, käme man auf ein Gesamt-Einsparpotenzial zwischen 52 und 104, wahrscheinlich auf rund 87 Millionen Euro. Wie auch immer: Vom 2-Milliarden-Sparpotenzial ist das Instrument AMNOG hier noch recht weit entfernt.

Doch eben nur hier: Die Spar-Milliarden fließen erst so richtig, wenn der Großteil des Bestandsmarkts (Medikamente, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr

gebracht worden sind) aufgerufen ist. Das kann der G-BA nun wieder tun: Das Landessozialgericht Berlin-Brandenburg (LSG) hat am 28. Februar entschieden, keinen einstweiligen Rechtsschutz gegen eine Nutzenbewertung eines Medikamentes zu gewähren, das bereits vor dem Inkrafttreten des AMNOG im Jahre 2011 auf dem Markt war.

„Unkenrufe, die aus einem einzelnen Gerichtsverfahren gleich ein Scheitern des AMNOG abgeleitet haben, sind damit überholt,“ erklärt dazu vfa-Hauptgeschäftsführerin Birgit Fischer. Nach Ablehnung eines einstweiligen Rechtsschutzes könnten nun anstehende Fragen im Hauptsacheverfahren detailliert geklärt werden. Der voreilige Ruf nach dem Gesetzgeber sei hinfällig. Gleichwohl sollte der G-BA den deutlichen Hinweis des Gerichtes ernst nehmen und seine Beratungspraxis am Grundsatz des fairen Verfahrens ausrichten.“

In diesem Kontext hatte He-

cken vor den Folgen gewarnt, falls sich die Pharma mit dieser Interpretation durchsetzen würde. Hecken zur FAZ: „Wenn wir die schon eingeführten Medikamente nicht bewerten können, dann entgeht den Kassen dauerhaft ein Einsparvolumen von mindestens drei bis vier Milliarden Euro im Jahr.“

Andererseits arbeitet die Zeit so oder so für die GKV: Allein der Bestandsmarkt hat seit Einführung des AMNOG vor zwei Jahren durch Patentabläufe (und somit mögliche Substitution durch Generika) das Gesundheitssystem massiv entlastet: mit 2,1 Milliarden Euro! <<

Tab.: Die Berechnung der möglichen Einsparpotenziale kann aufgrund der vorhandenen Daten nur für 13 Produkte durchgeführt werden, so dass sich ein Jahresverordnungsumsatz (ApU) in Höhe von 379 Mio. und ein sich daraus ergebendes Einsparpotenzial von 29 Mio. Euro ergibt. Die in der Tabelle unkenntlich gemachten Erstattungsbeträge und neuen ApU-Preise stehen Abonnenten nur auf Anfrage exklusiv im Archiv auf unserem Portal zur Verfügung. Legende: \*Zahlen verfügbar bei IMS / Insight Health; \*\*ohne Benlysta, Halaven und Eliquis); \*\*\*Zahlen zur Datensicherheit aleatorisch gerundet.

bisher im AMNOG-Prozess preisverhandelten Wirkstoffe** im Jahr 2012: rund 29 Millionen Euro															
Hersteller	Marke	Wirkstoff	Packungseinheit	PZN	Erstattungsbeitrag ab	VO/ ApU Umsatz 2012 in Eur	Zusatznutzen	AvP in Eur	ApU in Eur	Erstattungsbeitrag in Eur	ApU minus ER in Eur	Rabatt zu AvP/ ApU in %	Mit/ ohne Herst. rab.	Rabatt ohne Herst.- rabatt***	
AstraZeneca	Brilique	Ticagrelor	Flimtabl. 90mg 56	7560021	01.01.12	*	beträchtlich	98,59	69,44	13,44	56,00	17,24/19,4	0,00	595.000	
			Flimtabl. 90mg 100	7560038					167,58	124,00	24,00	100,00	30,35/19,4		
<b>Einsparung</b>															
BMS	Yervoy	Ipilimumab	Inf. FL KONZ 5mg/10ml	8869134	01.08.12	*	beträchtlich	5266,36	4.250,00	270,00	3.980,00	6,28/6,35	0,16	201.000	
			Inf. FL KONZ 5mg/40ml	8869140					20894,03	17.000,00	1.080,00	15.920,00	6,34/6,35		
			Trockensubstanz 250mg	9074158	15.07.12	*	gering	806,05	629,00	124,55	504,45	1.008,91	19,54/19,8	0,16	52.000
			Trockensubst. 250mg 2	9074164				1599,06	1.258,00	249,09	1.008,91	19,55/19,8			
<b>Einsparung</b>															
Janssen-Cilag	Incivo	Telaprevir	Edurant	9391841	15.01.13	*	gering	463,52	358,08	64,73	293,35	17,66/18,08	0,00	4.000	
			Flimtabl. 375mg 168	8800728	15.10.12	*	nicht quantifizierbar	12216,9	9.920,67	1.909,73	8.010,94	19,16/19,25	0,00	3.600.000	
			Flimtabl. 375mg 42	9091286					3097,07	2.480,17	477,43	2.002,74	18,89/19,25		
			Tabl. 250mg 120	9228147	15.10.12	*	beträchtlich	5450,21	4.400,00	439,56	3.960,44	9,89/9,99	0,16	10.224.000	
<b>Einsparung</b>															
Mann	Yellow	Bromfenac	Augentropfen .9mg/5ml	7663034	15.08.12	*	nicht belegt	21,32	8,33	5,89	2,44	34,85/70,71	0,06	276.000	
<b>Einsparung</b>															
MSD	Victrelis	Boceprevir	Hartkapseln 200mg 336	9071970	15.09.12	*	nicht quantifizierbar	3979,37	3.200,00	680,00	2.520,00	20,94/21,25	0,00	1.800.000	
			Hartkapseln 200mg 84	9648174					1022,25	800,00	170,00	630,00	21,03/21,25		
<b>Einsparung</b>															
Novartis	Gilenya	Fingolimod	Hartkapseln .5mg 28	6839695	15.04.12	*	nicht belegt	2324,68	1.850,00	549,68	1.300,32	28,98/29,7	0,00	12.222.000	
<b>Einsparung</b>															
Pfizer	Vyndaque	Tafamidis	Weichkapseln 20mg 30	9275388	15.12.12	*	gering	18735,07	15.238,60	3.733,46	11.505,14	24,43/24,5	0,00	377.000	
Rapiscan	Rapiscan	Regadenoson	Inj. Lsg. 400Y 5ml	8895947	15.04.12	*	nicht belegt	99,16	69,90	15,90	54,00	20,27/22,75	0,16	28.8000	
<b>Einsparung</b>															
Sanofi-Aventis	Jevtana	Cabazitaxel	Inf. Lsg. V. 60mg 1.5ml	7770095	15.04.12	*	gering	5444,08	4.395,00	208,49	4.186,51	4,69/4,74	0,16	21.000	
<b>Einsparung</b>															
<b>Einsparpotenzial gesamt</b>													<b>29.400.000</b>		



Neue Festbetragsgruppenbildung für Humaninsulin und Analoga nach § 35 Absatz 1 SGB V Anlage III

# Festbetrag für 821 Mio. Tagesdosen

Mit seinem Beschluss, Festbetragsgruppen für alle Insuline (Humaninsuline und so genannten Insulinanaloga) zu bilden, hielt sich der G-BA an eine vorausgegangene IQWiG-Bewertung: „Auf Basis der vorliegenden Daten einschließlich der IQWiG-Abschlussberichte gibt es bisher keine Belege dafür, dass Insulinanaloga einen therapeutischen Vorteil - auch nicht bezogen auf relevante Patientengruppen - haben“. Diese weitere Entscheidung des Bundesausschusses im Bereich der Diabetesversorgung wird von G-BA und der betroffenen Pharmaindustrie naturgemäß kontrovers gesehen.

>> Die Wirkstoffe Humaninsulin und Insulinanaloga zur Behandlung der Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2) werden künftig in drei Festbetragsgruppen zusammengefasst, wobei die drei neuen Festbetragsgruppen jeweils Humaninsuline und Insulinanaloga abbilden:

- **Gruppe 1:** schnell wirkende Insuline (Umsatz 2011: 527,1 Mio. Verordnungen 5214,7 Tsd.)
- **Gruppe 2:** intermediär und lang wirkende Insuline (Umsatz 2011: 345,0 Mio. Verordnungen 3305,9 Tsd.)
- **Gruppe 3:** schnell und intermediär wirkende kombinierte Insuline (Mischinsuline) - (Umsatz 2011: 157,4 Mio. Verordnungen 1761,5 Tsd.)

Die Festbetragsgruppen werden - sofern das BMG dem zustimmen sollte - die zum Teil seit Jahren gültigen Verordnungseinschränkungen für Insulinanaloga sowie derzeit noch in Kraft befindliche Festbetragsgruppen für Humaninsuline ersetzen. Ausgenommen von den Festbetragsgruppen sind nur Insulinpräparate in Durchstechflaschen, die für die Pumpentherapie zugelassen sind.

„Mit seiner Entscheidung er-

kennt der G-BA die in klinischen Studien nachgewiesenen patientenrelevanten Vorteile von modernen Insulinen gegenüber Humaninsulin erneut nicht an“, sagt Camilla Sylvest, Geschäftsführerin von Novo Nordisk, einem der größten Anbieter auf diesem Markt. „Etwa eine Million Menschen mit Diabetes in Deutschland profitieren täglich von dem optimierten Wirkprofil, der verbesserten Sicherheit und der einfacheren Handhabung moderner Insulintherapien. Gemeinsame Festbetragsgruppen für moderne Insuline und Humaninsuline werden diesen Vorteilen nicht gerecht“, so Sylvest.

Damit meint sie natürlich den Preisrahmen, der durch die neue Bildung der Festbetragsgruppen deutlich absinken wird. „Die Erstattungsobergrenzen in Form von Festbeträgen stellen eine wirtschaftliche, differenzierte und medizinisch hochwertige Arzneimittelversorgung von Diabetikern sicher, ohne notwendige Therapieoptionen einzuschränken“, hält GBA-Vorsitzender Josef Hecken dagegen. Er betont, dass im Stellungnahmeverfahren vorgetragene Einwände bei dieser Entscheidung berücksichtigt worden seien. Darüber hinaus hätten die Hersteller von Insulinen jenseits

von Rabattverträgen nun ökonomische Planungssicherheit für die gesamte GKV.

Dennoch kann Dr. Hagen Pfundner, Vorsitzender des vfa und von Roche Deutschland, diesen Beschluss ebensowenig wie den zu Linagliptin (S. 10) nachvollziehen. Er zeuge „von wenig wirtschaftlicher Kompetenz“, denn die Entscheidung koste das Land mehr, als sie bringt. Pfundner: „Die Wirtschaftlichkeit der Insuline ist bereits durch Versorgungsverträge mit den Kassen sichergestellt, daher besteht keine Notwendigkeit für einen Festbetrag.“ Allein die potenziellen Steuerausfälle könnten die Einsparungen für die GKV um ein Vielfaches übersteigen. Diese G-BA-Entscheidung bedeute darüber hinaus einen erheblichen volkswirtschaftlichen Schaden für den Standort und sei „ein verstörendes Signal“ aus Deutschland heraus.

In Deutschland wurden im Jahr 2011 laut Arzneiverordnungsreport etwa 821 Millionen Tagesdosen an Insulinpräparaten verschrieben, davon wird ungefähr die Hälfte auf die „modernen“ entfallen. Dass bei dieser Therapieoption Vorteile bei patientenrelevanten Endpunkten bestehen können, weiß der G-BA.



Camilla Sylvest, Geschäftsführerin von Novo Nordisk.

Doch wäre hier die Studienlage unklar. So sei die klinische Relevanz beispielsweise des verkürzten Spritz-Ess-Abstandes im Hinblick auf einen Zusatznutzen der schnell wirkenden Insulinanaloga bisher nicht wissenschaftlich belegt. Dieses Ergebnis sei mit dem ergänzenden IQWiG-Abschlussbericht bestätigt worden. Auch wären Unterschiede in der Bewertung der Lebensqualität oder Therapiezufriedenheit nicht gefunden worden, da dazu kaum Studiendaten vorlagen und die vorhandenen nicht verlässlich gewesen sei, wie der G-BA in seinen „Tragenden Gründen“ schreibt. <<

## VERSORGUNGSFORSCHUNG TRIFFT VERSORGUNGSMANAGEMENT TRIFFT POLITIK

Lesen Sie „Monitor Versorgungsforschung“ für nur 90€!

[www.monitor-versorgungsforschung.de/abonnement\\_abo@m-vf.de](http://www.monitor-versorgungsforschung.de/abonnement_abo@m-vf.de) Fax: 0228-7638280-1

MonitorVersorgungsforschung-einMediumdereRelationAG-ContentinHealth-Kölustraße119-53111Bonn-Tel.0228-76382800-mail@m-vf.de

Interview mit Prof. Dr. med. Stephan Matthaei, Präsident der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)

## „Deutschland das erste Gliptin-freie Land?“

Prof. Dr. med. Stephan Matthaei, Präsident der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), war mit vielen anderen Sachverständigen am 8. Januar bei der mündlichen Anhörung zu „Linagliptin“ zugegen. Dabei hatte er erklärt, dass die Studien-Evidenzlage zu den Gliptinen im Bestandsmarkt - Sita,- Vilda- und Saxagliptin - sehr ähnlich im Vergleich zu der sei, die bezüglich Linagliptin diskutiert wurde; darum sei, was er zu Josef Hecken, dem unparteiischen Vorsitzenden, gewandt sagte: „Ihre Verantwortung eine ganz, ganz hohe“, worauf dieser antwortete, das sei dem G-BA sehr bewusst.

**>> Herr Prof. Matthaei, Ihre Mahnung zur „hohen Verantwortung“ kam anscheinend doch nicht so an, oder?**

Die Frage müssten Sie Herrn Hecken stellen, der in der Pressemeldung des G-BA ja festgestellt hat, dass der Bundesausschuss aufgrund der vorliegenden wissenschaftlichen Evidenz gar nicht anders entscheiden konnte.

**Er sagte wahrlich „konnte“.**

Wie er darauf kommt, weiß ich nicht. Die DDG hält es nach der gegenwärtigen Datenlage für gesichert, dass Hypoglykämien unter Gliptinen erheblich seltener auftreten als unter Sulfonylharnstoffen. Dieser Unterschied ist ein substanzieller Zusatznutzen für Patienten mit Typ 2-Diabetes, der dazu geführt hat, dass die europäische und die amerikanische Diabetesgesellschaft in einem gemeinsamen Positionspapier den Einsatz von Gliptinen propagieren, wenn Hypoglykämien vermieden werden sollen.

**Evidenz ist aber doch Evidenz.**

Doch die kann anscheinend unterschiedlich ausgelegt werden. Ob nun beim G-BA oder beim IQWiG. Wenn man sich die Berichte des Instituts - sei es zu Linagliptin, zu Insulinanaloge oder die aktuell publizierte Stellungnahme zur Fixkombination Saxagliptin/Metformin - ansieht, kann man nur sagen: Die hier verbreitete Ansicht wird von den wissenschaftlichen Fachgesellschaften weltweit nicht geteilt.

**Wie kann man Evidenz so unterschiedlich interpretieren?**

Weil anscheinend andere Aspekte in der Urteilsfindung eine höhere Priorität eingenommen haben. Ich kann mich einfach des Eindrucks nicht erwehren, dass ganz offensichtlich gegen die Therapiesicherheit der Patienten entschieden wird, nur um kurzfristige Kostenreduktionen zu erzielen. Dabei wären die Kostenträger gut beraten, in eine sichere und vor allem nachhaltige Therapiezieleerreichung der Patienten - ihrer Kunden - zu investieren. Es gibt Hinweise dafür, dass man langfristig nicht nur die Komplikationen des Diabetes, sondern auch die mit dieser Erkrankung verbundenen Kosten reduzieren kann. Dazu müssen die Patienten allerdings sicher an ihr jeweiliges Therapieziel - sei es von Seiten des Blutzuckers, der Blutfettwerte oder des Blutdrucks - herangeführt werden.

**Es geht in Deutschland immerhin um 650.000 Patienten, in Europa um etwa 5,1 Millionen, die mit diesen Substanzen therapiert werden.**

Ich weiß nicht, ob es dem G-BA in der Tragweite bewusst ist, dass ausgehend von dem negativen Beschluss zu Linagliptin und den zu erwartenden ebenfalls negativen Folgebeschlüssen zu den anderen Substanzen dieser Wirkstoffklasse, gegen die Therapiesicherheit dieser Hunderttausenden von Diabetespatienten entschieden wird.

**Falls das IQWiG - was durch den vorliegenden Bericht zu Linagliptin zumindest zu erwarten ist - die Bestandsmarktberichte zu den drei Gliptinen - Saxagliptin, Sildagliptin und Vildagliptin - genauso negativ fassen wird.**

Bei ähnlicher Studien-Evidenzlage zu den drei zur Zeit noch verfügbaren Gliptinen ist davon auszugehen, dass die IQWiG-Berichte am 1. Juli dieses Jahres ebenfalls keinen Zusatznutzen attestieren werden. Aufgrund dieser Berichte ist davon auszugehen, dass der G-BA im dritten Quartal 2013 das Aus für die gesamte Substanzklasse beschließen wird. Die Konsequenz wäre, dass dann Hunderttausende von Patienten auf unsichere Therapieoptionen umgestellt werden müssen. Das ist aus Sicht unserer Fachgesellschaft rechtlich wie ethisch völlig inakzeptabel.

