

Preisbewertung von Arzneimitteln bei Markteintritt – Anforderungen und Maßstäbe

GERD GLAESKE

Prof. Dr. Gerd Glaeske ist Co-Leiter der Abteilung Gesundheit, Pflege & Alterssicherung im SOCIUM Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik der Universität Bremen

Die Zulassung eines Arzneimittels ist in Deutschland wie in den meisten industrialisierten Ländern Voraussetzung für dessen Marktzutritt. Im Zulassungsprozess werden Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und pharmazeutische Qualität anhand von Zulassungsstudien, vorgelegt durch pharmazeutische Unternehmer, von verschiedenen Behörden auf Mängel in den Studien oder eine ungünstigen Risiko-Nutzen-Relation überprüft. Die Prüfungsergebnisse sind nicht grundsätzlich auf die reale Versorgung zu übertragen. Auswahl und Zusammensetzung der eingeschlossenen Patienten entsprechen z.B. nur bedingt den Patientenpopulationen der ambulanten oder stationären Versorgung. Daraus ergeben sich Konsequenzen für die Bewertung der therapeutischen Wirksamkeit und des patientenorientierten Nutzens sowie Implikationen für die Bewertung des Preises nach Markteintritt durch den AMNOG-Prozess direkt nach der Zulassung.

1. Einleitung

Die Zulassung eines Arzneimittels ist in Deutschland wie in den meisten industrialisierten Ländern Voraussetzung für dessen Marktzutritt. Im Zulassungsprozess werden Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und pharmazeutische Qualität in der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) beanspruchten Indikation auf der Basis der vorgelegten klinischen Studien überprüft, und es wird daraufhin von der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) oder dem deutschen Pendant, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), entschieden, ob dem Zu-

lassungsbegehren des pU stattgegeben werden kann oder ihm aufgrund von Mängeln in den Studien oder wegen einer ungünstigen Risiko-Nutzen-Relation widersprochen werden muss. Die Zulassungsstudien sind allerdings mit gewissen Problemen verbunden, ihre Ergebnisse sind nicht grundsätzlich auf die reale Versorgung zu übertragen, weil die Auswahl und Zusammensetzung der Patientinnen und Patienten nur bedingt der Patientenpopulation in der späteren ambulanten oder stationären Versorgung entspricht. Dies hat aber nicht nur Konsequenzen für die Bewertung der therapeutischen Wirksamkeit und des patientenorientierten Nutzens, sondern auch Implikationen für

die Bewertung des Preises unmittelbar beim Markteintritt unmittelbar nach der Zulassung. Vor diesem Problem steht auch nach wie vor der Prozess des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG), der in der Preisbewertung beim Markteintritt die Gleichung: „Money for value, value for money“ bisher noch immer nicht überzeugend umsetzen konnte. Der verhandelte Erstattungsbetrag ist keineswegs der gelungene Versuch, einen rational nachvollziehbaren Preis für ein neues Arzneimittel zu vereinbaren – wie auch, wenn die Zulassungsstudien zu wenig Kriterien für die Anforderungen und Maßstäbe der Festlegung eines begründbaren Preises bieten. Diese Zusammenhänge sollten im folgenden Beitrag dargestellt werden.

2. Steigende Arzneimittelausgaben trotz gesetzlicher Interventionen

Schon immer hat sich der Einsatz von Pharmaka in der medizinischen Versorgung im Spannungsfeld der Problemfelder Qualität und Kosten bewegt. Über-, Unter- und Fehlversorgung liegen bei der Anwendung von Arzneimitteln neben der „richtigen“ Therapie nah beieinander. Insbesondere der ambulante Versorgungssektor steht seit Jahren unter dem Druck, die Pharmakotherapie zu rationalisieren und in diesem Kontext auch Medikamentenkosten einzusparen, zumal von wissenschaftlicher und politischer Seite sowie den Ausgabenträgern in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) noch erhebliche Rationalisierungsreserven beim Arzneimitteleinsatz vermutet werden. Daneben gibt es jedoch auch Versorgungslücken, die durch die Implementierung von Leitlinien reduziert werden sollen. Der Versuch, die seit Jahren kontinuierlich steigenden Arzneimittelausgaben zu bremsen, mündete bekanntermaßen in einer Flut von Gesetzen und Regulierungen. Allein mit den drei großen Gesundheitsreformen der letzten Jahre, dem GKV-Modernisierungsgesetz (GMG) von 2003, dem Arzneimittelversorgungs-Wirtschaftlichkeitsgesetz (AVWG) von 2006 und dem GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (GKV-WSG) von 2007 wurde das Regulierungssystem um sieben neue Instrumente erweitert: Substitutionspflicht