**Was kann der Patient tun?**

Nichts. Die einzigen, die etwas tun könnten, sind die politischen Entscheidungsträger. Die müssen sich überlegen, in welche Richtung Deutschland in der Therapie dieser chronisch fortschreitenden Erkrankung, die in Deutschland etwa 6 Millionen Menschen betrifft, gehen will. Wenn man weltweit notieren würde, welche Länder mit auch nur annähernd vergleichbarem BIP keine Gliptine

anbieten, wird Deutschland wohl als das erste Gliptin-freie Land auf der Weltkarte erscheinen, während Patienten in Ländern mit deutlich geringerem BIP, wie zum Beispiel Libanon, Guatemala, Pakistan und Yemen, eine sichere Therapie mit Gliptinen angeboten werden kann.

**Und das nur, weil anscheinend das System des AMNOG überfordert ist, die von IQWiG und G-BA vielleicht sogar zu recht gestellten Fragen zu beantworten?**

Wir alle müssen bei unserer Urteilsfindung mit der jeweils aktuell publizierten Evidenz auskommen. Das tun wir, das tut die globale wis-



senschaftliche Gemeinschaft, das tut auch der G-BA und das IQWiG. Es verwundert nur, dass die Entscheidung des G-BA weltweit singular dasteht, denn es gibt kein anderes Land, das plant oder von dem auch nur ansatzweise zu erwarten ist, Gliptine aus der Therapie zu verbannen.

Zur Zeit laufen große internationale klinische Studien zum Effekt der Gliptine auf kardiovaskuläre Ereignisse, wie beispielsweise die Vermeidung von Herzinfarkten und Schlaganfall. Da diese Studien naturgemäß über viele Jahre laufen, ist mit der Publikation der Ergebnisse erst in den nächsten Jahren zu rechnen. Gibt es denn aktuell schon Studien-Evidenz zu dieser wichtigen Frage?

Ja, beispielsweise eine im September 2012 online und in diesem Februar in Printform publizierte Metaanalyse von rund 70 bisher durchgeführten Studien zu Gliptinen. In dieser Analyse wird auf dem Boden von circa 40.000 Patienten betrachtet, welche Effekte Gliptine auf kardiovaskuläre Endpunkte - von denen immerhin über 500 betrachtet werden konnten - haben. Das Ergebnis: Patienten, die mit einer Gliptintherapie behandelt wurden, hatten ein um 29 % vermindertes relatives Risiko ein solches Ereignis zu erleiden.

Hat der G-BA diese Studie in seine Entscheidung eingeschlossen?

Obwohl die DDG diese Studie bereits in ihrer Stellungnahme vom 6. Dezember 2012 als Literaturstelle Nr. 9\* aufgeführt hatte, war sie zumindest in der mündlichen Anhörung dem G-BA nicht bekannt. Darum habe ich Herrn Hecken die Studie nach der Sitzung noch einmal übergeben, doch konnte ihn auch diese Evidenz anscheinend nicht umstimmen.

Müsste nicht von der Selbstverwaltung, insbesondere von G-BA und IQWiG bei der Ausgestaltung des von der Politik gewollten Instruments des AMNOG, mehr gesellschaftliche Verantwortung gefordert werden?

Vor dem Hintergrund begrenzter Ressourcen wurde das AMNOG zur Nutzenbewertung von Medikamenten eingeführt, was die DDG ausdrücklich befürwortet. Als wissenschaftliche Fachgesellschaft mit über 8.000 Mitgliedern und Anwalt von rund 6 Millionen Patienten, hält es die DDG jedoch für rechtlich und ethisch inakzeptabel, dass der G-BA die Therapiesicherheit von Hundertausenden von Patienten gefährdet, um kurzfristige Kostenreduktionen zu erzielen. Da sich die G-BA Entscheidung auf den Bericht des IQWiG beruft, stellt sich in diesem Zusammenhang auch die Frage, ob das IQWiG als von den Kostenträgern finanziertes Institut, ein Monopol auf die wissenschaftliche Deutungshoheit haben soll. Hierbei wäre von Seiten der politischen Entscheidungsträger zu diskutieren, ob eine Steigerung der Unabhängigkeit in diesem Kontext mit einer Zunahme der Akzeptanz des sinnvollen AMNOG-Prozesses einhergehen würde.

Zum zweiten aktuellen G-BA-Beschluss, Festbetragsgruppen für alle Insuline, Humaninsuline und so genannten Insulinanaloge, zu bilden.

Ich hoffe, das die Konsequenzen dieses Beschlusses nicht auf dem Rücken unserer Patienten ausgetragen werden.

Wieso befürchten Sie das?

Die Festbetragsgruppenregelung könnte bedeuten, dass der Differenzbetrag zwischen Human- und Analoginsulinen durch die Patienten selbst getragen werden muss.

\*Literaturstelle 9: Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Manucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2012 Aug 23. doi:10.1111/dom.12000 [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22925682>.

Sowie seit kurzem in Printform: *Diabetes Obes Metab*. 2013 Feb; 15(2):112-20.

Ein Differenzbetrag wäre doch nur dann möglich, wenn die Hersteller auf einem erhöhten Betrag bestünden.

Exakt. Aber die Gefahr besteht, zumindest theoretisch.

Was spricht dagegen, durch den legalen Akt der Neuregelung einer Festbetragsgruppe zum Absinken der Preise in dieser Indikation beizutragen?

Dagegen spricht nichts. Unser Ziel als Fachgesellschaft kann es jedoch nur sein, unsere Patienten möglichst ohne Nebenwirkungen sicher an ihr jeweiliges Therapieziel zu führen. Wir sind froh, dass wir mit diesen Insulinen therapieren können, wenn sie für die Patienten vorteilhaft sind. Diese modernen Insuline sind eine sichere Therapieoption, die bei uns in Deutschland noch nicht einmal so aktiv eingesetzt wird wie in anderen Ländern.

Man spricht bei uns von rund 50 %. Warum nicht mehr?

Aufgrund der Diskussionen der letzten Jahre. Einige Länder haben bereits einen Versorgungsgrad von bis zu 90 % - aus gutem Grund. Insulinanaloge gehen einfach deutlich seltener als Humaninsulin mit Unterzuckerungen einher und machen deshalb die Insulintherapie für den Patienten berechenbarer.

Um eine Art Fazit des Hintergrunds zu ziehen, auf Basis dessen die aktuellen Beschlüsse zu Linagliptin und der Festbetragsregelung einzuordnen sind: Müssten nicht auch die Fachgesellschaften etwas mehr gesellschaftliche Verantwortung zeigen, indem sie, gerade in einer Zeit, in der sich das glucozentrische Weltbild aufzulösen scheint, mehr an einem Strang ziehen, denn öffentlich Meinungskriege führen?

Das ist ein wichtiger Punkt, der aber von der DDG alleine nicht zu lösen ist.

Wie bei der Nationalen Versorgungsleitlinie Diabetes zu sehen ist.

Wenn man über viele Jahre probiert sich zu einigen, aber sich dann herausstellt, dass man sich nicht einigen kann, muss man aus Gründen der Transparenz die von den verschiedenen Fachgesellschaften - hier sind es zwei - favorisierten Wege darstellen. Mit allen Vor- und Nachteilen.

Vielleicht rühren die Deutungsprobleme der Politik und der Selbstverwaltung sowie die darauf aufbauenden Entscheidungen ja auch daher, dass sich die Fachgesellschaften in vielen Dingen nicht ganz einig sind?

Das ist sicher richtig, doch diesen Dissens werden wir zur Zeit leider nicht auflösen, sondern nur transparent darstellen können.

Dennoch wird eine Nationale Versorgungsleitlinie verabschiedet?

Wir sind uns mit allen Beteiligten einig, dass die Veröffentlichung einer Nationalen Versorgungsleitlinie vorteilhaft wäre. Die nun anstehende Konsentierung wird vom ÄZQ moderiert.

Mit allen Unterschriften aller Fachgesellschaften?

Das ist das erklärte Ziel.

Trotz der nach wie vor vorhandenen Disparität der Meinungen?

Es gibt wie immer unterschiedliche Wege nach Rom. Für unsere Patienten ist es nur essentiell, dass das individuelle Therapieziel effektiv und sicher erreicht wird. In diesem Zusammenhang wird es immer die Entscheidung des gut-informierten Arztes sein, was er letztlich seinem Patienten empfiehlt.

Danke für das Gespräch. <<

Das Interview führte MA&HP-Chefredakteur Peter Stegmaier.



**METHODIK ODER SYSTEM:**

# INDIREKTE VERGLEICHE: RISIKO FÜR DIE BESTANDSMARKT-BEWERTUNG?

Die Bewertung der bekannt gewordenen Verhandlungsergebnisse aus der frühen Nutzenbewertung führt zur Ernüchterung, da bei den meisten Präparaten – unabhängig von dem Ausmaß des Zusatznutzens – nur einstellige Rabatte erzielt worden sind. Allerdings sind einige Präparate, die keinen Beleg eines Zusatznutzens nachweisen konnten, vollständig von den Unternehmen vom Markt genommen worden. Insbesondere in den Fällen, in denen sich die Notwendigkeit indirekter Vergleiche ergeben hat, war bislang kaum der Nachweis eines Zusatznutzens möglich. Bei der anstehenden Bewertung des Bestandsmarktes ist aber davon auszugehen, dass indirekte Vergleiche einen entscheidenden Stellenwert erhalten.

>> Die frühe Nutzenbewertung wurde mit dem expliziten Ziel eingeführt, um jährliche Einsparungen von 2 Mrd. Euro im Arzneimittelmkt zu erzielen. Seit Anfang 2011 sind insgesamt – inklusive der neuen Anwendungsgebiete – 51 Verfahren in der frühen Nutzenbewertung, von denen ein Großteil bereits abgeschlossen wurde. Der Monatsumsatz 12/2012 der seit 2011 in Deutschland bis Ende 2012 insgesamt neu eingeführten Arzneimittel im ambulanten Bereich lag bei ca. 64,5 Mio. Euro (Apothekenverkaufspreis), der Jahresumsatz 2011 lag bei knapp 140 Mio. Euro Umsatz, im Jahr 2012 betrug der Gesamtumsatz der neuen Arzneimittel bereits 648,5 Mio. Euro. Geht man davon aus, dass von diesem Umsatz 10 bis 20% Rabatt in den Verhandlungen erzielt werden (arznei-telegramm 2013; Jg. 44, Nr. 2), so beträgt die Einsparung der GKV zwischen 52 und 104 Mio. Euro; ohne die potenziellen Einsparungen aus den Präparaten, die vom Markt genommen worden sind. Ein Einsparvolumen in Höhe der angestrebten 2 Mrd. Euro/Jahr ist also noch lange nicht absehbar. Vor dem Hintergrund, dass das Preismoratorium Ende 2013 ausläuft, gewinnt die Bewertung des Bestandsmarktes zusätzlich an Bedeutung. Nicht zuletzt aus diesem Grund müssen die rechtlichen Verzögerungen, die sich bei dem ersten Verfahren des Bestandsmarktes (Bewertung der Gliptine) ergeben haben, aus Sicht der Kostenträger äußerst bedenklich erscheinen.

Aufgrund der unterschiedlichen Kriterien der Festlegung der Vergleichstherapie zwischen den Zulassungsbehörden und dem G-BA kommt es häufig zu der Situation, dass keine direkten Head to head-Vergleiche des zu bewertenden Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verfügung stehen. Ohne direkte Vergleichsstudien, kann die frühe Nutzenbewertung dann nur über einen

indirekten Vergleich vorgenommen werden. Diese Situation wird auch im Bestandsmarkt regelmäßig auftreten. Indirekte Vergleiche haben sich bislang nur wenig erfolgreich in der frühen Nutzenbewertung etablieren können. Von den 10 Wirkstoffen, bei denen indirekte Vergleiche eingesetzt wurden, um den Beleg eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu führen, wurde überhaupt nur ein indirekter Vergleich durch das IQWiG inhaltlich bewertet; im Ergebnis dann ohne den Beleg eines Zusatznutzens. In allen anderen Fällen wurden die vorgelegten indirekten Vergleiche aus methodischen Gründen seitens des IQWiG nicht akzeptiert und gar nicht erst bewertet. Probleme bereitete bspw. die Auswahl der Datengrundlage bzw. des Studienpools, die falsche Patientenpopulation, die in den indirekten Vergleichen abgebildet worden ist, die Anwendung nicht adjustierter indirekter Vergleiche oder die Wahl einer aus Perspektive des IQWiG und des G-BA falschen zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die positive Option eines indirekten Vergleiches zur Darstellung des Zusatznutzens, stellt sich realiter offensichtlich als große Herausforderung dar. Dies hängt in den bisherigen Verfahren vor allem damit zusammen, dass die Subgruppenbildung durch den G-BA zu Patientenpopulationen geführt hat, die sich in den Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht selektieren ließen. Damit war dann weder ein direkter noch ein indirekter Vergleich möglich. Bei der frühen Nutzenbewertung wie auch bei den anstehenden Verfahren zum Bestandsmarkt wird es daher entscheidend darauf ankommen, die Vergleichstherapie, respektive die Population so zu wählen, dass mindestens indirekte Vergleiche möglich sind. << von:

Willi Schnorpfel, Solutions4health

**KOMMENTAR**



**Dr. Klaus-Jürgen Preuß, 2. Vorsitzender der DFGMA e.V.**

Liebe Leser, das zweite Jahr unserer noch jungen Fachgesellschaft liegt nun vor uns. Für die nächsten Monate haben wir uns daher einiges auf die Agenda geschrieben, um die Sichtbarkeit der Fachgesellschaft und ihren Beitrag im gesundheitspolitischen Umfeld kontinuierlich zu erhöhen.

Market Access vereint aus unserem Selbstverständnis alle Aktivitäten, die für einen optimalen Marktzugang, ein dem Nutzen entsprechenden Preis sowie eine angemessene Erstattung durch die Kostenträger eines Produktes, einer Technologie oder einer medizinischen Dienstleistung erforderlich sind.

Betrachtet man den heutigen und insbesondere den zukünftigen Leistungskatalog der GKV in Deutschland, so kann man ohne Übertreibung konstatieren: er wird durch den Market Access definiert. Wird der Market Access strikt und rigide gehandhabt, sieht man sich mit einem engen und limitierten Leistungskatalog konfrontiert, der dann oft einen privaten grauen Markt für weitere medizinische Leistungen und Produkte nach sich zieht. Ist hingegen der Market Access als liberal und fortschrittsfreundlich zu charakterisieren, freuen sich Ärzte und Patienten über einen breiten Leistungskatalog mit weitgehend ungehindertem Zugang zu eben diesen Leistungen.

Grundsätzlich lässt sich zudem konstatieren, dass Market Access auch eine hohe ethische Dimension einnimmt. Zum einen liegt im Market Access mit Augenmaß und eindeutiger wissenschaftlicher Fundierung eine wichtige Schutzfunktion. Patienten und Versicherte müssen vor wenig sinnvollen, begrenzt nützlichen, überbewerteten und insbesondere vor potentiell Schaden anrichtenden Produkten, Technologien oder Dienstleistungen geschützt werden. Zum anderen muss durch schnellen und bürokratiearmen Market Access sichergestellt werden, dass den Patienten und Versicherten nicht durch eine einseitig ökonomische Perspektive wichtige nützliche oder sogar Leben verlängernde oder rettende Produkte oder medizinische Dienstleistungen nicht rechtzeitig und nicht ausreichend zur Verfügung gestellt werden.

GENESUNG HAT EINEN PREIS, GESUNDHEIT IST UNBEZAHLBAR. TEIL 2.

## NUTZEN, PATENTE & BREAKEVEN

In Zukunft werden strategische Entscheidungen zu fällen sein, in wie weit international durchgeführte Zulassungsstudien in frühen Phasen bereits auf die spezifisch deutschen Anforderungen, die das IQWiG an den Erreich bestimmter Evidenzklassen stellt, eingehen können. Dies kann zu verlängerter Forschungs- und Entwicklungszeit führen, die gegen die Patentlaufzeit gerechnet werden muss. Der klassische Verlauf der Marktentwicklung, bis die Therapie als Standard etabliert ist, bis ein „Break-even“-Punkt erreicht ist, an dem sich die Forschungsinvestitionen amortisiert haben, wird auf dem Zeitstrahl nach rechts verschoben, und unter Umständen gar nicht erreicht werden können. Dies korreliert insbesondere mit den Ergebnissen der Verhandlungen des AMNOG-Prozesses.

>> Es ist klar, dass die Nutzenbewertung für Arzneimittel ein per se nicht mehr zu diskutierendes Element beim Inverkehrbringen pharmazeutischer Produkte – und zukünftig wohl nicht nur dieser, wie der §137e SGBV für Medizinprodukte und nichtmedikamentöse Therapien andeutet – darstellt. Die Industrie sollte sie auch in Deutschland akzeptieren. Sie stellt sich ja schon heute in vielen Ländern den jeweils dort geltenden ähnlichen Herausforderungen. Es bleibt zu bemerken und zu beanstanden, dass es unter den Ländern Frankreich (Wirksamkeitsvergleich, Budget Impact), Schweden (Wirksamkeitsvergleich, Kosten pro QALY, Budget Impact, Modellierungen, Indirekte Vergleiche), Schottland, UK (Wirksamkeitsvergleich, Kosten pro QALY, Budget Impact, Modellierungen, indirekte Vergleiche, Kosten aus NHS-Perspektive) und Deutschland (Budget Impact, Zusatznutzen zur Vergleichstherapie, keine QALYs, keine indirekten Vergleiche als Mittel der ersten Wahl, keine Modellierungen) keine Homogenität in der Bewertung gibt. Dies macht eine internationale Studiengestaltung zu einem schwierigen, unnötig kostspieligen und aufwändigen Unterfangen. Insofern sollte es nicht überraschen, wenn wir in Zukunft intensivere Diskussionen über einen europaweiten Standard zu HTAs sehen werden.