für die Apotheken (aut-idem-Regelung), Bonus-Malus-Regelung für Ärzte, Zweitmeinungsverfahren bei besonderen Arzneimitteln, die Rabattvereinbarungen, Verbot von Naturalrabatten der Hersteller sowie Festbeträge und Kosten-Nutzen-Bewertung bei Arzneimittelinnovationen. Es muss jedoch hinterfragt werden, ob die Ansätze immer zielführend waren bzw. sind oder ob stattdessen nicht veränderte Lösungen in einem neuorganisierten Versorgungssystem implementiert werden müssten. Das jahrelang bestehende Privileg der pU, für neu angebotene und patentgeschützte Arzneimittel, unabhängig vom Innovationsgrad, den Preis selbst festlegen zu können, war und ist nach wie vor sicherlich einer der wichtigsten Einflussfaktoren für den kontinuierlichen Ausgabenanstieg in der Arzneimittelversorgung. Nach wie vor ist dieser als Innovationsförderung gedachte Anreiz durch den hohen Anteil von teuren Vor-AMNOG-Arzneimitteln („Bestandsmarkt“) wirksam. Vor allem mit den rein ökonomisch motivierten „Innovationen“ wird kein anderes Ziel verfolgt, als in einem lukrativen Indikationsbereich für allenfalls gleichwirksame Mittel gegenüber bereits verfügbaren Alternativen höhere Preise zu verlangen und den Profit zu steigern – minimaler Zusatznutzen bei maximalem Gewinn durch sogenannte me-too-Präparate

Der Versuch, die seit Jahren kontinuierlich steigenden Arzneimittelausgaben zu bremsen, mündete in einer Flut von Gesetzen und Regulierungen.

oder Scheininnovationen. Die GKV als wichtigster Zahler in der Arzneimittelversorgung hat diese Belastung einer mangelnden Preisregulierung über Jahre und Jahrzehnte aushalten und finanzieren müssen, da bis auf wenige Ausnahmen alle neuzugelassenen Arzneimittel nach ihrem Markteintritt durch die Vertragsärzte ordnungsfähig sind. Der Herstellerabgabepreis bestimmt so den Erstattungsbetrag – Großhandels- und Apothekenaufschläge sowie die Mehrwertsteuer folgen schließlich prozentual dem vom Hersteller festgesetzten Preis.

Dieses Privileg zu brechen war ein wesentliches Ziel des AMNOG, indem die Frühbewertung des Innovationsgrades („Zusatznutzen“) an Preisverhandlungen gebunden wurde. Die Idee war zwar richtig, die Umsetzung konnte allerdings auf Grund der gewählten Verfahrensweise nur bedingt gelingen. Dazu im Folgenden mehr.

3. Auswirkungen der hohen Preise von Biopharmazeutika im deutschen Gesundheitssystem

Der Arzneimittelmarkt hat sich in den letzten Jahren deutlich verändert: Für viele ökonomisch erfolgreiche, chemisch-synthetisierte Arzneimittel ist der Patentschutz abgelaufen, der Generikamarkt wird durch immer neue kostengünstige Nachahmerprodukte erweitert und deckt in der Zwischenzeit knapp 76% des Verordnungsvolumens in der GKV. Unterstützt wird dies auch durch Rabattverträge der pharmazeutischen Unternehmen mit einzelnen Krankenkassen. Solche Rabattverträge können seit dem Jahre 2003 nach §130a Abs. 8 SGB V abgeschlossen werden. Die verpflichtenden Regelungen des GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (GKV-WSG) zur Abgabe der Mittel aus dem Rabattvertrag führten nach ihrer Einführung zum 1. April 2007 zu einer spürbaren Ausgabendämpfung. Damit wurde ein wesentliches Ziel dieses Rabattvertragssystems erreicht, die Kostensteigerung im Arzneimittelsektor zu dämpfen. Ende 2014 gab es bereits mehr als 18.600 kassenspezifische Rabattverträge, die vorschreiben, welcher Versicherte welches Präparat von welchem Hersteller erhalten kann. Die Einsparungen aus den Rabattverträgen im Jahre 2014 betragen 3,2 Mrd. Euro, beteiligt waren daran 131 Krankenkassen, die 15.700 rabattierten Arzneimittel stammten von 136 pharmazeutischen Unternehmen. 31% der Rabattarzneimittel konnten von den Patienten zahlungsfrei oder -ermäßigt in Anspruch genommen werden. Insgesamt wurden in diesem Zusammenhang 348 Mio. Packungen Generika im Jahre 2014 abgegeben (ABDA 2015).

Gleichzeitig – und aus Sicht der pharmazeutischen Unternehmen geradezu kompensatorisch – wächst aber der Anteil meist hochpreisiger gentechnisch hergestellter Biopharmazeutika ständig an (z.B. Analoginsuline bei Diabetes,

Monoklonale Antikörper und TNF-alpha-Antagonisten bei rheumatoider Arthritis, Multipler Sklerose oder onkologischen Erkrankungen). Im Jahre 2014 waren bereits 226 dieser Arzneimittel zugelassen (2005 waren es 155) (vfa bio 2015). 604 dieser Biopharmazeutika befinden sich in der Pipeline der klinischen Forschung. Der Umsatz der Hersteller lag im Jahre 2014 bei 7,5 Mrd. Euro (2005 waren es noch 2,6 Mrd. Euro), der Marktanteil am gesamten deutschen Pharmamarkt liegt in der Zwischenzeit bei 22% (2005 noch bei 12%). Auffällig sind die Marktanteile in drei Indikationsbereichen: Im Bereich Stoffwechsel (z.B. Diabetes) lag der Anteil der Biopharmazeutika im Jahre 2014 bei 38% (2005 bei 23%), im Bereich Onkologie bei 38% (2005 bei 21%) und im Bereich Immunologie bei 73% (2005 bei 19%). Der Umsatz der Branche wuchs innerhalb eines Jahres gar um sieben Prozent, wie der nun in Berlin vorgestellte Branchenreport „Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2015“ des Verbands der forschenden Pharma-Unternehmen zeigt (vfa bio 2015). Vor allem die erweiterten Behandlungsmöglichkeiten, insbesondere für Patienten mit Autoimmun- und Krebserkrankungen, führen offenbar zur diesem Umsatzwachstum. All diese Mittel haben eines gemeinsam – sie sind extrem teuer. Immer häufiger kritisieren insbesondere Onkologen