Die für eine Landesorganisation jedoch vorrangige Frage im gesamten AMNOG-Prozess ist letztlich die der finalen Preisbildung im Rahmen der Verhandlungen bzw. der Schiedsstelle. Es ist mittlerweile klar, dass eine Orientierung an europäischen Referenzländern stattfinden kann. Wie jedoch die Preisverhandlung stattfindet, ist zum Zeitpunkt der Abfassung noch weitgehend unklar. Es gab bislang Beispiele von Produkten, die im Rahmen der „opt out – Regelung“ durch die Hersteller vom Markt genommen wurden, da der zu erzielende Preis nicht den Erwartungen der pharmazeutischen Unternehmen genügen konnte. Im Gesetz wird etwas unklar von Ra-

batten auf den Abgabepreis (SGB V, §130b, Absatz 1, Satz 2) bzw. von Zuschlägen auf die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Rahmenvereinbarung, §5, Absatz 2) gesprochen. Es bleibt also – zur Drucklegung des Beitrags – zunächst unklar, ob wir uns in einer „top-down“ oder „bottom-up“-Verhandlungssituation befinden.

Wie auch immer die reale Ausgestaltung der Verhandlungen sein wird, könnten sich doch die Preise neuer Medikamente an der bislang vom IQWiG für pharmazeutische Produkte vorgeschlagenen Effizienzgrenze orientieren. Um dies zu illustrieren möchte ich zunächst ein allgemeines Krankheitsbild einführen, um dann spezieller zu werden und eine beispielhafte Rechnung in einem gemischt generischen und patentgeschützten Markt darzulegen.

Wie in Abbildung 1 dargestellt, werden die Kosten und der Nutzen einzelner bereits bestehender und im Markt etablierter Therapien A, B und C aufgetragen. Ein fiktives neu einzuführendes Produkt verfügt über einen erhöhten Zusatznutzen. Die Herausforderung ist es, diesem Zusatznutzen zur bisherigen Thera-

piealternative C entsprechende angemessene Kosten gegenüber zu stellen. Eine Methodik könnte es sein, die Verlängerung der Geraden BC herzunehmen und den Schnittpunkt mit dem Zusatznutzen als Anker zur Bepreisung anzusehen. Es ist jedoch einsichtig, dass es eine Herausforderung darstellt, aus den von IQWiG und G-BA vorgelegten Messgrößen des Zusatznutzens in „gering“, „beträchtlich“ und „erheblich“ eine genaue, auf der Nutzenskalierung verwendbare Messbarkeit herauszuarbeiten, an der sich zu orientieren letztlich auch der Spitzenverband der Krankenkassen bereit wäre.

Genau dies wird eine große Herausforderung darstellen, da im Rahmen dieser Diskussion Werturteile gefällt werden müssen, etwa, wie viel ist, bei bester vorliegender Evidenz der Studiendaten, n Monate an Überleben, Schmerzfreiheit usw. wert. Dies hat nicht nur Auswirkungen auf die Bepreisung des gegenwärtig zur Verhandlung stehenden Produkts, es wird auch ein Signal sein, in wie weit sich Forschungsaktivitäten in bestimmten Therapiegebieten, insbesondere denen mit generischer Konkurrenz, überhaupt als finanziell

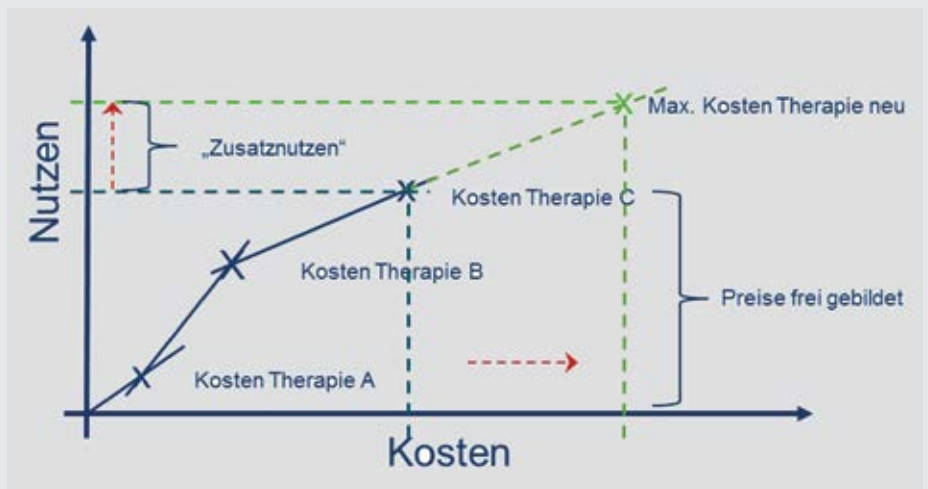


Abb. 1: Kosten und Nutzen der vorhandenen Therapien dienen dazu, den Zusatznutzen zu operationalisieren.

attraktiv erweisen, um die oben erwähnten Forschungs- und Entwicklungskosten herein zu spielen.

Betrachten wir einmal der Einfachheit der Argumentation folgend diese Herausforderung als durchdacht und im Einvernehmen naturwissenschaftlich und ökonomisch gelöst und wenden uns einem spezielleren Fall zu.

Die Fragestellung ist, wie wir in der Lage sein werden anhand eines fiktiven Beispielsprodukts namens Gluco-Topp®, einem potenziellen Metformin-Nachfolger einen gegebenen Zusatznutzen in einen Preis umzusetzen. Dazu gilt es folgende Produkteigenschaften zu berücksichtigen: Mit Gluco-Topp® liegt ein hochwirksamer neuer Wirkmechanismus vor, von dem das gesamte, bislang mit Metformin behandelte Patientenkollektiv profitiert. Unter der Anwendung von Gluco-Topp® treten keine Hypo- oder Hyperglykämien auf, es zeigt in doppelblinden RCT gefäß- und herzschildernde Eigenschaften sowie eine verringerte Anzahl an Amputationen und weniger häufig auftretende Visuseinschränkungen. Insgesamt ist die Vasculopathie deutlich reduziert, was darauf hindeutet, dass es auch weniger Schlaganfälle und Herzinfarkte in Langzeitstudien geben wird. Weiterhin führt der pharmazeutische Hersteller einen Compliancevorteil durch die wöchentliche Einmalgabe ins Feld. Das IQWiG bescheinigte dem Produkt in der frühen Nutzenbewertung einen beträchtlichen Zusatznutzen. Das Urteil des G-BA steht noch aus und der pharmazeutische Unternehmer bereitet eine Verhandlungsstrategie für die Preisverhandlung mit dem Spitzenverband vor.

Dabei wird klar, dass generische Vergleichstherapien einen deutlichen Einfluss auf die Effizienzgrenze haben. Unter der Berücksichtigung der Tatsache, dass die Therapiealternativen A und B irrelevant sind und man sich als Preisanker auf die definierte zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin konzentrieren wird, bekommt der aktuelle Produktpreis eine erhebliche Bedeutung. Führt ein nicht generischer Preis für Metformin dazu, dass in der vorher dargestellten Methodik die Verlängerung der Kosten-Nutzen-Gerade die Zusatznutzengrenze in einem stumpfen Winkel schneiden wird, so bedeutet eine Generifizierung von Metformin, dass der Winkel folglich spitzer sein und der ableitbare Preis entsprechend geringer sein wird. Man könnte sagen, dass, bei einem Preisvergleich mit einem generischen Produkt, hier Preiskorrekturen notwendig sein werden, um keine negativen Anreize zu setzen, in Märkten mit generischer Konkurrenz aufgrund mangelnder Zahlungsbereitschaft der Kostenträger, die Forschung einzustellen.

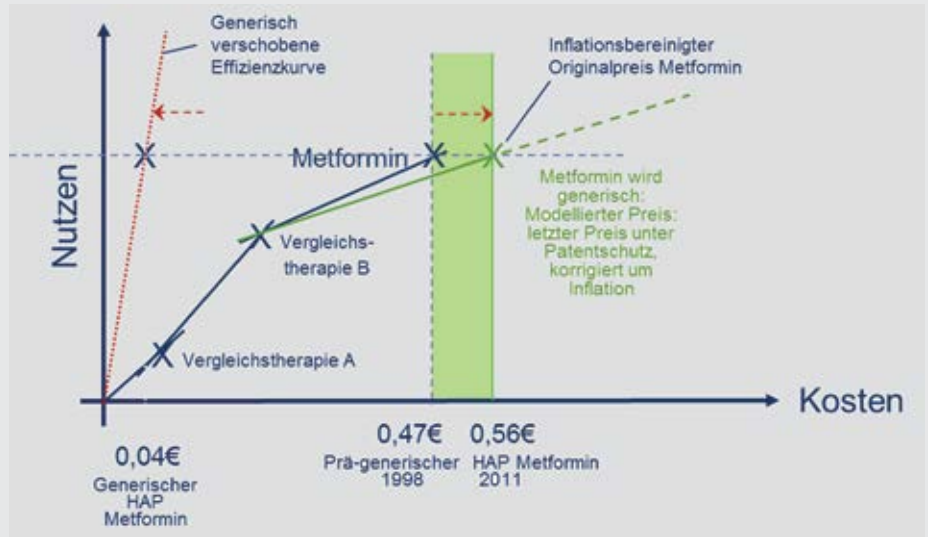


Abb. 2: Es gibt unterschiedliche Auffassungen jenseits des reinen generischen Preises der Vergleichstherapie.

Mit der „Opt-out“-Option, von der Boehringer/Lilly für das Produkt Trajenta® Gebrauch gemacht haben, liegt genau ein solcher Fall vor. Ein Vergleich mit generischen Produkten ist auch aus dem Blickwinkel des Marketing schwer zu vertreten: Generikahersteller haben grundsätzlich eine andere Kostenstruktur als forschende Arzneimittelhersteller: Ihnen entstehen geringere oder keine Forschungs- und Entwicklungskosten, sie agieren auf einem Markt, der bereits etabliert ist und in dem entsprechend niedrigere Marketingkosten anfallen werden für eine Vielzahl von PZNs. Die Problematik der Rabattvertragsausschreibungen im Generikabereich, die zur weiteren Preiserosion führt, soll hier unberührt bleiben.

Wollen wir einen fairen Vergleich, so ist eine Preiskorrektur notwendig. Abbildung 2

illustriert das zugrundeliegende Gedankenkonstrukt.

Der generische Preis von Metformin ist gegenwärtig 0,04 Euro HAP. Der prä-generische Preis, also gewissermaßen der Preis, den Metformin am Tag vor der Generifizierung hatte, betrug im Jahr 1998 umgerechnet 0,47 Euro. Im Jahr 2011 wären das unter Berücksichtigung der Inflation etc. 0,56 Euro.

Die Extrapolation des Schnittpunkts der jeweiligen Kosten-Nutzen-Gerade mit dem attestierten Zusatznutzen von Gluco-Topp® führt, wie in Abbildung 3 verdeutlicht, zu unterschiedlichen Preisschnittpunkten. Der jeweilige Ankerpreis für eine mögliche Strategie zur Verhandlungsführung beträgt demnach bei generischem Metformin 0,05 Euro, bei Metformin vor dem Ablauf des Patents als

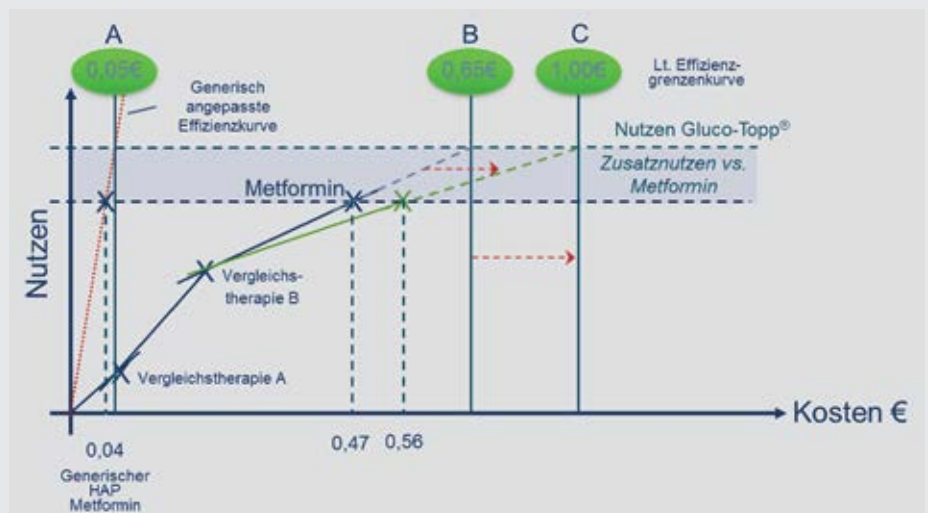


Abb. 3: Je nach Höhe des referenzierten generischen Preises ändert sich der Preis der Innovation.



Referenzpreis im Jahr 1998 0,65 Euro und bei preisangepasstem Metformin 1,00 Euro.

Bei einer Umlage der oben erörterten Preise auf einen inkrementellen Budget Impact zum bisherigen, aktuell generisch bepreisten Metformin ergäbe sich bei HAP (DDD) Kosten von 0,05 Euro für Gluco-Topp® und jeweils 100%iger Umstellung des Patientenkollektivs ein Impact von 9 Mio Euro. Bei einem Preis von 0,65 Euro wäre dieser 570 Mio Euro und bei einer Bepreisung von 1 Euro wären das 900 Mio Euro.

Insgesamt sprechen wir demnach von einer hundertfachen Spanne des Budget Impacts bei der Suche nach einem „gerechten Preis“ bzw. einer Preisreferenz für die Durchführung einer strategischen Planung, die der Preisverhandlung mit dem Spitzenverband zugrunde liegen mag.

Dieses fiktive Beispiel soll die bestehenden methodischen Unsicherheiten der Korrelation eines möglichen Zusatznutzens mit einem Preisanker verdeutlichen. Weiterhin auch das Dilemma pharmazeutischer Unternehmer aufzeigen, die Forschung betreiben in einem generischen Markt ceteris paribus, d. h. bei bestehender Patentlaufzeitregelung und unklaren politischen Verhältnissen, was zentrale und dezentrale Steuerungsmecha-

nismen angeht, ansprechen. Die Botschaft ist jedoch klar: Eine Nutzenbewertung für neue Arzneimittel ist ein richtiges, wichtiges und notwendiges Instrument, doch ihr Ziel darf nicht primär und alleinig die Kostenreduktion sein. In einem fragmentierten System, wie dem durch das AMNOG installierten, in dem wissenschaftlich-methodische Entscheidungen dem IQWiG zugeordnet sind, in dem der G-BA ein Aufsichtsrecht hat und in dem der Spitzenverband, der keinen unerheblichen Einfluss auf den G-BA hat, die Preisverhandlungen führt, muss darauf geachtet werden, dass der monetäre Primat nicht die Oberhand behält. Die Daseinsberechtigung des Gesundheitswesens leitet sich nicht aus der Anzahl der Ärzte, nicht aus der Verhandlungsposition der Krankenkassen und auch nicht aus Aktionärsträumen der pharmazeutischen Unternehmen ab, sondern aus den Bedürfnissen der Patienten. Daher ist der Rest hoffentlich nicht Schweigen. <<

von: Dr. Tobias Gantner, MBA  
3. Vorsitzender der DFGMA  
info@healthcarefuturists.com

## NEWS UND TERMINE

### Frühjahrestagung der DFGMA

Die Frühjahrestagung der DFGMA wird am 11. April 2013 in Ingelheim stattfinden. Unser Gastgeber ist die Boehringer Ingelheim AG, vertreten durch unser Beiratsmitglied Dr. Marko Penske. Thematisch werden Erfahrungen mit der frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG sowie die möglichen Entwicklungen der Gesundheitspolitik nach der Bundestagswahl im Zentrum der Veranstaltung stehen. Im Anschluss an die Frühjahreskonferenz wird die Mitgliederversammlung der DFGMA stattfinden.

### Wissenschaftspreis der DFGMA

Die Frist für die Einreichung von Arbeiten und Projekten zum Wissenschaftspreis der DFGMA endet am 31. August 2013. Infos: www.dfgma.de.

### Regionaltagung Nord

Die Regionaltagung Nord der DFGMA wird erstmalig am 26. September 2013 in Hamburg stattfinden. Thematisch gibt es zum heutigen Zeitpunkt noch keine Festlegung, denn die Abstimmung mit den bisher engagierten Teilnehmern ist noch in der Diskussion. Wir werden Sie zeitnah über das genaue Programm informieren.

# INFORMATIONEN ANFORDERN

Ich bin an weiteren Informationen über Ziele und Absichten der Deutschen Fachgesellschaft für Market Access e.V. interessiert. Bitte senden Sie mir die weiteren Informationen an neben stehende Adresse:

- Bitte senden Sie mir die Satzung der Fachgesellschaft zu.
- Mich interessiert die Mitgliedschaft in der Fachgesellschaft, bitte senden Sie mir einen Aufnahmeantrag für
  - eine persönliche Einzelmitgliedschaft
  - eine Firmenmitgliedschaft
  - Ich bin an einer Fördermitgliedschaft interessiert.
- Bitte rufen Sie mich an, damit wir weitere Informationen austauschen können.



Deutsche Fachgesellschaft für  
**MARKET ACCESS**

Name/Vorname \_\_\_\_\_

Aufgabe/Funktion \_\_\_\_\_

Firma/Organisation \_\_\_\_\_

Straße, Nr. \_\_\_\_\_

PLZ Ort \_\_\_\_\_

E-Mail \_\_\_\_\_

Telefon \_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . 2013

Unterschrift \_\_\_\_\_

• • DEUTSCHE FACHGESELLSCHAFT FÜR MARKET ACCESS E. V. (DFGMA) • •  
ALTE RABENSTRASSE 32 • 20148 HAMBURG • WWW.DFGMA.DE  
EMAIL: INFO@DFGMA.DE • FAX 040/854 02 91-29

18. Handelsblatt Jahrestagung Pharma 2013

# AMNOG als Investitionsrisiko

Auch zwei Jahre nach der Einführung des AMNOG wird das Gesetz immer noch kontrovers diskutiert. Erste Erfahrungen mit der frühen Nutzenbewertung wurden inzwischen gemacht. Zeit, um Schlussfolgerungen zu ziehen, welche Veränderungen das Gesetz gebracht hat und wie der Marktzugang unter AMNOG sich verändert hat. Auf der alljährlich stattfindenden Jahrestagung Pharma 2013, die von Euroforum veranstaltet wurde, diskutierten verschiedene Experten des Gesundheitssystems über das „lernende System“ AMNOG. Was wurde in den vergangenen zwei Jahren „gelernt“? Und ist das Gesetz tatsächlich ein Weg hin zu fairen Medikamentenpreisen? Die Antworten auf die Fragen fallen je nach Blickwinkel höchst unterschiedlich aus.

>> Thomas Müller, Leiter Abteilung Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, zog in seinem Vortrag eine erste Bilanz der frühen Nutzenbewertung. Zunächst müsse er eine Lanze brechen für die Arbeit der Selbstverwaltung. „Der G-BA repräsentiert das Gesundheitswesen in Deutschland.“ Denn Kompetenz und Verantwortung im G-BA tragen sowohl Vertreter der Krankenkassen, Ärzte, Krankenhäuser als auch Patienten gemeinsam, so Müllers Begründung. Beim G-BA würden weder akademische noch politische Entscheidungen gefällt, die losgelöst von medizinisch fachlichen Erwägungen seien. Müller räumte ein, dass seine Ausführungen das Idealbild des G-BA beschrieben. „Ob wir das immer erreichen, ist nochmal eine andere Frage.“ Aber das sei die Ratio, „warum wir glauben, dass die Arzneimittelbewertung beim G-BA gut aufgehoben ist“.

Müller zitierte aus einer Pressemeldung der Bundesärztekammer vom Januar dieses Jahres, die sich positiv zur frühen Nutzenbewertung geäußert habe. „Das ist für uns natürlich eine wichtige Bestätigung, denn die Bundesärztekammer ist eine sehr kritische Institution.“

## Bis dato keine Bewertung der höchsten Kategorie

Bis dato habe es noch keine Bewertung der höchsten Kategorie – sprich „erheblicher Nutzen“ – gegeben, so Müller. Das liege aber auch daran, dass der Gesetzgeber die Hürde für diese Bewertung sehr hoch gehängt habe. Dennoch zog der G-BA-Vertreter ein durchaus positives Fazit, denn mehr als 60 Prozent der bislang bewerteten Wirkstoffe hätten einen positiven Zusatznutzen zugesprochen bekommen.

Müller stellte die bisherigen Bewertungen in einen internationalen Kontext. Die Problematik bei den Vergleichen: „Die Verfahren und Bewertungsmethoden für den Marktzugang sind in den verschiedenen Ländern äußerst heterogen.“ Aber er gehe davon aus, dass es in den nächsten Jahren zu einer Harmonisierung kommen werde. Der G-BA habe sich sehr intensiv mit den Verantwortlichen in verschiedenen EU-Ländern auseinandergesetzt und diskutiert. Jedes Land in Europa hat seine eigene Systematik. Man könne dabei eine sehr grobe Unterscheidung machen zwischen Ländern, bei denen der Zugang sehr stark ökonomisch ausgerichtet sei, wie zum Beispiel Großbritannien und Schweden. „Und es gibt Länder wie Frankreich und Holland, die eine eher medizinische Bewertung machen.“ Im Vergleich mit anderen Ländern habe man festgestellt, dass in Deutschland tendenziell

öfters ein positiver Zusatznutzen festgestellt wurde (60 %) als beispielsweise in Frankreich, wo nur 50 Prozent der Bewertungen positiv beurteilt wurden.

Vom Gesetzgeber habe der G-BA auch das Instrument der Freistellung an die Hand bekommen. „Inzwischen gibt es zehn Entscheidungen zu Freistellungsanträgen“, so Müller. Fünf wurden positiv gewertet aufgrund zu geringer Patientenzahlen oder weil die Arzneimittel ausschließlich im stationären Sektor zum Beispiel auf Intensivstationen angewendet würden.

## Beratungsgespräche werden häufiger genutzt

„Mit dem AMNOG ist auch die Beratung durch den G-BA neu hinzugekommen“, führte Müller weiter aus. Dabei sei eine sehr dynamische Entwicklung festzustellen. Wurden 2011 rund 40 Beratungen



Blick ins Auditorium der 18. Handelsblatt Jahrestagung Pharma 2013. Bildquelle: EUROFORUM/S. Hergenröder



Gleiche Handbewegung – aber unterschiedliche Auffassungen zum AMNOG: Thomas Müller (G-BA), Farid Taha (Allmirall GmbH) und Thomas Ballast (Techniker Krankenkasse) (v.l.n.r.)  
Bildquelle: EUROFORUM/S. Hergenröder

durchgeführt, waren es 2012 bereits 80. „Davon waren 10 Beratungen vor den Phase-III-Studien – Fragen rund um das Studiendesign standen hier im Mittelpunkt.“ In den Beratungsgesprächen ging es hauptsächlich um Themen wie Vergleichstherapie, Endpunkte, Patientengruppen, Verfahrensfragen, vorzulegende Unterlagen oder Dossierinhalte.

## Gemeinsame Beratungen auf europäischer Ebene

Der G-BA befände sich gerade in der Pilotphase hinsichtlich gemeinsamer Beratungen mit der EMA sowie anderen HTA. Müllers Prognose: „Damit erreichen wir eine Harmonisierung von bestimmten Kriterien in den nächsten 5 bis 10 Jahren.“ Nach der Harmonisierungsphase sei man schließlich in der Lage, gemeinsame Beratungen auf europäischer Ebene durchzuführen.

Wie die frühe Nutzenbewertung in der Praxis durchgeführt wurde und was man als Unternehmen aus diesem Prozess gelernt habe, veranschaulichte Farid Taha, Geschäftsführer DACH der Allmirall Hermal GmbH. Taha war mehr als 20 Jahre im internationalen Pharmageschäft tätig, ehe er vor zwei Jahren die Geschäftsführung des Unternehmens in Deutschland übernahm. Deshalb war seine Reaktion auf die Einführung des AMNOG eher gelassen, denn „in Euro-

pa sind Arzneimittelbewertungen und Erstattungsverhandlungen schon seit Jahren üblich“. Doch das Fazit nach seinen Erfahrungen mit dem AMNOG-Prozess fällt nicht ganz so positiv aus. Zum einen sei die Erstellung eines Nutzendossiers sehr aufwendig und komplex. „Die Vorbereitungen sind deutlich umfangreicher als in anderen EU-Ländern“, so der Allmirall-Chef. Zum anderen entstünden durch den hohen personellen Aufwand auch sehr hohe Kosten. Taha spricht in dem Zusammenhang von Kosten in Höhe von 500.000 Euro für die Dossiererstellung.

## Innovationen werden zum Risiko

„Als ich vor zwei Jahren nach Deutschland kam, war ich sehr optimistisch.“ Inzwischen stelle er sich aber die Frage, ob Innovationen in Deutschland nicht ein Risiko darstellten. „Neue, innovative Medikamente werden heutzutage im globalen Kontext erforscht und entwickelt.“ Doch mit dem AMNOG-Prozess bestehe die Gefahr, dass Innovationen in Deutschland verspätet oder gar nicht eingeführt würden. Seine Forderung: „Eine Anpassung an internationale Anforderungen ist notwendig.“ Umso mehr habe ihn gefreut, von Thomas Müller zu hören, dass der G-BA internationaler arbeiten werde. Kritisch betrachte er hingegen Müllers positive Einschätzung der

Beratungsgespräche: „Ich sehe ein Problem darin, dass die im Beratungsgespräch vorgeschlagene Vergleichstherapie nicht rechtsverbindlich ist.“

Gerade die ersten zwölf Monate des AMNOG-Prozesses stellen nach Einschätzung Tahas ein hohes Risiko dar. Für die Unternehmen bestehe das Risiko in einem hohen Investment, verbunden mit einem unsicheren Erstattungspreis. Problematisch für den Arzt und die Patienten sei die Opt-out-Möglichkeit; das heißt, dass ein zugelassenes Medikament vom Hersteller wieder vom Markt genommen werden könne. „Somit stehen innovative Therapieoptionen nicht mehr zur Verfügung.“

## Zuviel Fokus auf zweckmäßige Vergleichstherapie

Seine Erfahrungen fasste Taha wie folgt zusammen: „Der AMNOG-Prozess ist zu sehr auf die zweckmäßige Vergleichstherapie fokussiert.“ Deshalb müsste das Verfahren der frühen Nutzenbewertung „durch kontinuierliche Diskussion mit allen Beteiligten weiterentwickelt, vereinfacht und an europäische Anforderungen angepasst werden“.

„Ich finde es faszinierend, dass über das AMNOG noch immer so viel diskutiert wird“, sagte Thomas Ballast, stellvertretender Vorsitzender des Vorstands der Techniker Krankenkasse, und markierte mit

dieser Aussage direkt seine „Positionierung“ in der AMNOG-Diskussion. In seinem Vortrag mit dem Titel „Von fairen Preisen zur optimalen Arzneimittelversorgung“ machte Ballast deutlich, dass seit Jahren über mehr Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen diskutiert werde. Nun habe die Politik mit dem AMNOG ein Instrument geschaffen und es zeige bereits erste Erfolge. Denn klar sei: „Nicht alle neuen Arzneimittel sind Innovationen und erlauben als ‚Innovation getarnte Präparate‘ höhere Therapiekosten.“ Der Kassenvertreter rechtfertigte auch die Notwendigkeit der Transparenz der Erstattungspreise und die Angleichung an internationale Preise, um weitere Einsparerfolge im überbeurten deutschen Arzneimittelmarkt zu erzielen.

Doch wie sieht es mit dem Qualitätszuwachs in der Patientenversorgung aufgrund der AMNOG-Bestimmungen aus? Nach Einschätzung Ballasts könnten die Regelungen zu einem höheren Anreiz führen, dass die Pharmaunternehmen ihre Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten noch stärker am Patientennutzen ausrichteten.

„Eine erhöhte Versorgungsqualität ist letztlich auch abhängig von der Anwendung der Ergebnisse in der Praxis“, erklärte Ballast. Sein Resümee bezüglich des AMNOG-Prozess fiel entsprechend positiv aus: „Unserer Ansicht nach ist es ein guter Weg.“ <<



## Optionen der HTA-Methodologie für die frühe Nutzenbewertung

# Direkte und indirekte Vergleiche

Bei den Bewertungen im Rahmen von Health Technology Assessments (HTA) ist der Nutzen einer Intervention mithilfe von Studien darzulegen, deren Ergebnisse wenig von systematischen Fehlern (Verzerrungen/Bias) beeinträchtigt sind. Dies impliziert eine Evidenzhierarchie, in die verschiedene Studientypen zur Untersuchung von therapeutischen Interventionen entsprechend ihrer Validität und Aussagekraft eingeordnet werden. Sehr weit oben in dieser Hierarchie stehen randomisiert kontrollierte Studien (RCT), da ihre Ergebnisse am wenigsten anfällig für systematische Verzerrungen sind. Die strengen Ein- und Ausschlusskriterien und Studienbedingungen der RCT führen jedoch zu Resultaten, die oft nur bedingt auf den klinischen Alltag übertragbar sind. Dennoch stellen die RCT den international anerkannten „Goldstandard“ für Nutzenbewertungen dar, wenn sie die zu vergleichenden Interventionen direkt miteinander vergleichen, und dabei die Methodik der evidenzbasierten Medizin verwendet werden.

>> Auf Grund der für viele Indikationen stetig zunehmenden Therapieoptionen stehen aber in der Praxis nicht für jede Fragestellungen direkte Vergleiche mittels RCT zur Verfügung. Bei multiplen Behandlungsmöglichkeiten in derselben Indikation wird es unwahrscheinlich, dass der pharmazeutische Unternehmer alle verfügbaren Therapieoptionen direkt einer neuen Intervention gegenüberstellen kann. Die vergleichende Nutzenbewertung von bestimmten Interventionen ist daher zunehmend auf indirekte Vergleiche angewiesen. Unter indirekten Vergleichen versteht man den Vergleich verschiedener Interventionen, die in unterschiedlichen Studien gegen einen gemeinsamen Komparator („Brückenkomparator“) getestet wurden. Der Brückenkomparator kann hierbei eine aktive Therapie oder ein Placebo sein.

Welche Vergleichstypen unter bestimmten Konstellationen zur Verfügung stehen, wenn zwei bestimmte Interventionen miteinander verglichen werden sollen, wird in der Abbildung sehr vereinfacht dargestellt.

Man versetze sich in die Situation eines Forschers, der die zwei Therapien A und B miteinander vergleichen möchte. Die bestverfügbare Evidenz will er mit einer systematischen Literaturrecherche identifizieren, und stößt dabei auf zwei unterschiedliche Evidenznetzwerke (Abbildung 1).

Die beste Lösung bietet sich dem Forscher in Form des Netzwerks A, da hier eine RCT vorliegt, die die beiden Therapien A und B direkt miteinander vergleicht.

Sollte das Netzwerk A jedoch methodisch mangelhaft sein, bietet sich ihm noch eine weitere Option. In Netzwerk B existieren zwei ähnliche RCT, die die Therapien A und B zwar nicht direkt miteinander vergleichen, in denen aber die Therapie A und die Therapie B jeweils mit einem gemeinsamen Brückenkomparator C verglichen wird. Auch hier können somit die Therapien A und B, wenn auch nur im indirekten Vergleich, einander gegenübergestellt werden.

Komplexere Netzwerke (lineare oder polygonale Netzwerke) und mixed-treatment comparisons (MTC), welche die Kombination von direkten und indirekten Vergleichen erlauben und in der frühen Nutzenbewertung prinzipiell auch akzeptiert werden, sollen hier nicht weiter diskutiert

werden. Der interessierte Leser wird an dieser Stelle an die weiterführende Fachliteratur verwiesen (z.B.: Sutton, 2008).

### Nicht-adjustierte und adjustierte indirekte Vergleiche

Die Validität von indirekten Vergleichen hängt von der Methodik ab, mit der sie durchgeführt werden. Oft wurde von methodischer Seite argumentiert, dass indirekte Vergleiche von RCT nicht mehr den Status eines randomisierten Vergleichs erreichen, sondern eher Beobachtungsstudien darstellen, die auch den Nachteil von für Beobachtungsstudien typischen Biasformen beinhalten. Für Vergleichsmethoden, die diese Form der Bias-Anfälligkeit aufweisen, wurde von Glenny et al. (Glenny 2005) die Nomenklatur „nicht-adjustierter indirekter Vergleich“ eingeführt (nicht adjustiert bedeutet in diesem Fall: nicht adjustiert bezüglich der Kontrollgruppe/dem Brückenkomparator).

Das Kennzeichen dieser Vergleichsmethodik ist, dass nur die Ergebnisse der Verumgruppen (Therapiearme A und B) der RCTs verglichen werden. Die Ergebnisse der Kontrollgruppen (Therapiearme C) werden nicht in der Analyse berücksichtigt (siehe Abbildung 1 li.). Die Strukturgleichheit der Stichprobe, die bei der zufälligen Verteilung der Probanden auf Verum- und Kontrollgruppe entsteht geht bei diesem Verfahren verloren. Noch bedenklicher jedoch ist, dass Effekte von Störgrößen nicht mehr dadurch abgeschwächt werden, dass sie sich auf Verum- und Vergleichsgruppe gleich stark auswirken, und bei Differenzbildung der Therapieeffekte von beiden Gruppen eliminiert werden. In der empirischen Überprüfung zeigt sich, dass vor allen die Ergebnisse nicht-adjustierter indirekter Vergleiche häufig von denen direkter Therapievergleiche abweichen (Song 2003, Glenny 2005, Song 2009, Song 2011).

Das Gegenstück zum nicht-adjustierten indirekten ist der „adjustierte indirekte Vergleich“. Er adjustiert gegenüber den Kontrollgruppen, indem er für jede Einzelstudie die Differenz des Therapieeffekts aus der Verum- sowie der Kontrollgruppe bildet und erst diese Differenzen in einem Vergleich gegenüberstellt (siehe Abbildung 1 re.). Dadurch wird die methodische Qualität, die durch die Randomisierung in

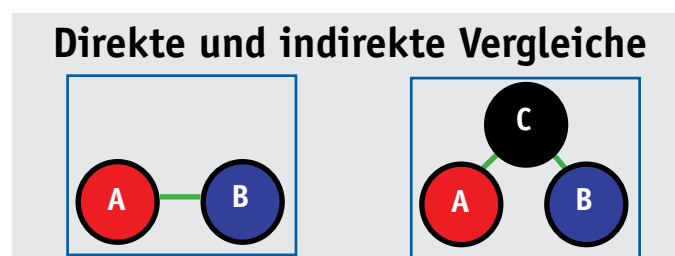


Abb. 1.: Legende: A = Testbehandlung, B = Referenzbehandlung, C = Brückenkomparator (z.B. Placebo); Linie = eine oder mehrere ähnliche Studien (RCT).

der RCT gegeben ist, erhalten.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass im Rahmen eines qualitativ hochwertigen HTA nur adjustierte indirekte Vergleiche zur Anwendung kommen sollten.