„die Preisentwicklung und damit die Erschwinglichkeit onkologischer Wirkstoffe – teilweise mit Jahrestherapiekosten von 50.000 bis mehr als 100.000 Euro pro Patienten.“ (Ludwig/Schildmann, 2016, 21). Insgesamt verursachen die etwa 4% aller Verordnungen mit solchen biopharmazeutischen Produkten rund 40% aller Arzneimittelausgaben in der GKV (Glaeske/Schick Tanz 2015). Auch in diesem Bereich gilt die Aussage über die me-too-Strategie der pU wie im Zusammenhang mit den chemisch synthetisierten Arzneimittelwirkstoffen. Es werden lukrative und ähnliche Wirkstoffe zu hohen Preisen angeboten, notwendige und wirkliche therapeutische Innovationen geraten über solchen vor allem ökonomisch orientierten Forschungs- und Angebotsstrategien oftmals in den Hintergrund.

Unter diesen Aspekten kann die Ausgabenentwicklung in der GKV nicht erstaunen. Die ausgabendämpfende Wirkung von Generika, Rabattverträgen, Herstellerrabatten auf patentgeschützte Arzneimittel (ab Sommer 2010 16%, ab April 2014 7%) oder auch das AMNOG mit der Verhandlung von Erstattungsbeträgen ab 2011 haben bisher nicht ausgereicht, den Ausgabenanstieg zu kontrollieren. Die hohen Preise von Biopharmazeutika und anderer neuer Spezialpräparate zur Behandlung von Hepatitis C, Rheumatoider Arthritis, Multipler Sklerose, Psoriasis

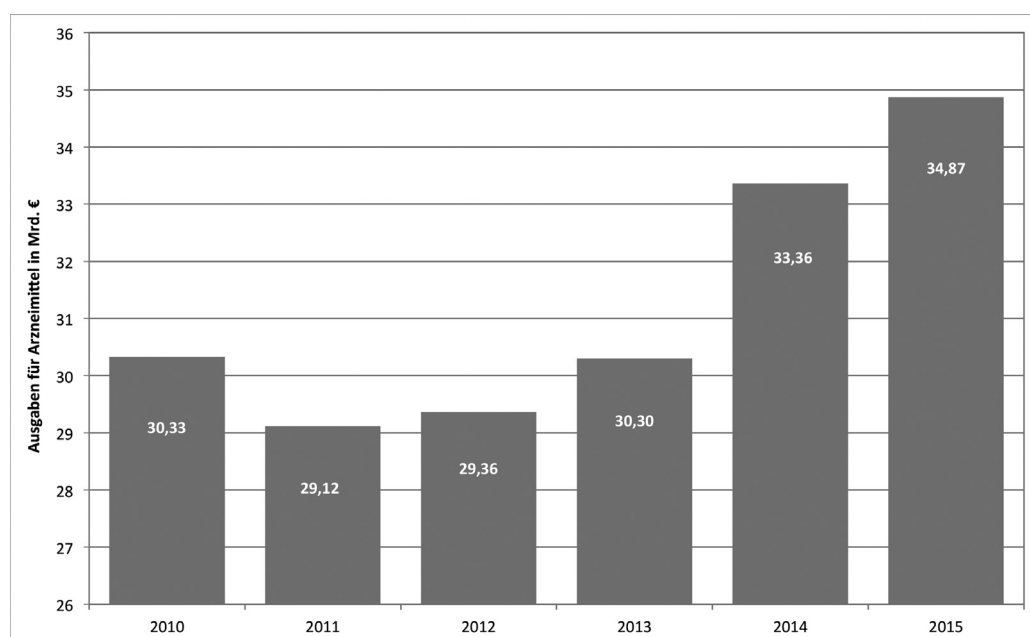
oder neue orale Antikoagulanzen (z.B. Xarelto) haben die Kostendämpfungsstrategien konterkariert. Die Abbildung 1 zeigt den Ausgabenanstieg über die vergangenen Jahre bis zum Jahr 2015 (GKV-Spitzenverband 2016).

Die Industrieumsatzstatistiken für das Jahr 2015 bieten einen weiteren Hinweis dafür, dass die Biopharmazeutika den Arzneimittelmarkt ökonomisch dominieren: Produkte wie Humira®, Enbrel®, Glivec®, Lantus®, Rebi® oder Lucentis® gehören seit vielen Jahren in die Gruppe der „Blockbuster“, also der Arzneimittel mit auffällig hohen Umsätzen (siehe Tabelle 1).