## Wie werden indirekte Vergleiche durchgeführt?

Der oben erwähnte Forscher will nun die Interventionen A und B mittels eines indirekten Vergleichs gegenüberstellen (s. Abbildung B). Seine prinzipiellen Schritte bei der Erstellung des indirekten Vergleiches können vereinfacht wie folgt dargestellt werden, und sind in dem Flow-Chart noch einmal zusammengefasst:

- I. Die Identifikation aller verfügbaren RCTs für die Vergleiche A vs. C und B vs. C. Eine grundlegende Notwendigkeit für die Bewertung unterschiedlicher therapeutischer Verfahren ist, dass die beste verfügbare Evidenz vollständig erfasst wird. Dies erfordert die Durchführung eines systematischen Reviews, der alle verfügbaren Studien identifiziert, kritisch bewertet und zusammenführt. Die Methodik zur Erstellung qualitativ hochwertiger systematischer Reviews sind einer Vielzahl einschlägiger Methodenpapiere zu entnehmen (u.a. Cochrane, 2011).
- II. Begründung der Auswahl von randomisierten Studien für den indirekten Vergleich unter Berücksichtigung des folgenden Kriteriums: Homogenität der Studienergebnisse in allen Studien A vs. C bzw. in allen Studien B vs. C (Homogenität innerhalb der Studienpools, s.u.).
- III. Bei mehr als einer Studie für einen Vergleich (A vs. C und/oder B vs. C), Zusammenfassung der Studien im jeweiligen Studienpool in einer Metaanalyse (siehe Abb.).

IV. Bei Ähnlichkeit des Studienpools A vs. C im Vergleich mit dem Studienpool B vs. C: Auswertung des adjustierten indirekten Vergleiches unter Verwendung akzeptierter und valider Methoden (siehe Abbildung 1).

V. Durchführung von Sensitivitätsanalysen, um den Einschluss/Ausschluss von potentiell fragwürdigen Einzelstudienresultaten beurteilen zu können.

## Methodik indirekter Vergleiche

### Systematischer Review

Wird eine systematische Übersicht im Rahmen eines HTA geplant, steht zu Beginn des Prozesses vorrangig die präzise Definition der Forschungsfrage im versorgungsrelevanten Kontext. Bei der vergleichenden Bewertung einer Therapieoption erweisen sich regelmäßig die folgenden Parameter als kritisch:

Die relevante Patientenpopulation, die zu untersuchenden Interventionen, das konkrete Anwendungsgebiet, die relevanten Zielparameter und Zielgrößenkategorien, die Studiendauer etc..

Danach erfolgen Informationsrecherche, Informationsauswahl, Informationscharakterisierung sowie die Planung von Informationssynthesen. Besonders kritisch sollte an diesem Punkt hinterfragt werden, ob die vorhandene Evidenz vollständig erfasst wurde, oder ob systematische Verzerrungen der Ergebnisse von Übersichtsarbeiten durch unvollständige Identifikation der relevanten Studienergebnisse entstehen (Publikations-/Sprach-/Retrieval-Bias).

### Homogenität der Studien innerhalb der Metaanalysen

Wenn mehrere Studien für einen bestimmten Vergleich (A vs. C oder B vs. C) zur Verfügung stehen, können die Resultate gegebenenfalls in einer Metaanalyse zusammengefasst werden. Dies

Quantitative Operationalisierung		
Wirkstoff	Vergleichstherapie (Indikation)	Bewertung des indirekten Vergleichs
Abirateronacetat	Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon [Docetaxel Retherapie]	Nicht bewertet: Vollständigkeit des Studienpools unklar
	Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon [n.a.]	Keine zweckmäßige Vergleichstherapie
Acclidiniumbromid	Tiotropium [COPD]	Nicht bewertet: Mangelhafte Studienauswahl und Datengrundlage
Collagenase	Partielle Fasziektomie (PF) [Tubiana-Studien III-IV der Dupuytren'schen Kontraktur]	Nicht bewertet: Nicht-adjustierter indirekter Vergleich in der falschen Patientenspopulation
Fampridin	Physiotherapie [Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS), bei denen eine Gehbehinderung (EDSS 4 bis 7) vorliegt]	Nicht bewertet: Nicht-adjustierter indirekter Vergleich in der falschen Patientenspopulation
Fingolimod	Glatirameracetat [Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit Beta-Interferonen (IFN-β) angesprochen haben]	Nicht bewertet: Vergleich in der falschen Patientenspopulation
Linagliptin	Sitagliptin [Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen unter Metformin-Therapie keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht werden konnte]	Nicht bewertet: Keine zweckmäßige Vergleichstherapie
Perampanel	Lacosamid	Nicht bewertet:
	[Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie]	Keine zweckmäßige Vergleichstherapie
Retigabin	Lacosamid [Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie]	Nicht bewertet: Keine zweckmäßige Vergleichstherapie
Telaprevir	Boceprevir [cHCV-Infektion]	Nicht bewertet: Keine zweckmäßige Vergleichstherapie
Ticagrelor	Pasugrel in Kombination mit ASS [(STEMI (PCI))]	Zusatznutzen/Schaden nicht belegbar

Tab.1: Bislang durchgeführte indirekte Vergleiche in Verfahren der frühen Nutzenbewertung.

kann entscheidende Vorteile für den nachfolgenden indirekten Vergleich mit sich bringen (siehe Kapitel „Statistische Grundlagen der indirekten Vergleiche“).

Grundvoraussetzung für die Durchführung einer Metaanalyse ist die Homogenität der zusammenzufassenden Studien. Metaanalysen basieren auf der Annahme, dass allen Einzelstudienresultaten ein gemeinsamer wahrer Effektunterschied der jeweiligen Therapien zugrunde liegt. In den für die Berechnung des Effektunterschiedes verwendeten statistischen Modellen wird vorausgesetzt, dass die Einzelstudienresultate nicht (Modelle mit festen Effekten/ fixed effects model), oder nur durch Zufallsfehler bedingt (Modelle mit zufälligen Effekten/ random effects model), von dem wahren Effektunterschied abweichen.

Heterogenität zwischen den Studien innerhalb einer Metaanalyse (z.B. zwischen Studien der Vergleiche A vs C oder zwischen Studien der Vergleiche B vs. C) kann aus unterschiedlichen Gründen auftreten. Es wird in der Regel zwischen klinischer Heterogenität und methodischer Heterogenität unterschieden.

Die klinische Heterogenität ist bedingt durch Unterschiede bei den Schlüsselcharakteristika der

Probanden (u. a. Schwere der Erkrankung oder demografische Faktoren), der Interventionen (unterschiedliche Studienprotokolle und Therapieregime, wie z. B. bei der Dosierung und der Therapiedauer), oder bei der Erhebung der Therapieeffektschätzer (z. B. Skalen auf Basis unterschiedlicher Fragebögen).

Methodische Heterogenität resultiert aus Unterschieden im Studiendesign (Variation in der Qualität des technischen Designs oder der Durchführung der Studie, wie z. B. bei der Verblindung).

Für indirekte Vergleiche wird häufig Placebo als gemeinsamer Komparator gewählt. Hierbei muss beachtet werden, dass ein Placebo auch einen therapeutischen Effekt besitzt. Dieser hat aufgrund diverser Faktoren (wie z. B. Form, Farbe, Geschmack, Geruch und Applikationsart) bei unterschiedlichen Patienten einen unterschiedlich starken Einfluss auf die Zielgröße.

Durch Placebos mit unterschiedlich starkem Effekt auf die Zielgröße kann daher in indirekten Vergleichen wie auch in konventionellen Metaanalysen ein Bias entstehen. Durch die unterschiedlichen Placebo-Gruppen entsteht dann unter Umständen auch eine Heterogenität zwischen den Studien.

Zur Prüfung, ob die Voraussetzung für eine homogene Studienlage gegeben ist, wurden sogenannte Heterogenitätstests entwickelt. Ein sehr häufig eingesetzter Test ist Cochrane's Q-Test. Zur quantitativen Bestimmung der Heterogenität wird in der Literatur sehr oft der sogenannte I<sup>2</sup>-Test verwendet, der in der frühen Nutzenbewertung jedoch keine entscheidende Anwendung findet, da keine universell gültigen Grenzen für den Wert von I<sup>2</sup> existieren, die zwischen Homogenität und Heterogenität unterscheiden würden.

In der frühen Nutzenbewertung wird daher ein Signifikanzkriterium für die Unterscheidung von Homogenität und Heterogenität definiert. Ein Heterogenitätstest prüft die Nullhypothese, die besagt, dass die zwischen den Studien beobachtete Variabilität der Effektschätzer allein durch Zufallseffekte erklärbar ist. Die Alternativhypothese – statistisch signifikante Heterogenität – wird angenommen, wenn die Nullhypothese verworfen wird.

Die Signifikanzschwelle von  $p < 0.1$  wird häufig gewählt, um die geringe Power der Tests hinsichtlich Widerlegung der Nullhypothese zu berücksichtigen. In der frühen Nutzenbewertung wird aus konservativen

Gründen vom IQWiG jedoch ein höherer Schwellenwert von  $p < 0.2$  für statistisch signifikante Heterogenität verwendet. Auch werden vom IQWiG nur Auswertungen von Metaanalysen akzeptiert, die auf Modellen mit zufälligen Effekten basieren (IQWiG, 2011).

## Ähnlichkeit der Studienpools

Eine Besonderheit des adjustierten indirekten Vergleichs ist, dass er die Ergebnisse aus zwei Metaanalysen (A vs. C und B vs. C) zusammenbringt (siehe Abb. 1). Nicht nur innerhalb einer Metaanalyse, sondern auch zwischen den beiden Metaanalysen, müssen die Studien methodisch und hinsichtlich der Charakteristika ihrer Patienten ähnlich sein. Der relative Effekt, der in den Patienten der Studien A vs. C geschätzt wurde, müsste theoretisch auch in den Patienten der Studien B vs. C zu beobachten sein (und vice versa), obwohl dies experimentell natürlich nicht überprüfbar ist.

Objektive und validierte Methoden, die es erlauben, die Ähnlichkeit zwischen den Studienpools zu beurteilen, gibt es nicht. Es sollte daher, wie bei der Homogenitätsannahme, eine detaillierte Analyse der klinischen und methodischen Ähnlichkeit zwischen den beiden Studienpools durchgeführt werden (Glenny 2005).

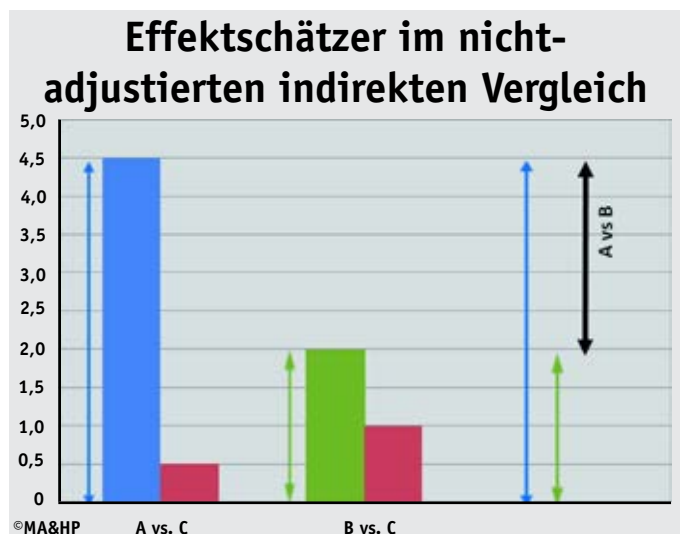


Abb. 2: Nicht-adjustierte und adjustierte indirekte Vergleiche; A. Effektschätzer im nicht-adjustierten indirekten Vergleich.

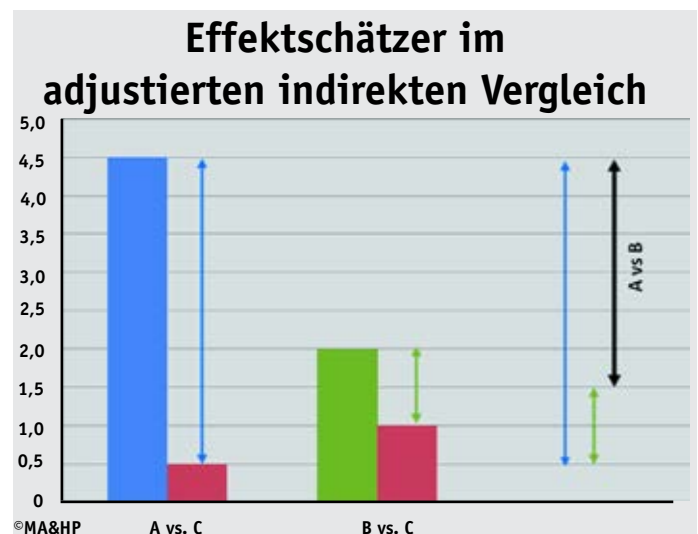


Abb. 3: Nicht-adjustierte und adjustierte indirekte Vergleiche; B. Effektschätzer im adjustierten indirekten Vergleich.



### Statistische Grundlagen indirekter Vergleiche

Systematische Reviews mit indirekten Vergleichen berufen sich in der Regel in der Methodenbeschreibung für die Datenanalyse auf die Ausarbeitung von Bucher et al. (Bucher 1997, Glenny 2005).

Die Autoren beschreiben in ihren Publikationen einen Ansatz zur Berechnung eines Effektschätzers für den indirekten Vergleich ausgehend von den Ergebnissen zweier Metaanalysen der direkten Vergleiche A vs. C und B vs. C. Schematisch lässt sich der Ansatz von Bucher et al. wie in Abbildung darstellen. Dieser Ansatz kann jedoch auch auf den einfachsten Fall, nämlich der Existenz von zwei Therapievergleichen A vs. C und B vs. C aus nur jeweils einer RCT, angewendet werden. Der Effektschätzer des auf die Metaanalysen folgenden indirekten Vergleiches (A vs. B) ergibt sich aus den gepoolten Daten der beiden Metaanalysen (oder der beiden Einzelstudien) A vs. C und B vs. C. Aus den beiden Gesamteffektschätzern  $\Delta_{AC}$  and  $\Delta_{BC}$  der direkten Vergleiche in den Studien(pools) A vs. C und B vs. C ergibt sich somit der Effektschätzer  $\Delta_{AB}$  im indirekten Vergleich wie folgt:

$$\Delta_{AB} = \Delta_{BC} - \Delta_{AC}$$

Die Varianz des Effektschätzers  $\Delta_{AB}$  für den indirekten Vergleich wird dann durch Addition der Varianzen der beiden Gesamteffektschätzer  $\Delta_{BC}$  und  $\Delta_{AC}$  berechnet, da unterschiedliche Studien in die beiden Metaanalysen eingegangen und ihre Ergebnisse somit als statistisch unabhängig zu betrachten sind:

$$\text{var}(\Delta_{AB}) = \text{var}(\Delta_{BC}) + \text{var}(\Delta_{AC})$$

Das 95% Konfidenzintervall des Effektschätzers  $\Delta_{AB}$  für den indirekten Vergleich ergibt sich für einen kontinuierlichen Endpunkt wie folgt:

$$95\% \text{ KI}_{(\Delta_{AB})} = \Delta_{AB} \pm 1.96 \sqrt{\text{var}(\Delta_{AB})}$$

Aus den oben angeführten

Zusammenhängen kann der Effektschätzer  $\Delta_{AB}$  mit seinem entsprechenden Konfidenzintervall für den indirekten Vergleich abgeleitet werden.

Dem aufmerksamen Leser wird aufgefallen sein, dass die Größe des Konfidenzintervalls des indirekten Vergleiches proportional zu den Varianzen der direkten Vergleiche ist, insbesondere bestimmen die Varianzen der direkten Vergleiche additiv das Ausmaß des Konfidenzintervalls des indirekten Vergleiches.

Hieraus folgt, dass auch nur eine einzelne Studie aus den direkten Vergleichen, die eine hohe Varianz aufweist, die Varianz des indirekten Vergleiches diktiert. Dies ist in Abbildung für den direkten Vergleich B vs. C der Fall. Die hohe Varianz des direkten Vergleiches B vs. C resultiert in einer hohen Varianz des indirekten Vergleiches A vs. B und verursacht damit ein breites Konfidenzintervall. In dem oben genannten Beispiel zeigt die Intervention B daher zwar einen Trend zur Überlegenheit gegenüber Intervention A, der Unterschied ist jedoch aufgrund des breiten Konfidenzintervalls nicht statistisch signifikant (da das Konfidenzintervall über der 0.0 liegt).

Eine praktisch sinnvolle Option, doch noch einen signifikanten Unterschied zwischen den Interventionen A und B zeigen zu können, wäre es, noch mehr Vergleichsstudien in den direkten Vergleich B vs. C in einer Metaanalyse aufzunehmen (wenn denn vorhanden), um die Varianz des direkten, und somit auch des indirekten Vergleiches zu reduzieren.

### Evidenzgrad von indirekten Vergleichen

Empirische Untersuchungen zeigen, dass die Resultate direkter und indirekter Vergleiche sehr oft übereinstimmen – dies jedoch mit Ausnahmen. Die Validität der indirekten Vergleiche basiert auf der Ähnlichkeit der Behandlungseffekte über die verschiedenen

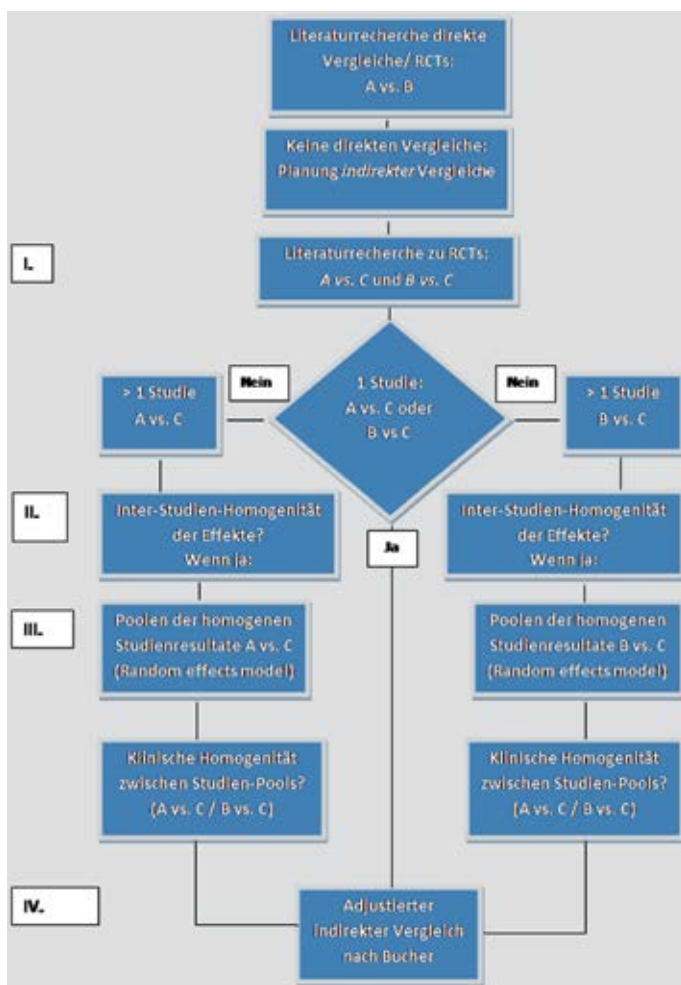


Abb. 3: Durchführung indirekter Vergleiche.

Studienpopulationen hinweg. In der Praxis unterscheiden sich klinische Studien aber in vielen Parametern, wie den Charakteristika der Studienpopulation, der Medikation oder der Komedikation, der Länge des follow-ups, der Studienqualität etc.. Auf Grund der oft unzureichenden Informationen in wissenschaftlichen Publikationen ist die Validität von indirekten Vergleichen daher nur schwer zu verifizieren. Auch können in unterschiedlichen Studien unterschiedliche Störgrößen die Resultate verzerren.

Die Validität von direkten Vergleichen wird in Evidenzhierarchien daher oft über die der indirekten Vergleiche gestellt, und die von indirekten Vergleichen über diejenige von nicht-randomisierten Studien. Hierfür fehlt

jedoch leider oft eine überzeugende methodische Basis.

Wie in der folgenden Tabelle dargestellt, können in der frühen Nutzenbewertung für indirekte Vergleich nur niedrigere Evidenzstufen beansprucht werden, als für die der direkten Vergleiche (IQWiG 2012).

### Schlussfolgerungen

Indirekte Vergleiche, die bis dato in der frühen Nutzenbewertung eingereicht wurden, sind zum überwiegenden Großteil negativ oder gar nicht bewertet worden. Dies liegt jedoch nicht an der mangelnden Akzeptanz von indirekten Vergleichen für HTAs, sondern an der mangelhaften Durchführung der bisher vorgelegten indirekten Vergleiche oder

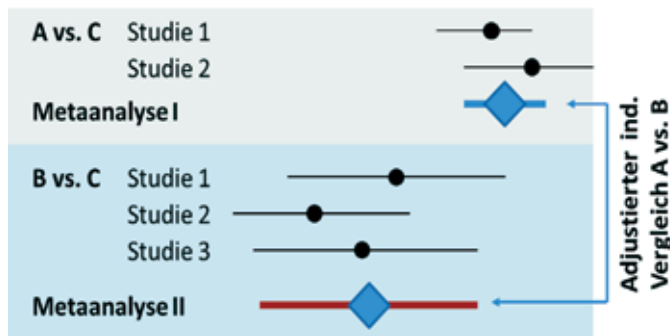


Abb. 4: Indirekter Vergleich basierend auf vorangehenden Metaanalysen.

an der mangelhaften Auswahl von Vergleichsparametern.

Für die frühe Nutzenbewertung stellen indirekte Vergleiche ein wertvolles Hilfsinstrument dar, wenn direkte Evidenz für einen Wirksamkeitsvergleich von Therapieverfahren, unter Umständen in speziellen Patientengruppen oder gewissen Anwendungsgebieten nicht zur Verfügung steht. Trotzdem wird es immer einer gut begründeten Einschätzung bedürfen, um zu definieren, bei welchem Ausmaß an Heterogenität es aus Validitätsgründen noch vertretbar ist,

sie zur Beantwortung von Forschungsfragen heranzuziehen.

Ziel eines indirekten Vergleiches wird natürlich immer sein, einen signifikanten Unterschied zweier Therapieoptionen demonstrieren zu können. Ein Nachteil des indirekten Vergleiches liegt in den statistischen Grundlagen seiner Auswertung. Aufgrund der Addition der Varianzen der direkten Vergleiche mit dem Brückenkomparator wird die Präzision des nachfolgenden indirekten Vergleiches geringer sein als in einer Studie, in der die beiden zu vergleichenden Thera-

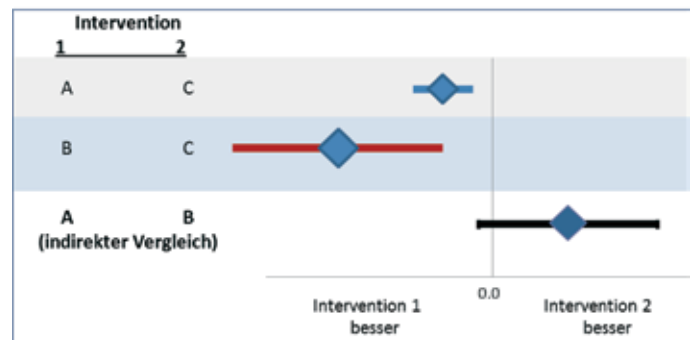


Abb. 5: Varianzeffekte der direkten Vergleiche auf den indirekten Vergleich.

Aussage der Ergebnissicherheit		
Beleglage	Direkte Vergleiche	Indirekte Vergleiche
„Beleg“	✓	-
„Hinweis“	✓	✓
„Anhaltspunkt“	✓	✓

Tab. 2: In der frühen Nutzenbewertung können für indirekte Vergleiche nur niedrigere Evidenzstufen beansprucht werden.

Therapieoptionen direkt miteinander verglichen worden wären. Dem kann im Idealfall, bei Vorliegen geeigneter Studien, dadurch begegnet werden, eine möglichst große Anzahl an geeigneten Studien des direkten Vergleiches in

Metaanalysen zusammenzufassen.

Hierdurch verringern sich die in den indirekten Vergleich eingehenden Varianzen, die Präzision des indirekten Vergleiches wird dadurch verbessert. <<

## Literatur

- Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.
- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention. Version 5.1.0. Updated March 2011. Verfügbar unter URL: <http://www.cochrane.org/training/cochrane-handbook>
- Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ; International Stroke Trial Collaborative Group. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005 Jul;9(26):1-134
- IQWiG. Allgemeine Methoden. Version 4.0. 23.09.2011. Verfügbar unter URL: <https://www.iqwig.de/nutzenbewertung.428.html?random=980018>
- IQWiG, GMDS, IBS. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen. Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR. 2012. Verfügbar unter URL: [http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDMQFJAA&url=http%3A%2F%2Fwww.gmds.de%2Fpdf%2Fpublikationen%2Fstellungennahmen%2F120202\\_IQWiG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf&ei=gLoTUbCQGov0s\\_gb0LYDACw&usq=AFQjCNHvLc62RFJELNjyTQt1znB4b0iw&bvm=bv.42080656,d.Yms](http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDMQFJAA&url=http%3A%2F%2Fwww.gmds.de%2Fpdf%2Fpublikationen%2Fstellungennahmen%2F120202_IQWiG_GMDS_IBS_DR.pdf&ei=gLoTUbCQGov0s_gb0LYDACw&usq=AFQjCNHvLc62RFJELNjyTQt1znB4b0iw&bvm=bv.42080656,d.Yms)
- Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ, Holland R, Chen YF, Glenny AM, Deeks JJ, Altman DG. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study. *BMJ*. 2011 Aug 16;343:d4909.
- Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ*. 2009 Apr 3;338:b1147.
- Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ*. 2003 Mar 1;326(7387):472.
- Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):753-67.

## Autoren

### Dr. Johannes Hofmann

ist Biotechnologe in der molekularen Tumorbio-  
logie. Seit 10 Jahren ist er als Berater der  
YES Pharmaceutical Development Services  
GmbH für klinische und toxikologische Fra-  
gestellungen tätig.  
Kontakt: [j.hofmann@yes-services.eu](mailto:j.hofmann@yes-services.eu)



### Dr. Willi Schnorpfel

ist Gründer der solutions for health consul-  
ting. Er hat sich als Volkswirt und Soziologe  
sehr früh mit dem Einfluss von Organisationen  
und Strukturen auf politische Entscheidungen  
beschäftigt.  
Kontakt: [wschnorpfel@solutions4health.de](mailto:wschnorpfel@solutions4health.de)



### Dr. Sandra Barth-Schweikart

ist Humanbiologin mit mehrjähriger interna-  
tionaler Forschungstätigkeit und seit 2 Jahren  
im Bereich Medical Affairs & Toxicology bei  
YES tätig.  
Kontakt: [s.barth-schweikart@yes-services.eu](mailto:s.barth-schweikart@yes-services.eu)



**DFGMA-Wissenschaftspreis**  
 2. Preisträgerin wurde Meike Appelrath (Universität zu Köln) mit ihrer Masterarbeit „Operationalisierung des Zusatznutzens von Arzneimitteln in der frühen Nutzenbewertung am Beispiel onkologischer Wirkstoffe“ (OWiR Verlag, ISBN-10: 3939704911). Appelrath hat für MA&HP einen Beitrag verfasst, der ausgewählte Aspekte dieser Arbeit diskutiert.

Zur Notwendigkeit indikations- und schweregradabhängiger Arzneimittelnutzenbewertungen

## Endpunkte: One Size fits all?

Um den Zusatznutzen von Arzneimitteln im Rahmen des AMNOG differenziert, fair und vergleichbar zu bestimmen, sind zwingend angemessene Zielgrößen, Bewertungskriterien und -maßstäbe zu finden. Neben anspruchsvollen technischen Diskussionspunkten bezüglich geeigneter Effektgrößen und -maße sowie Relevanz- und Irrelevanzschwellen steht dabei vor allem eine Frage im Vordergrund: Anhand welcher Endpunkte sollte der Zusatznutzen eines Arzneimittels bestimmt und wie sollten diese Endpunkte priorisiert werden?

>> Der Wunsch nach einem überzeugenden Gesamtkonzept, das indikationsübergreifend in der Nutzenbewertung von Arzneimitteln Anwendung finden kann, ist einerseits nachvollziehbar, andererseits aber auch „naiv“. Es ist Wunschdenken, dass ein solches „Standardkonzept“ – wie es das IQWiG auf Basis der Vorgaben der AM-NutzenV entwickelt hat – tatsächlich den patientenrelevanten Nutzen verschiedener Arzneimittel im Kontext unterschiedlicher Erkrankungen adäquat widerspiegeln kann. Diese plakative These soll nachfolgend am Beispiel onkologischer Erkrankungen erläutert werden.

### IQWiG-Vorschlag

Um die Bewertung des Zusatznutzens neu zugelassener Arzneimittel gemäß § 35a SGB V vornehmen zu können, hat das durch den G-BA mit der Bewertung beauftragte IQWiG einen konzeptionellen Vorschlag zur Klassifizierung und Quantifizierung des Zusatznutzens entwickelt [1, 2]. Das IQWiG hat zunächst die Vorgaben aus der AM-NutzenV bzgl. des Zusatznutzenausmaßes sowie entsprechender Zielgrößen und Kriterien ergänzt, Zielgrößenkategorien klassifiziert und diese „gemäß ihrer Bedeutung“ [3] in drei Kategorien der Relevanz eingeordnet. In dieser Hierarchisierung der Zielgrößen steht die Mortalität grundsätzlich an erster Stelle (Kategorie 1), gefolgt von schwerwiegenden Symptomen und Nebenwirkungen bzw. der Lebensqualität (Kategorie 2), und schließlich nicht schwerwiegenden Symptomen und Nebenwirkungen (Kategorie 3). Diese Gruppierung entsprechend des klinischen Schwere-

grades einer Erkrankung stellt eine Interpretation des IQWiG der in der AM-NutzenV skizzierten Vorgaben dar [2].

### Auswahl und Hierarchisierung von Endpunkten

Der Vorschlag des IQWiG berücksichtigt weder verschiedene Krankheitsbilder oder Krankheitsverläufe, noch unterschiedliche Krankheitschweren oder Erkrankungsstadien. Er stellt somit ein „One size fits all“-Konzept dar, dem ein differenzierter Ansatz für eine krankheitsspezifische Auswahl und Gewichtung der Endpunkte fehlt [2].

Die grundsätzliche Priorisierung des Endpunktes Mortalität wird u. a. von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) sehr kritisch gesehen, da der Verbesserung bzw. dem Erhalt der Lebensqualität z. B. in palliativen Therapiesituationen eine ebenso große Wichtigkeit beigemessen werden kann wie der Mortalität [4, 5]. So konstatieren die DKG und die DGHO, dass es gerade von Krankheit und Stadium abhängt, welche Endpunkte besonders patientenrelevant sind [4]. Patienten, die sich in der dritten, vierten oder fünften Therapielinie und damit im letzten Lebensabschnitt befinden, empfinden die geringeren Nebenwirkungen einer Therapie möglicherweise als größeren Nutzen als die Verlängerung des Überlebens um nur wenige Wochen mit sehr belastenden Nebenwirkungen [4, 6]. Ein „universaler“ Bewertungsmaßstab und eine generalisierte Hierarchisierung von Zielgrößen bzw. Endpunkten ist daher krankheits- und stadienü-

bergreifend nicht anwendbar, wenn dem Ziel – der Quantifizierung des patientenrelevanten Nutzens – Vorrang eingeräumt werden soll.

Auch die Frage nach der Einbeziehung von Surrogatparametern wird kontrovers diskutiert. Bislang werden Surrogatendpunkte vom IQWiG abgelehnt, indem die Hürden für eine Validierung zur Anerkennung so hoch gesetzt werden, dass diese kaum zu nehmen sind. Dies führt z. B. im Rahmen onkologischer Indikationen zu Problemen im Zusammenhang mit der Studienrealität. Langzeitstudien sind vor der Zulassung in der Regel nicht möglich, sodass auch mit Surrogatparametern gearbeitet werden muss. Die internationalen Zulassungsbehörden wie die EMA akzeptieren bei einigen Krebsarten daher bestimmte Surrogatparameter wie krankheitsfreies oder progressionsfreies Überleben. Natürlich kann die Effektstärke des Surrogatparameters nicht direkt auf den Endpunkt übertragen werden und somit ist die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens problematisch. Gleichwohl sollte ein pragmatischer Weg gefunden werden, solche Parameter dennoch zu nutzen und sie nicht gänzlich aus Nutzenbewertungen auszugrenzen. Darüber hinaus gilt es zu diskutieren, ob die Verzögerung des Fortschreitens einer Krankheit unabhängig von seinem Einfluss auf das Gesamtüberleben nicht auch als eigener patientenrelevanter Endpunkt für Morbidität akzeptiert werden sollte [4, 5].

Ein weiterer Grund, warum das Gesamtüberleben nicht als Endpunkt für viele Studien geeignet ist und entsprechend andere Parameter erhoben werden müssen, ist die Notwendigkeit zur Durchführung sehr

großer Studien über einen längeren Zeitraum, um Überlebensvorteile nachweisen zu können. Auch wenn der Erkenntnisgewinn bei einer möglichst großen Zahl von Studien mit möglichst vielen Patienten natürlich steigt, ist diese Forderung gegen die Interessen der Patienten abzuwägen. Aus ethischen Gründen können in onkologischen Studien nicht beliebig viele Patienten ohne Zwischenauswertungen randomisiert und auch keine Folgestudien durch die dann notwendige Zuteilung in einen (vermeintlich) unterlegenen Arm durchgeführt werden [7].

### Indikationsunabhängige Effektgrößen und -maße

Zur grundsätzlich schweren Erreichbarkeit einer sehr großen therapeutischen Verbesserung kommt die Schwierigkeit, einen solchen Effekt im Rahmen klinischer Studien auch nachzuweisen. In den Zulassungsstudien, die zur Nutzenbewertung primär herangezogen werden, geht es in erster Linie um die Arzneimittelsicherheit und -wirksamkeit und nicht um die Größe eines Effekts. Gerade wenn sich die eindeutige Überlegenheit einer neuen Substanz schon in einer Interimsanalyse zeigt, wird die entsprechende Studie in der Regel frühzeitig abgebrochen. Die Fortführung wäre z. B. bei onkologischen Studien nicht vertretbar, erst recht nicht die Wiederholung einer solchen Studie zur Verbesserung der Beleglage. Es darf auch nicht verlangt werden, dass Studien größer sind als unbedingt nötig, um die klinische Relevanz und die statistische Signifikanz zu zeigen [8]. Speziell bei tödlich



verlaufenden Krankheiten darf der Wunsch, Erkenntnisse über die Größe des Effektes zu erhalten, nicht das methodische Vorgehen bestimmen. Dies würde nämlich bedeuten, dass bei bereits nachgewiesener Überlegenheit bspw. ein Cross-Over der Patienten vom Kontrollarm in den aktiven Arm unterbunden und Patienten der schlechteren Therapie ausgesetzt werden müssten, um die Aussagesicherheit und Effektstärke zu erhöhen [9]. Wenn ein Medikament eine gravierende Verbesserung wie die Halbierung der Mortalität erreichen könnte - die für die Erreichung des Nutzens ausmaßes „erheblich“ nötig ist - würde dies in der entsprechenden Zulassungsstudie vermutlich gar nicht gezeigt werden können (zumindest nicht mit engem Konfidenzintervall), da die Fallzahlen bei vorzeitiger Beendigung entsprechend deutlich kleiner ausfielen und die Power der Studie folglich geringer wäre [6].