4. Anforderungen des AMG und des SGB V sind unterschiedlich

Es gibt mit Blick auf die Ausgabensteigerungen ein oft gehörtes, aber grundsätzliches Missverständnis im Zusammenhang mit der *therapeutischen* Bewertung von Arzneimitteln. Vielfach wird nämlich die Differenzierung des Wertes neuer Arzneimittel nach ihrem Innovations- oder Nutzengrad schon deshalb nicht verstanden, weil doch alle Arzneimittel nach dem Arzneimittelgesetz von 1978 zugelassen sind. Erst bei näherer Betrachtung zeigt sich, dass der für die Zulassung geforderte Nachweis der Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und pharmazeutischen Qualität mitnichten auch eine Differenzierung nach dem Innovationsgrad ermöglicht. Zwischen wirklicher therapeutischer Innovation als therapeutischem Fortschritt, technologischer Innovation als technologischem (Anwendungs-)Fortschritt und „ökonomischer“ Innovation (vor allem profitorientierter „Fortschritt“ pharmazeutischer Unternehmer mit teuren und zumeist unnötigen me-too-Präparaten) muss unterschieden werden. Insofern ist die Zulassung zwar eine notwendige, aber keine ausreichende Bedingung für eine effiziente Arzneitherapie, da erst die therapeutische Nutzenbewertung die Bestimmung des Stellenwertes von Arzneimitteln ermöglicht – und zwar im

Abbildung 1: Ausgaben für Arzneimittel (Apotheken, Versandhandel und Sonstige)



Quelle: Amtliche Statistik, KJ 1 und KV 45, nach GKV-Spitzenverband 2016)

Tabelle 1: Industrieumsätze der führenden Arzneimittel in Deutschland im Jahr 2015 (ohne Tumorarzneimittel in Zubereitungen) (ohne MwSt.)

Rang	Produkt	Wirkstoff	Indikation	Umsatz in Mio. €	+/- % gg. 2014
1	Harvoni®	Ledipasvir + Sofosbuvir	Hepatitis C	682,4	>999
2	Humira®	Adalimumab	z.B. Rheuma	677,3	-12,8
3	Xarelto®	Rivaroxaban	Gerinnungshemmer	403,7	+1,0
4	Enbrel®	Etanercept	z.B. Rheuma	334,7	+3,3
5	Tecfidera®	Fumarsäureester	MS	261,2	-8,0
6	Sovaldi®	Sofosbuvir	Hepatitis C	237,0	-54,8
7	Glivec®	Imatinib	Krebs	234,9	-18,7
8	Zytiga®	Abirateron	Prostatakrebs	211,7	-27,1
9	Gilenya®	Fingolimod	MS	210,9	-8,3
10	Copaxone®	Glatiramer	MS	208,8	-21,3
11	Spiriva®	Tiotropium	COPD	207,8	-14,8
12	Lantus®	Analog-Insulin	Diabetes	207,4	-12,7
13	Rebif®	Interferon β -1a	MS	206,4	-26,1
14	Lucentis®	Ranibizumab	Makuladegeneration	201,8	-21,5
15	Revlimid®	Lenalidomid	Myelom	190,6	-7,0
16	Eliquis®	Apixaban	Gerinnungshemmer	172,1	+120,8
17	Symbicort®	β -2-Agonist + Corticoid	Asthma/COPD	168,4	-17,7
18	Clexane®	Enoxaparin	„Blutverdünnung“	167,4	-11,1
19	Xtandi®	Enzalutamid	Prostatakrebs	160,4	+90,6
20	Truvada®	Tenovir + Emtricitabin	HIV/AIDS	157,2	-15,4
	Gesamt 2015		Industrieumsatz	30.449	-13,0
	Packungen 2015		Verkaufte Packungen	1,54 Mrd.	+1,9

Quelle: IMS 2016

Vergleich mit allen anderen in Frage kommenden Therapieoptionen, nicht nur mit den medikamentösen. Mit der rein-therapeutischen Nutzenbewertung lässt sich daher die Frage nach der Wirtschaftlichkeit keineswegs ausreichend beantworten. Dies ist erst mit einer gesundheitsökonomischen Evaluation möglich, die nicht nur die absoluten Arzneimittelpreise vergleichend betrachtet, sondern auch die gesamten Ressourcenverbräuche der Therapiealternativen und die Summe der lebenslangen Krankheitskosten berücksichtigt (Greß et al. 2005).

Bereits im GEK-Arzneimittelreport 2008 (Glaeske et al. 2008, 27) wurde gefordert, dass „[...] jedes Arzneimittel, das im Rahmen der GKV verordnet werden darf, eine Kosten-Nutzen-Bewertung durchlaufen (sollte)“. Die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §139 a SGB V wurde zwar dem im Jahre 2004 gegründeten Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) übertragen. Dieser patientenorientierte Nutzen wurde im 5. Sozialgesetzbuch (SGB V) im Zusammenhang mit der Einführung des AMNOG konkretisiert. Im § 35b heißt es hierzu: „Beim

Patienten-Nutzen sollen insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität [...] berücksichtigt werden.“ Der Leiter des IQWiG, Jürgen Windeler, definierte den Nutzen übrigens als medizinisch positiven Kausaleffekt einer Maßnahme (Windeler 2007).