Darüber hinaus kommt es durch die geforderten Effektstärken im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu einer Benachteiligung von Wirkstoffen, die zur Behandlung von Erkrankungen mit geringer Prävalenz eingesetzt werden. Da die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens durch die Konfidenzintervall-Breite getrieben ist, sind Studien mit geringerer Fallzahl, die bei selteneren Erkrankungen üblich sind, benachteiligt. Die Hürden in Form des Nachweises der geforderten Effektstärken sind in der Onkologie und anderen Indikationsbereichen damit schwer zu nehmen [6].

## Notwendigkeit einer differenzierten Gesamtaussage

Aus dem Vorschlag des IQWiG wird nicht deutlich, wie der Nutzen einzelner Endpunkte zu einer Gesamtwertung aggregiert wird bzw. nach welchem Algorithmus das IQWiG Nutzen und Schaden gegeneinander abwägt [4]. In seinem Methodenpapier geht das IQWiG zwar auf das Thema der Schaden-Nutzen-Abwägung ein [10], doch bleibt unklar, nach welchen Kriterien es schließlich die einzelnen „Belege“,

„Hinweise“ und „Anhaltspunkte“ zu „erheblichen“, „beträchtlichen“, „geringen“ oder gar „nicht quantifizierbaren“ Nutzen und Schäden zu einer Gesamtaussage bezüglich des Zusatznutzens zusammenführt.

So ist nicht nachvollziehbar, wie einzelne Komponenten gewertet werden, um zu einer abschließender Gesamtaussage zu kommen, und das nicht nur innerhalb von Subgruppen, sondern auch für eine zusammenfassende Aussage über alle Kategorien hinweg [6]. Das Vorgehen des IQWiG erscheint hinsichtlich der Transparenz und Vergleichbarkeit fraglich, zumal das IQWiG in seiner Begründung zur Ableitung einer Gesamtaussage Formulierungen wie „nach Ermessen des Instituts“ bzw. „es erscheint aus Sicht des Instituts angemessen“ verwendet, welche darauf schließen lassen, dass das IQWiG ohne konsentierten wissenschaftliche Basis versucht Nutzen und Schaden gegeneinander „aufzurechnen“ [5, 9].

Gleichzeitig kann es aber kein generalisiertes Schema bei der Schaden-Nutzen-Abwägung geben, da dieses wiederum nicht den krankheitsspezifischen Besonderheiten gerecht werden würde und die Gewichtung patientenrelevanter Wirkungen oder Nebenwirkungen vom jeweiligen Indikationsgebiet und der Schwere einer Erkrankung abhängig macht [6]. Deutlich wird dies erneut in der Onkologie, wo eine solche Abwägung in der Tat von sehr hoher Relevanz ist. Hier lehrt die klinische Erfahrung, dass es sehr unterschiedlich sein kann und muss, welcher potentielle Schaden für welchen potentiellen Nutzen von Patienten in Kauf genommen wird. Daher erscheint eine generelle Abwägung durch das IQWiG aus onkologisch-ärztlicher Sicht extrem schwierig [5].

## Zusammenfassung

In einem Diskussionspapier zu Fragen des G-BA zur frühen Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel schreibt die DGHO: „Idealerweise sollte ein Medikament eine Heilung des Patienten

## Literatur

- [1] Witte J. Problemfunde der Operationalisierung. In: Market Access & Health Policy 01/2013, S. 19-21.
- [2] Röhm J. Diskussionspapier zum Vorschlag des IQWiG zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Bremen, 21.05.2012 [Unveröffentlicht].
- [3] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Anhang A – Erläuterungen zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß AM-NutzenV auf Endpunktebene, in: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung, IQWiG-Berichte – Nr. 96, Auftrag: A11-02, Version: 1.0, Stand 29.09.2011, URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-5/2011-01-01-D-001\\_Ticagrelor\\_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-5/2011-01-01-D-001_Ticagrelor_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf)
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat vom 29.03.2012. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1951/2012-03-29\\_AM-RL-XII\\_Abirateron\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1951/2012-03-29_AM-RL-XII_Abirateron_ZD.pdf)
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cabazitaxel vom 29.03.2012. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1974/2012-03-29\\_AM-RL-XII\\_Cabazitaxel\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1974/2012-03-29_AM-RL-XII_Cabazitaxel_ZD.pdf)
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ticagrelor vom 15. Dezember 2011. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1826/2011-12-15\\_AM-RL-XII\\_Ticagrelor\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1826/2011-12-15_AM-RL-XII_Ticagrelor_ZD.pdf)
- [7] Deutsche Gesellschaft für Onkologie und Hämatologie e.V. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel – Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010, URL: [http://www.dgho.de/informationen/grundlegende-dokumente/gesundheitspolitische-papiere/101126\\_Diskussionspapier\\_DGHO\\_29.11.2010\\_final.pdf](http://www.dgho.de/informationen/grundlegende-dokumente/gesundheitspolitische-papiere/101126_Diskussionspapier_DGHO_29.11.2010_final.pdf)
- [8] Aidelsburger P, Wasem J. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien. Gutachten für die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. – Juli 2008. URL: [http://www.krebsgesellschaft.de/download/gutachten\\_2.pdf](http://www.krebsgesellschaft.de/download/gutachten_2.pdf)
- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin vom 19.04.2012. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2008/2012-04-19\\_AM-RL-XII\\_Eribulin\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2008/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin_ZD.pdf)
- [10] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 4.0 vom 23.09.2011, URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4\\_0.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf)

- oder eine deutlich Verlängerung des Überlebens bei geringen oder keinen Nebenwirkungen erreichen. Dieser Idealzustand ist jedoch selten. [...] Naturgemäß wird es kein objektives allgemeingültiges Kriterium geben, ob eine Lebenszeitverlängerung schon ab einem, zwei, sechs, zwölf oder zwanzig Monaten relevant ist. Die Bewertung des Nutzens eines Arzneimittels wird daher eine Einzelfall-Entscheidung bleiben und sich nicht pauschal auf wenige prädefinierte Endpunkte reduzieren lassen.“ [7] Auch andere Kritiker betonen, dass

ein generalisiertes Konzept den komplexen Anforderungen in der Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln verschiedener Indikationen und Krankheitsschweren nicht gerecht werden kann. So kann z. B. der in der Verfo bestimmte Begriff „erhebliche Verlängerung der Überlebenszeit“ jeweils nur in Bezug zu einer spezifischen Krankheitssituation konkretisiert werden [4]. Auch die Gewichtung patientenrelevanter Wirkungen und Nebenwirkungen hängt vom jeweiligen Indikationsgebiet ab [6]. <<

## Autor

### Meike Appelrath, M.Sc.

ist Preisträgerin (2. Platz) des DFGMA-Wissenschaftspreises. Seit sie 2012 ihr Studium der Gesundheitsökonomie (M. Sc.) an der Universität zu Köln abgeschlossen hat, arbeitet sie als Market Access Managerin im Bereich Health Economics & Outcomes Research bei der Bayer Vital GmbH in Leverkusen. Kontakt: [meike.appelrath@bayer.com](mailto:meike.appelrath@bayer.com)



19. Netzkonferenz der UCB Pharma GmbH: „Gesundheitspolitische Trends 2013/14 – Quo vadis?“

## „Netze haben eine Pionierrolle“

Bereits zum 19. Mal fand in Berlin die von der UCB Pharma GmbH veranstaltete Netzkonferenz statt, deren Ziel es nach Aussage von Gabriela Taschke, Director Strategic Planning & Integrated Care Projects, ist, den Gedanken- und Erfahrungsaustausch der Praxisnetze untereinander zu fördern und damit den Netzgedanken zu unterstützen. Wie es inzwischen zur Tradition der Veranstaltung gehört, stand der Freitagabend ganz im Zeichen des politischen Schlagabtausches zwischen den verschiedenen Parteien. Unter der Moderation von Prof. Dr. Günter Neubauer diskutierten Dr. Carola Reimann (SPD), Dr. Harald Terpe (Bündnis 90/Die Grünen), Dr. Rolf Koschorrek (CDU/CSU) sowie Prof. Dr. Frank Ulrich Montgomery (Präsident der Bundesärztekammer) die gesundheitspolitische Lage und deren Auswirkungen auf die Arbeit und Gestaltungsmöglichkeiten der Ärztenetze. Besonders interessant war die Diskussion der verschiedenen gesundheitspolitischen Parteiprogramme im Hinblick auf die bevorstehende Bundestagswahl im September dieses Jahres. Ein Thema, das sehr kontrovers erörtert wurde, war die Frage: Bürgerversicherung oder Zusatzprämie?

>> In ihrer Begrüßungsrede machte Gabriela Taschke nochmals deutlich, warum UCB Pharma die Netzkonferenz seit knapp zwanzig Jahren organisiert und sich im Bereich Ärztenetze engagiert: „Mit dem Angebot dieser Plattform jenseits der medikamentösen Versorgung möchten wir nicht nur mehr Effizienz im Gesundheitssystem inspirieren, sondern zugleich dem breiten Bedürfnis nach einer verbesserten Patientenversorgung Rechnung tragen.“ Denn nach Einschätzung Taschkes bieten Ärztenetze den Patienten zahlreiche Vorteile: Neben koordinierten Behandlungsabläufen und der Informationsvernetzung der Praxen profitierten sie vor allem bei der Wahl der Kostenerstattung von zusätzlichen Leistungsangeboten durch komplementäre Versorgung, einheitliche Abrechnungsregelungen sowie einer umfassenden Koordination der Patiententermine.

Die diesjährige Podiumsdiskussion mit Vertretern der politischen Parteien sowie dem Präsidenten der Bundesärztekammer Prof. Dr. Frank Ulrich Montgomery stand unter dem Thema „Gesundheitspolitische Trends 2013/14: Quo vadis?“. Doch bevor sich die Diskussion um zukünftige gesundheitspolitische Perspektiven drehte, hakte der Moderator des Abends, Prof. Dr. Günter Neubauer, Direktor des Münchner Instituts für Gesundheitsökonomik, bei einem

Thema nach, das im vergangenen Jahr – insbesondere durch das BGH-Urteil – die Gemüter bewegte. Nämlich das Thema Korruption im Gesundheitswesen. Die SPD-Bundestagsabgeordnete, Dr. Carola Reimann, machte deutlich, dass ihre Partei schon seit längerem auf ein härteres Vorgehen gegen korrupte Ärzte dränge. Ende Januar wurde von der SPD-Fraktion erneut ein Antrag im Bundestag eingebracht. Die Forderung: Die Bundesregierung solle nun endlich einen Gesetzentwurf vorlegen, der Korruption im Gesundheitswesen generell unter Strafe stellt.

### Straftatbestand schaffen

Nach der Entscheidung des Bundesgerichtshof im Juni letzten Jahres, dass niedergelassene Ärzte keine Amtsträger seien, sondern Freiberufler, die nach geltendem Recht nicht bestochen werden können, sei eine besondere Situation entstanden. „Da es kein Straftatbestand ist, können Staatsanwaltschaften nicht ermitteln“, führte Reimann aus. Verfahren würden nicht mehr aufgenommen und zum Teil eingestellt. „Ich bin dafür, einen entsprechenden Straftatbestand zu schaffen und Schwerpunktstaatsanwaltschaften zu qualifizieren, um diese Ermittlungen durchzuführen.“ Es sollte die Möglichkeit geschaffen werden, schnell und klar zu handeln.

„Denn es ist eine kleine Minderheit bei den Ärzten, die die Mehrheit an dieser Stelle terrorisiert und deren Image beschädigt.“

In diesem Punkt stimmte Montgomery mit den Analysen von Reimann überein: „Wir werden ohne gesetzliche Änderung das Problem nicht lösen können – die Frage ist nur, wie die aussieht?“ In der ärztlichen Berufsordnung sei klar geregelt, dass Ärzte ihre Entscheidungen nicht von geldlichen Zuwendungen abhängig machen dürften. Das Problem der Ärztekammer sei – „und damit bin ich mit Frau Reimann weitgehend einig, dass wir keinerlei Kompetenz haben zu ermitteln“. Es gebe keine Kammerpolizei und zum Glück auch keinen Kammerkast, so Montgomery, „obwohl ich mir den manchmal wünschen würde“. In der Regel sei die Kammer auf die Informationen von sogenannten sekundären Quellen angewiesen: Die Informationen kämen von geschiedenen Ehefrauen, entlassenen Praxismitarbeitern oder von geplatzen Praxisgemeinschaften. Das seien Informationsquellen, die die Kammer nicht wirklich erfreue. Deshalb verfolge er auch folgendes Ziel: „Ich möchte, dass Staatsanwaltschaften und Kammern wieder besser zusammenarbeiten – wir brauchen die juristische und die medizinische Kompetenz.“ Klar sei auch für ihn, dass es ohne gesetzliche Änderung nicht gehe. „Aber



Gabriela Taschke, UCB Pharma GmbH

ich bin gegen eine lex specialis für Ärzte im Strafgesetzbuch“, machte Montgomery deutlich. „Wir brauchen eine gemeinsame Ermittlungskompetenz, um diesen Sumpf trocken legen zu können.“

Der CDU-Bundestagsabgeordnete Dr. Rolf Koschorrek pflichtete Montgomerys Äußerungen bei. Natürlich müsse im gesetzgeberischen Bereich etwas getan werden. Aber es sollte nicht auf Basis einer „völlig überzogenen Kampagne des GKV-Spibu und einiger sehr aufgekratzer“ Medienberichte geschehen. „Wir sollten nicht in hektische Betriebsamkeit verfallen und mit heißer Nadel irgendwelche Gesetzentwürfe stricken.“ Die Politik sei aufgefordert, gemeinsam mit Medizinern und Staatsanwälten zu einem sinnvollen Konstrukt zu finden.

Natürlich warf auch die Bun-

destagswahl im September bei der Podiumsdiskussion ihre langen Schatten voraus. Die Lösungen zur Finanzierbarkeit des zukünftigen Gesundheitssystems wurde aus verschiedenen parteipolitischen Blickwinkeln erörtert.

## CDU: Zusatzversicherung

Im Grunde genommen geht es um zwei konträre Pole: Bürgerversicherung oder Zusatzprämie? Koschorrek, als Vertreter der CDU/CSU-Fraktion im Bundestag, sprach sich für den Weiterbestand des bisherigen Systems mit Zusatzprämie aus: „Ich glaube fest daran, dass die Systematik, die wir in den letzten Jahren etabliert haben, das heißt mit einem System der Umlagefinanzierung sowie der Möglichkeit zu einer Prämienfinanzierung, der richtige Weg ist.“ Gleichzeitig räumte er auch einen entscheidenden Fehler der großen Koalition ein. Die Beitragssatzhöhe hätte so gewählt werden sollen, dass eine Prämienhebung für alle Krankenkassen verpflichtend erforderlich gewesen wäre. „Dann wäre die ganze unsägliche Diskussion darüber, dass Prämien gleichbedeutend mit Missmanagement und schlechter Geschäftsführung gewertet wurden, Schnee von gestern“, gab sich Koschorrek überzeugt. Der Weg hin zu Zusatzprämien werde jedoch unvermeidbar sein.

Sowohl die SPD als auch Bündnis 90/Die Grünen plädieren für die Einführung einer Bürgerversicherung – allerdings mit etwas divergierenden Schwerpunkten und Ausprägungen.

## Grüne: gegen PKV

Der Vertreter der Bündnis90/Die Grünen, Dr. Harald Terpe (MdB), erklärte das „Grünen-Modell“ der Bürgerversicherung. Die Grundüberlegung sei, dass die Bürger in Abhängigkeit zu ihrer finanziellen Leistungsfähigkeit unterschiedliche Lasten tragen können. „Das macht den wahren Kern eines solidarischen

Systems aus.“ Ein Seitenhieb auf die Regierungsarbeit konnte in dieser Diskussionskonstellation nicht ausbleiben. Die Regierung lobe sich – nach Einschätzung Terpes vollkommen zu unrecht –, dass die Töpfe im Sozialversicherungssystem gut gefüllt seien. Das sei jedoch angesichts der allgemeinen Anhebung des Krankenversicherungsbeitragssatzes auf 15,5 Prozent und der derzeitigen Konjunkturlage „keine Superleistung“. Als negativ bezeichnete er die Entscheidung der schwarz-gelben Regierungskoalition zur Einführung einer Zusatzprämie. Aus Angst vor der Erhebung eines Zusatzbeitrages seien die Krankenkassen sehr viel innovationsrigider geworden, so Terpe. „Man kann mit den Krankenkassen seither kaum noch über innovative Ansätze bei der Neustrukturierung des Gesundheitssystems sprechen.“ Laut Terpe ist das Ziel der Bürgerversicherung, einen gemeinsamen Versicherungsmarkt zu schaffen, in dem dieses „Abschotten zwischen privater und gesetzlicher Krankenversicherung nicht mehr existiert“. Sprich - die PKV wird es nach dem Willen der Grünen nicht mehr geben. Darüber hinaus würde einer der ersten Schritte sein, die Beitragsautonomie der Krankenkassen wieder einzuführen.

## SPD: Bürgerversicherung

Auch die SPD strebe das Modell einer Bürgerversicherung an, so Reimann. Unter dem Gerechtigkeitsaspekt seien Grüne und SPD dicht beieinander. „Jeder soll nach seiner persönlichen Leistungsfähigkeit und nicht nach seinem Krankheitsrisiko einen Beitrag bezahlen.“ Die SPD setze im Gegensatz zu den Grünen auf einen steuerfinanzierten Beitrag. „Wir würden“, so die SPD-Gesundheitsexpertin, „eine Dreiteilung der Beiträge vorsehen.“ Das bedeute: Es gebe einen Arbeitnehmer-, Arbeitgeber- sowie einen steuerfinanzierten Beitrag. Natürlich würde die SPD auch den Zusatzbeitrag wieder abschaffen,



Prof. Dr. Frank Ulrich Montgomery (li.) und Dr. Rolf Koschorrek

„denn allein die Androhung eines Zusatzbeitrages war schädlich und kontraproduktiv für IV- oder Selektivverträge“. Ähnlich wie bei den Grünen wolle die SPD ebenfalls einen einheitlichen Versicherungsrahmen.