Erst mit dem GKV-WSG im April 2007 wurde das IQWiG dann auch beauftragt, die Kosten medikamentöser Therapien im Verhältnis zu dem zuvor ermittelten Nutzen zu bewerten.

Die Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses soll in diesem Zusammenhang insbesondere dabei helfen, einen „Höchstbetrag“ zu finden, der den Nutzen eines Arzneimittels angemessen vergütet. Die Art und Weise der Kosten-Nutzen-Bewertung war allerdings von Beginn an Gegenstand erheblicher Kontroversen: Das IQWiG verfolgte nämlich nicht den von einigen Gesundheitsökonomien befürworteten objektiv utilitaristischen Ansatz, in dem z.B. Quality Adjusted Life Years (QALYs), wie in

Großbritannien üblich, als eine Entscheidungsgröße eingeführt werden, sondern favorisierte als Methode die „Analyse der Effizienzgrenze“, wobei jede Arzneimitteltherapie bei einer Krankheit für sich unter Berücksichtigung sonstiger in Frage kommenden Medikamente bewertet werden soll (Dintsios et al. 2009). Die einschränkende und in diesem Zusammenhang eher wenig sinnvolle Hypothek der rein Arzneimittelwirkstoff bezogenen Preisvergleiche aus der Festbetragsregelung ist in diesem Konstrukt unschwer zu erkennen.

5. Beispiel onkologische Versorgung und AMNOG

Die erkennbare Dominanz neuer teurer Arzneimittel aus dem Bereich der onkologischen Versorgung soll in diesem Beitrag als Beispiel für ein erweitertes Preisbewertungskonzept herangezogen werden, das den derzeitigen AMNOG-Prozess dringend ergänzen sollte. Denn die schon über Jahre zu beobachtende Kostenexplosion in der medikamentösen Therapie onkologischer Erkrankungen ist unübersehbar und erfordert, insbesondere mit Blick

auf die Relation von Kosten und nachgewiesenem Patientennutzen dringenden Handlungsbedarf. Wie bereits angedeutet, bleibt der patientenorientierte Nutzen vieler neuer Arzneimittel-Therapien unmittelbar nach ihrer Zulassung meist unklar. Dies ist im Bereich der Krebsbehandlungen besonders dramatisch, weil sich die pharmazeutischen Unternehmer zunehmend in lukrativen Therapiegebieten mit unverändert großem Bedarf an echten Innovationen positionieren, und hierzu gehört ohne Frage die Onkologie. Der Trend, dass gerade in der Onkologie neue Wirkstoffe nach beschleunigten Zulassungsverfahren zugelassen werden (von der Europäischen Arzneimittel-Agentur im Rahmen der so genannten „conditional marketing authorisation“ und/oder des „accelerated assessment“), ist unverkennbar. Diese beschleunigten Zulassungsverfahren – vergleichbar mit der in den USA 2012 neu eingeführten, bisher überwiegend für onkologische Wirkstoffe vergebenen „breakthrough-therapydesignation“ – werden zu Recht zunehmend kritisiert [a-t 2015, Ludwig/Schildmann 2015, Hoekman et al. 2015, Eichler et al. 2015]. Diese Zulassungsverfahren verringern nämlich die Anforderungen an die Erkenntnisse zur Wirksamkeit und zu unerwünschten Wirkungen zum Zeitpunkt der Zulassung. Eine Entwicklung, die sich insbesondere zur Belastung der Patienten und zum Schaden einer patientenorientierten Versorgung auswirken könnte. Angesichts von Bezeichnungen wie „Durchbruchinnovation“ werden bei Patienten sowie Ärzten stattdessen Erwartungen an einen großen therapeutischen Fortschritt geweckt – leider meist zu Unrecht, denn die Auswirkungen der Produktivitäts- und Innovationskrise in der pharmazeutischen Industrie scheinen noch nicht überwunden zu sein (Glaeske et al. 2015).

Die von pharmazeutischen Unternehmen häufig genannten Gründe für die vergleichsweise hohen Kosten neuer onkologischer Arzneimittel, wie z.B. Ausgaben für Forschung und Entwicklung, können nur bedingt als nachvollziehbar akzeptiert werden. Viele der neuen Wirkstoffe stammen nämlich nicht mehr aus der eigenen Entwicklung, sondern wurden von „fremden“ bio-pharmazeutischen Unternehmen wie Genzyme oder Genentech hergestellt: Biopharmazeuti-

sche oder sonstige spezielle Innovationen (z.B. Hepatitis-C-Mittel) werden nur noch bedingt selber erforscht, sie werden vielmehr eingekauft – und wenn es sich zu lohnen scheint, das bio-pharmazeutische Unternehmen gleich dazu. Solche Strategien einer „new pharmaceutical research“ (in Abgrenzung zur „old pharmaceutical research“ mit firmeneigenem Forschungsprozess) verdeutlichen eindrucksvoll, dass die aktuelle Preisgestaltung schon lange nicht mehr kostenabhängig oder rational erfolgt, sondern in erster Linie die Zahlungsbereitschaft am Markt widerspiegelt. Hohe Preise für onkologische Arzneimittel werden schon deshalb vielfach unkommentiert akzeptiert, weil für Patienten mit Krebserkrankungen, deren Auftreten üblicherweise als schicksalhaft eingestuft wird, alle Möglichkeiten vorhandener Behandlungsoptionen genutzt werden sollen. Die möglichen Chancen auf die Verlängerung der Überlebenszeit oder auf einen „Zeitgewinn“