Nach diesen Ausführungen zur Bürgerversicherung meldete sich der Präsident der Bundesärztekammer wieder zu Wort. Montgomery erklärte ausführlich, warum er sich vehement für den Erhalt des Dualitätsprinzips zwischen PKV und GKV einsetze. „Ich glaube, dass nur in der Dualität und auch im Wettbewerb mit der gesetzlichen Krankenkasse der entscheidende Qualitätsvorsprung des deutschen Gesundheitssystems liegt.“ In einem monolithischen Einheitssystem werde seiner Einschätzung nach die Innovationsrigidität sehr viel mehr verstärkt. Er plädiere für den Wettbewerb zwischen den beiden Systemen. Gleichzeitig müsse er an der Stelle aber auch einräumen, dass er sich mit seiner Haltung bisweilen schwer tue, da er die Politik der PKV-Verantwortlichen nicht mehr verstehen könne. „Ich habe manchmal das Gefühl, dass sie den Ast absägen, auf dem sie sitzen“, konstatierte Montgomery. „Weil sie nur noch an die nächste Bilanz denken und keine langfristigen Perspektiven mehr haben.“ Montgomery bekannte, ein vehementer Gegner der Bürgerversicherung zu sein, um auch gleich seine Gründe dafür ausführlich zu erläutern: „Ich halte die Bürgerversicherung für ein gleichmachendes System, das jedweden Anreiz aus dem System entfernt.“ Vieles, was von den

politischen Vertretern der SPD und Grünen hinsichtlich des Umgangs mit der PKV und ihren Versicherten angesprochen wurde, halte er für verfassungsrechtlich höchst problematisch. Doch ein weiteres Argument sei für ihn noch viel entscheidender: „Ich halte es vor allem für eine Kapitulation vor der Mündigkeit der Bürger.“ Man spreche immer vom mündigen Bürger. Aber die Bürgerversicherung führe in eine gegenläufige Richtung und sei der „Turbolader in die Zweiklassen-Medizin“.

Nach dem argumentativen Schlagabtausch zwischen den Parteivertretern und dem Präsidenten der Bundesärztekammer resümierte Neubauer am nächsten Veranstaltungstag zum einen die Ergebnisse der Konferenz und gab einige gedankliche Impulse für die Zukunft des Gesundheitssystems. Die Ausgaben- und Einnahmenschere gehe in nahezu allen industrialisierten Ländern immer weiter auseinander. Haupttreiber dieser Entwicklung seien in erster Linie die Innovationen, gefolgt von dem zweiten Treiber: der immer älter werdenden Bevölkerung. „Die Überschüsse, die wir heute im System haben, sind ein Kennzeichen für ein Ungleichgewicht.“ Ziel aller politischen Intentionen sei es deshalb auch, ein Gleichgewicht herzustellen. In der Diskussion sei nach Einschätzung Neubauers deutlich geworden, dass sich alle Parteien in einem Punkt einig sind: „Die Finanzierung des Systems muss reformiert werden.“ Nur die Konzepte für die Lösung dieser Problematik gingen schließlich auseinander. Einigkeit





Prof. Dr. Günter Neubauer

herrsche bei den Parteien auch darüber, dass Innovationen, die letztlich die Hauptkostentreiber sind, nicht ungefiltert in die gesetzliche Krankenkasse gebracht werden können. Er stimme der Einschätzung Montgomerys zu, dass die PKV ein Innovationstreiber im System ist. Die PKV habe also eine Art Pilotfunktion hinsichtlich des Einbringens von Innovationen. Doch diese besondere Funktion habe die PKV nun durch die Übernahme des AMNOG-Prozesses und der GKV-Arzneimittelvergütung verlassen. „Spötter sehen in dieser Entwicklung eine GKV-isierung der PKV“, erläuterte Neubauer. „Und das ohne Not!“

Ein weiteres drängendes Thema ist laut Neubauer die flächendeckende Versorgung. Die Bedarfsplanung könne das Problem nicht lösen, „denn ich glaube nicht, dass man junge Ärzte dorthin schicken kann, wo sonst alle Jungen weggehen“. Deswegen müsste dringend über moderne Formen der Versorgung in der Fläche nachgedacht und diskutiert werden. „Hier haben die Arztnetze eine Pionierrolle“, erklärte Neubauer, „denn sie sind regional aufgestellt und können eine wichtige Funktion in der sektoren-übergreifenden Versorgung übernehmen.“ Eine Idee für die Zukunft: „Die Arztnetze bekommen ihr Budget direkt aus dem Gesundheitsfonds zugewiesen.“ Das sei zwar Spekulation, aber „es ist an der Zeit, tatsächlich sektoren-übergreifende Netze zu machen“. Heute würde noch viel zu oft in den Kategorien Pro und Kontra und einer gegen den anderen gedacht – dieses duale Denken

müsse überwunden werden.

Die demografische Entwicklung impliziere zum einen eine immer älter werdende Gesellschaft und somit eine Zunahme von Pflegebedürftigen. Eine weitere Problematik dieser Entwicklung liege in der Schrumpfung der Gesundheitsberufe. „Wir haben immer weniger Kinder und demzufolge auch bald weniger Patienten, aber bis 2040 steigt die Zahl der Patienten weiter an, weil wir immer älter werden.“ Auch dafür brauche man dringend Lösungen und müsse zum Beispiel über die Entlastung des Arztes durch Delegation und Etablierung neuer Gesundheitsberufe nachdenken.

Dass Arztnetze eine gute Zukunft haben, machte Neubauer auch an einer weiteren Tatsache fest. „Um die ländliche Versorgung sicherzustellen, werden wir die Kassenärztliche Vereinigung immer brauchen.“ Aber dieses Kollektivsystem werde in Zukunft vermehrt Unterstützung brauchen. „Auch da könnten die Arztnetze zu einem immer wichtigeren Partner für die KV werden.“

In seinen ausführlichen Erläuterungen zur Bürgerversicherung, die von der SPD und den Grünen angestrebt wird, machte Neubauer keinen Hehl daraus, dass er kein Anhänger dieser Versicherungsform ist. „Ich denke, dass das Nebeneinander von GKV und PKV grundsätzlich vernünftig ist.“ Sein Schlussappell ans Auditorium hinsichtlich der bevorstehenden Bundestagswahl: „Jeder kann bei der Veränderung des Gesundheitssystems mitwirken, in dem er wählen geht.“ <<

## Kongressbericht

>> In Deutschland sollte die Qualität medizinischer Versorgung systematisch gemessen und transparent gemacht werden, damit Patienten sich für Versorgungsangebote und Versorger entscheiden können, die ihnen das beste Ergebnis für ihre Gesundheit bieten. Die Umsetzung dieser Empfehlung der von der **Heinrich-Böll-Stiftung** berufenen Expertenkommission zur Zukunft des Gesundheitssystems ist ein wichtiger Schritt, um die Gefahr medizinisch unnötiger Behandlungen zu reduzieren und Krankenkassen in die Lage zu versetzen, ihren Versicherten durch qualitätsorientierte Verträge bestmögliche Versorgungswege bereit zu stellen.



Helmut Hildebrandt  
(OptiMedis AG)

Statt mit immer neuen Detailregulierungen immer tiefer in die Handlungsfreiheiten der Agierenden im Gesundheitswesen einzugreifen, schuf

die Kommission nach Worten des Co-Vorsitzenden Helmut **Hildebrandt (OptiMedis AG)** „ein aufeinander aufbauendes Bündel von Vorschlägen“, mit dem das Anreiz- und Vergütungssystem in Richtung Qualität und Effizienz reformiert werden kann. Dieses reiche von A wie Rolle des Arztes in einem integrierten, modernen und multi-professionellen Gesundheitswesen bis hin zu Z wie Zuweisungen aus dem Gesundheitsfonds, die stärker die Sozialstruktur der Versicherten berücksichtigen sollten.

Das Reformpapier birgt darüber hinaus jede Menge Zündstoff. So wird beispielsweise gefordert,

• dass Versicherte einen gesetzlichen Anspruch auf die für qualitätsorientierte Entscheidungen notwendigen Informationen (open data), definiert durch den

Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bekommen;

- dass das BMG der Selbstverwaltung den Auftrag für ein Konzept und den Wettbewerbsrahmen für eine vergleichende Darstellung der Versorgungsqualität der Krankenkassen und Krankenversicherungen erteilen solle;
- die Repräsentanz der Versicherten in den Krankenkassen durch eine Reform der Selbstverwaltung gestärkt werden soll;
- GKV und PKV zu einem integrierten Krankenversicherungssystem zusammengeführt werden sollen
- ein einheitliches Preissystem im Zuge der Zusammenführung von GKV und PKV eingeführt werden soll, unter Einbeziehung der bisher gezahlten Vergütung für privatärztliche Leistungen der Privatversicherten in die Finanzierungsbasis;
- Die Ausrichtung der Anbietenden von Gesundheitsleistungen zum Zusammenschluss in der Form intelligenter regionaler Gesundheitsnetze mit Kooperation auch in den Sozial- und Bildungsbereich erfolge soll;
- eine Rücknahme der Verpflichtung der Krankenkassen zum Abschluss von Verträgen der hausarztzentrierten Versorgung (§73b Abs. 4 SG B V) bei gleichzeitiger Erleichterung der Möglichkeit für freiwillige Vereinbarungen und die Option, sich für Ausschreibungen aus dem Forschung- und Entwicklungsbudget zu bewerben. <<



>> Am **26./27. April** findet in Berlin der **9. Berliner Krebskongress** statt. Kongresspräsident ist Prof. Dr. med. Ulrich **Adam**, Chefarzt der Klinik für Chirurgie, Visceral- und Gefäßchirurgie und Ärztlicher Direktor des **Vivantes Humboldt-Klinikum**, Berlin. Mitveranstalter ist das **Clinical Cancer Center Berlin (CCCC)**. Infos: [www.berliner-krebskongress2013.de](http://www.berliner-krebskongress2013.de) <<

## News & Facts

>> Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) dem Wirkstoff Ivacaftor („Kalydeco“) der **Vertex Pharmaceuticals GmbH** einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert, allerdings nur für die Patientengruppe Jugendliche (ab 12 Jahre) und Erwachsene. Für die Patientengruppe Kinder (6 bis 11 Jahre) erkannte der G-BA lediglich einen geringen Zusatznutzen an. In seinem Dossier für diesen Orphan-Drug-Wirkstoff hatte das pharmazeutische Unternehmen allerdings einen erheblichen Zusatznutzen für sich reklamiert. Der liegt jedoch laut § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V nur vor, „wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Abs.3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.“

Anlässlich dieses aktuellen Beschlusses zog Josef **Hecken**, unparteiischer Vorsitzender des **G-BA** und Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel, im Hinblick auf die G-BA-Bewertungen im internationalen Vergleich folgende Bilanz: „Auch mit der frühen Nutzenbewertung ist und bleibt Deutschland einer der weltweit attraktivsten Märkte für innovative Arzneimittel. Nach mehr als zwei Jahren zeigt sich, dass für die GKV tendenziell sogar häufiger ein belegter Zusatznutzen anerkannt wird als in anderen EU-Ländern, in denen schon länger Bewertungs- oder Marktzugangsverfahren etabliert sind.“ Dieses Fazit lasse sich nach einer vergleichenden Untersuchung der ersten 28 Beschlüsse ziehen, die

der G-BA in Abstimmung mit dem Bundesministerium für Gesundheit vorgenommen habe. Auch wenn die verschiedenen Verfahren in Deutschland und den anderen Ländern nicht immer völlig vergleichbar sind, zeichne die bisherige Bilanz dennoch ein klares Bild: Etwa 64 Prozent (siehe dazu Seite 8 ff: Linagliptin) der neuen Arzneimitteln erreichten in Deutschland eine positive Bewertung. In anderen EU-Ländern fielen das Ergebnis bei nur knapp 50 Prozent der bewerteten Wirkstoffe positiv aus. <<



>> Die Medizinische Fakultät der **Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn** schreibt ab sofort die W3-Stiftungsprofessur für Patientensicherheit aus, die bisher Prof. Dr. Matthias **Schrapppe** inne hatte. Mit der Professur ist die Leitung des Instituts für Patientensicherheit der Medizinischen Fakultät verbunden, welches vom Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V. unterstützt wird. Die Professur ist zunächst für fünf Jahre befristet, wobei eine Entfristung angestrebt wird. Infos: [www.uniklinik-bonn.de/dekanat/bewerberbogen](http://www.uniklinik-bonn.de/dekanat/bewerberbogen). <<



>> Die Investmentgesellschaft **Gimv** ([www.gimv.com/view/de](http://www.gimv.com/view/de)) legt einen neuen Fonds innerhalb ihrer Health & Care-Plattform an. Der Fokus des Fonds soll auf Wachstumsunternehmen aus den Branchen Health & Care Services und Medtech liegen. Geplant ist, in den Ausbau innovativer Pflegekonzepte und die Internationalisierung erfolgreicher Geschäftsmodelle zu investieren. Mit der Auflage dieses Fonds will Gimv – unterstützt von der flämischen Regierung – der wachsenden Bedeutung des Gesundheits- und Pflegesektors Rechnung tragen. Gimv – in Deutschland vertreten

durch Dr. Karl **Nägler** – investiert als Sponsor und Hauptinvestor zunächst 50 Millionen Euro in diesen Fonds, während sich die flämische Regierung über VPM, den Hauptaktionär von Gimv, mit ebenfalls 50 Millionen Euro, beteiligt. Dazu **Ingrid Lieten**, Vize-Ministerpräsidentin der **flämischen Regierung**: „In der aktuellen schwierigen Wirtschaftslage ist es wichtig, nicht in Innovationen zu investieren nur um der Innovation Willen, sondern um mit ihnen die großen gesellschaftlichen Herausforderungen zu meistern.“ Aus diesem Grund unterstütze die flämische Regierung weiterhin Investment Fonds, die eine fokussierte Reaktion auf diese Entwicklungen ermöglichen, einschließlich Investments im Bereich Healthcare, um etwa der zunehmenden Alterung der Gesellschaft entgegenzutreten. <<



>> „**coliquio**“ befragte 1.309 Ärzte aller Fachrichtungen über ihre berufliche Situation und über die ärztliche Versorgung in strukturschwachen Gebieten. Mit höheren Honoraren (51%) und finanziellen Unterstützungen bei der Praxisgründung, bzw. Übernahme (62%) würde sich die Versorgung der Bevölkerung verbessern lassen. Weniger Notdienste und mehr Freizeit wären für 38% ein wesentlicher Faktor, die Versorgung auf dem Land zu verbessern. <<



>> Dr. Rainer **Hess**, der ehemalige unparteiische Vorsitzende des G-BA und aktuelle Vorstand der Deutschen **Stiftung Organtransplantation (DSO)**, wird das Schiedsstellenverfahren um den Kassenabschlag 2013 leiten. Hess möchte mit dem laufenden Verfahren gleich auch Klarheit für die Jahre 2009/2010 schaffen, da der Kassenabschlag aus beiden Jahren beklagt wurde und ein

gerichtliche Klärung bis heute aussteht. Mit der Berufung von Hess – der auf Dr. Rainer **Daubebüchel** folgt, dessen Amtszeit am 31. Dezember 2012 endete – ist die Schiedsstelle wieder komplett: Seine unparteiischen Stellvertreter, die schon die letzten Schiedsverfahren begleitet hatten, sind Prof. Dr. Ingwer **Ebsen (Universität Frankfurt)** und Prof. Dr. Christian **Starck (Georg-August-Universität Göttingen)**. <<



>> Heute Griechenland, morgen Spanien und Portugal, das ist der Plan der Pharmaindustrie“, mutmaßt Jörg **Geller**, Geschäftsführer Arzneimittelimporteure **kohlpharma**. Die europäische Pharma-Lobby wittere, so Gellers Verdacht, die Chance, sich durch das griechische Exportverbot für 34 Arzneimittel vor der Preiskonkurrenz der Arzneimittelimporteure zu schützen. So wolle die **European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)** sogar ein vollständiges Exportverbot in Griechenland erreichen, wobei sie – so Geller – behaupte, angesichts der griechischen Finanzkrise ansonsten die Patientenversorgung gefährdet sei. Damit wolle die EFPIA die durch das wachsende Preisgefälle immer interessanter werdenden Parallelimporte in andere europäische Länder unbedingt verhindern.

Eine pikante Info liefert Geller nebenbei: Der griechische Pharma-Großhandel finanziere sich zur Zeit „fast ausschließlich durch Exporte“. Nach Meinung von Kennern des griechischen Marktes führe ein Wegfall des Exports mit hoher Wahrscheinlichkeit zur Zahlungsunfähigkeit von etwa 120 Großhändlern. <<

**Selbst veröffentlichen!**

Bitte stellen Sie Ihre Termine selbst kostenfrei online – auf unserem Terminportal [www.healthreminder.de](http://www.healthreminder.de)

**Market Access** schon für mehr als  
100 Produkte **weltweit** – weil  
**Quintiles** die **lokalen Märkte** kennt.

Sie arbeiten an der Strategie für den optimalen Marktzugang Ihrer Produkte? Mit vielschichtiger Erfahrung in verschiedenen Therapiebereichen kann Quintiles Sie dabei unterstützen. Egal, an welchem Punkt im Lebenszyklus Sie sich mit Ihrem Produkt befinden. Gemeinsam können wir mit Ihnen die richtige Strategie entwickeln und unser Market Access Team setzt diese für Sie wirkungsvoll im Markt um.

Fordern Sie uns heraus!  
Per Email: [commercial.germany@quintiles.com](mailto:commercial.germany@quintiles.com)  
oder telefonisch + 49 621 845 08 260.

 **QUINTILES®**  
*Navigating the new health*