Der Trend, dass gerade in der Onkologie neue Wirkstoffe nach beschleunigten Zulassungsverfahren zugelassen werden, ist unverkennbar.

bis zur weiteren Verschlechterung des Krankheitszustandes lassen die Kostenaspekte soweit in den Hintergrund treten, dass Diskussionen darüber eher selten sind, ja sogar aus humanitären Aspekten vermieden werden. Diese Überlegungen sind umso wichtiger, weil der Anteil der Krebserkrankungen mit dem demografischen Wandel ansteigen wird und damit ebenso die Behandlungshäufigkeiten. Aus den Bevölkerungsprognosen und unter Berücksichtigung von alters- und geschlechtsspezifischen Erkrankungswahrscheinlichkeiten lässt sich nach Angaben des Fritz Beske Instituts in Kiel prognostizieren, dass die Anzahl der Krebsneuerkrankungen im Jahr 2050 im Vergleich zu 2007 von 461.000 um 27% auf dann 588.000 ansteigen wird, das „Geschäftsfeld“ onkologische Arzneimittel wird also weiter wachsen (Fritz Beske Institut 2008). Die Aufregung über die zugegebenermaßen hohen Preise von Hepatitis-Mitteln („Skandal: Die 800 Dollar Pille“) mutete in diesem Zusam-

menhang merkwürdig an, da deutlich teurere Krebsarzneimittel schon längst vermarktet und klaglos bezahlt wurden.

6. Mangelnde Patientenorientierung in Zulassungsstudien

Zahlreiche industrieunabhängige Analysen haben verdeutlicht, dass die Datenlage bzw. die beste verfügbare Evidenz zum Zeitpunkt der Zulassung für neue Wirkstoffe in der Onkologie häufig unbefriedigend ist. Die vor Zulassung durchgeführten klinischen Studien der Phase-II bzw. -III, in denen die Wirksamkeit unter definierten Bedingungen geprüft wird (efficacy), sind für den Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit neuer Arzneimittel unter Alltagsbedingungen (effectiveness) eher wenig aussagekräftig. Die Gründe hierfür sind oft im Design klinischer Studien zu finden: Als Vergleich zum geprüften Arzneimittel wird nicht die gegenwärtige Standardbehandlung herangezogen, zudem berücksichtigen die Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten die spätere Patientenpopulation zu wenig (z.B. im Hinblick auf deren behandlungsbedürftige Komorbidität, auf Alter und Geschlecht der Patienten oder auf altersbedingt eingeschränkte Leber und Nierenfunktion). Die gewählten Zielparameter sind außerdem nur selten patientenrelevant (z.B. fehlende Messung der Lebensqualität oder Symptomkontrolle), mit Untersuchungszeiträumen, die nur auf wenige Wochen oder Monate begrenzt sind (Glaeske et al. 2010, Ludwig 2009). Kritisiert wird auch, dass klinische Studien häufig nach Zwischenanalysen vorzeitig abgebrochen werden. Daraus resultiert oft eine Überschätzung der Wirksamkeit mit einer gleichzeitigen Unterschätzung der unerwünschten Wirkungen (Apolone et al. 2008). Dies führt folglich zu einer positiven Darstellung in Abstracts oder auf Kongressen, während die endgültigen, weniger eindeutig positiven Publikationen oft erst sehr viel später erscheinen (im Median nach 22 Monaten) (Apolone et al. 2008). Das Vorliegen von positiven Studienergebnissen ist aber besonders zum Zeitpunkt des Markteintritts für den pU wichtig, da eine positive Einschätzung des neuen Medikaments hohe Preise legitimiert und sich in dessen Verschreibungshäufigkeit widerspiegelt. In vielen Studien werden zudem Surrogatparameter, wie

Ansprechraten oder die Zeit bis zum Progress der Erkrankung, als Endpunkte gesetzt. Zulassungen auf dieser Ebene bieten aber keine ausreichend sicheren Aussagen zur Verbesserung der Prognose, zum Spektrum der unerwünschten Wirkungen oder zur Lebensqualität von Patienten (Apolone et al. 2005). Viele Studien lassen auch eine Bestimmung des Zusatznutzens (also des Grades der Gesundheitsverbesserung im Vergleich zur bisher besten Therapie) schon aus diesen Gründen nicht zu, vielfach werden Ansprechraten dargestellt, aber eher selten das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt (Bertele et al. 2007). Die schon weiter oben erwähnte beschleunigte Zulassung gehört in einem Indikationsgebiet wie der Onkologie inzwischen schon fast zu den typischen Entscheidungen, um Patienten möglichst rasch eine weitere, als besser deklarierte Therapie anbieten zu können. Dieses Procedere kann aber durchaus Nachteile für eine am Patientennutzen orientierte Therapieentscheidung haben. Dies gilt vor allem mit Blick auf die Erkenntnisse zu den unerwünschten Wirkungen – die bis zur beschleunigten Zulassung und damit bis zum Markteintritt behandelten Patientenpopulationen sind z.B. zu klein, um seltene, aber gravierende unerwünschte Wirkungen erkennen zu können. Eine vor einigen Jahren veröffentlichte Studie hat errechnet, dass die Anwendung von Biologicals innerhalb von 10 Jahren nach ihrer Marktzulassung mit einer Wahrscheinlichkeit von 29% eine regulatorische Reaktion wie z.B. eine Einengung der Indikation oder eine Ergänzung der unerwünschten Wirkungen durch die Zulassungsbehörden auslöst (Giezen et al. 2008). Auf die sehr teuren biotechnologisch produzierten Arzneimittel, eben auch viele im onkologischen Bereich, entfällt die größte Anzahl von Risikoberichten an die US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA, obwohl die Mittel nur einen kleinen Anteil der verschriebenen Arzneimittel ausmachen (Moore et al. 2007). Eine Übersicht über die vom 1. Januar 2009 bis zum 31. Dezember 2013 in den USA zugelassenen onkologischen Arzneimittel zeigte zudem keinen Zusammenhang zwischen dem in Zulassungsstudien belegten Nutzen und dem vom pU geforderten Preis (nach Ludwig/Schildmann 2016).

Zum Zeitpunkt der Zulassung und des Markteintritts gibt es also zahlreiche

offene Fragen, deren Beantwortung als Maßstab für eine ernst gemeinte patientenorientierte Arzneimittel-Versorgung und für eine Preisbewertung wichtig wären. Dabei geht es

- um den richtigen Zeitpunkt des Beginns einer Therapie,
- um die geeignete Dosierung,
- um die Abfolge der Therapiebestandteile in First- bzw. Second-Line,
- um die Berücksichtigung von Lebensqualität und Symptomkontrolle sowie
- um gesundheitsökonomische Aspekte.

Diese Fragen müssen daher in Studien *nach* der Zulassung, also in versorgungsnahen Studien und im Vergleich zu den bisher bevorzugten Therapieoptionen beantwortet werden. Um die Verlässlichkeit solcher Studien zu gewährleisten, müssen klare Vorgaben zur Auswahl der Studienteilnehmer und klare Anforderungen an die Qualifikation der Behandler befolgt sowie Strukturen definiert werden, in denen die Behandlung stattfindet (z.B. ambulante onkologische Schwerpunktpraxen mit einem adäquaten Dokumentations- und Evaluationssystem). Die in den USA forcierte Strategie zur Ermittlung des patientenorientierten Zusatznutzens im Rahmen von „Comparative Effectiveness Research“ (CER), die für zwei Jahre mit 1,1 Mrd. Dollar gefördert wurde, folgt diesen Überlegungen (U.S. Department of Health and Human Services 2009).

CER-Studien sollen Klarheit in zweierlei Richtung schaffen: Wird das untersuchte Arzneimittel auf der Basis von Zulassungsstudien überschätzt oder aber bzgl. seines Zusatznutzens unterschätzt, weil dieser noch nicht in vollem Umfang nachgewiesen werden konnte (vgl. Aidelburger/Wasem 2008). Diese Überlegungen haben letztlich einen direkten Zusammenhang zur Frühbewertung, wie sie seit dem Inkrafttreten des AMNOG in Deutschland durchgeführt wird. Das IQWiG muss eine Empfehlung zur Bewertung des neuen Arzneimittels abgeben, der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) entscheidet über das Ausmaß von Nutzen und Zusatznutzen des neuen Arzneimittels. Bei vielen onkologischen Mitteln wird dies nicht mit ausreichender und „belastbarer“ Sicherheit möglich sein, eine Spätbewertung nach der Zeit der „Unsicherheit“, also z.B. nach etwa 3 Jahren, erscheint daher unverzichtbar. Die frühe

Bewertung ist aber derzeit die Basis der Preisverhandlungen des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (GKV-SV) mit dem jeweiligen pU – die Rationalität dieses Vorgehens zu diesem Zeitpunkt steht unter Berücksichtigung der dargestellten Einschränkungen der Aussagekraft von Zulassungsstudien daher durchaus in Frage, eine adäquate Preisbewertung kann zu diesem Zeitpunkt im AMNOG-Prozess noch nicht auf der Basis begründbarer Anforderungen und Maßstäbe umgesetzt werden, entsprechende belastbare Daten liegen zu diesem frühen Zeitpunkt schlicht und ergreifend noch nicht vor.

7. Versorgungsforschung und Value-based pricing als Instrumente der Markteinführung

Die bei der Zulassung oftmals fehlende Evidenz zum Nutzen bzw. zum Zusatznutzen kann auf der Basis von adäquaten Studien der Versorgungsforschung zumindest teilweise erbracht werden und könnte zudem Daten für eine erweiterte Preisbewertung anbieten. Auf diese Weise würde sie Allokationsentscheidungen unterstützen können. Das Konzept von Value-based-pricing wäre geeignet, frühzeitig Anforderungen an Studien zu stellen, die nach der Zulassung und im Rahmen der AMNOG-Frühbewertung im Umfeld der realen medizinischen Versorgung mit all den möglicherweise störenden Variablen durchgeführt werden müssen, um im Rahmen der GKV-Versorgung für die Patienten angewendet zu werden. Das sind z.B. unterschiedliche Qualifikationen der Behandler, Zugangsprobleme zu empfehlenswerten Behandlungsinstitutionen, finanzielle Restriktionen, Implementierungsprobleme neuer Verfahren, Patientenpräferenzen und Angemessenheitsüberlegungen, Verträglichkeits- und Applikationsaspekte u.v.a.m. Dabei setzt sich der zu messende Nutzen aus unterschiedlichen Indikatoren zusammen:

Es geht um (Huber/Doyle 2010, Faden/Chalkidou 2011)

- die Beschreibung des Mittels: Molekül und Wirkweise,
- die Beschreibung der Wirkungen: Wirksamkeit, Sicherheit, Risiko-Nutzen-Analyse (akut, chronisch, Langzeitperspektive, immer auch im Vergleich zu anderen Interventionen),

- die Beschreibung des Wertes und des Nutzens – warum das Mittel wichtig ist: Kosten-Effektivität, auch unter dem Aspekt des Einflusses auf die Behandlung, Aspekte der Krankheitsbelastung, Lebensqualität der Patienten, Patientenzufriedenheit, Zweckmäßigkeit der Anwendung, Verbraucherefreundlichkeit, die sich auch in der Adhärenz äußert, Betrachtung des Gesamtnutzens im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen und um
- Überlegungen bezüglich des bisher nicht befriedigten Bedarfs und andere soziale Vorteile der Behandlung (z.B. geringere Zuzahlungen oder Eigenbeteiligungen der Patienten).

Es wird trotz AMNOG höchste Zeit, neue Wege bei der Preisbewertung zu finden und zu gehen.

Erkennbar ist an diesen Nutzen-Indikatoren der starke Bezug auf die Patienten, die sich einer Behandlung mit einem bestimmten Mittel unterziehen müssen. Patient reported outcomes (PRO), also vom Patienten selber berichtete Erfahrungen, Erfolge oder auch Misserfolge sowie unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der jeweiligen Behandlung, stehen im Mittelpunkt der Bewertung. Auch dieser Blick zeigt, wie wenig geeignet Zulassungsstudien für die gesamtgesellschaftliche ökonomische Bewertung eines Arzneimittels erscheinen, bei denen doch letztlich das Ziel im Mittelpunkt steht, die Zulassung zu erreichen, nicht aber einen gesicherten Nutzen für die Patienten anzubieten. Daher werden Zulassungsstudien zumeist dadurch gekennzeichnet sein, dass der Wirksamkeitsnachweis für das Mittel, nicht aber der Nutznachweis für den Patienten im Vordergrund steht. Letzterer sollte aber die Basis für eine adäquate Preisfindung sein.

Das AMNOG und die damit verbundene Preisbewertung muss sich diese Patientenorientierung zu Eigen machen. Dass in diesem Zusammenhang auch der gesellschaftliche Blick, die direkten und indirekten Kosten sowie die lebenslangen Krankheitskosten einbezogen werden müssen, versteht sich von selber. Bei der Preisbewertung von Hepatitis-

C-Präparaten wären neben den Behandlungskosten z.B. auch die vermiedenen Lebertransplantationskosten oder die Ausgaben für die Frühberentung oder die bisherigen häufigen Therapieversuche zu berücksichtigen. Das IQWiG hat im Jahre 2014 in einem Übersichtsbeitrag (Gerber/Windeler 2014) darauf hingewiesen, dass in vielen Ländern ökonomische sowie Budget-Analysen obligatorisch sind, dass die Verwendung von Hochpreisarzneimitteln auf vorher autorisierte Einrichtungen limitiert ist und dass die reale „Versorgungswelt“ die durchgeführten gesundheitsökonomischen Evaluationen beeinflusst. Es sollte aus diesem Grund überlegt werden, eine engmaschige begleitende Versorgungsforschung zu fördern. In Deutschland, so das Fazit, lägen derartige ökonomische Evaluationen noch im Dornröschenschlaf. Es werde daher höchste Zeit, auch hier die lebenslangen Krankheitskosten zu ermitteln und in die Evaluation einzubeziehen (Gerber/Windeler 2014).

Das Value-based pricing, dessen Prozeduralisierung und „Umsetzung“ in einen Preis aufgrund vergleichender Analyseergebnisse nicht trivial sein dürfte, würde aber letztlich für alle Beteiligten, insbesondere aber für die GKV und die Versicherten, Vorteile mit sich bringen:

- Ein am Nutzen orientierter Preis, der tatsächlich den Nutzen einer Therapie honoriert, (was z.B. Mengen-orientierte Preiskonzepte nicht berücksichtigen) eröffnet den pU die Möglichkeit, die Nutzenaspekte ihres Produkts auch im Vergleich mit anderen Präparaten in der Vordergrund zu stellen. Kassen könnten von diesem System profitieren, weil sie Höchstpreise auch nur für Arzneimitteltherapien mit nachgewiesenem hohem Nutzen finanzieren müssten – gegenüber der heutigen Situation, in der häufig maximale Preise einem minimalen Zusatznutzen gegenüber stehen. Dieses Konzept könnte für die Kassen durch ein Preis-Volumen-Abkommen ergänzt werden: Je häufiger ein Arzneimittel verordnet wird, desto deutlicher müsste der Preis gesenkt werden.
- Patienten würden besser informiert in den Behandlungsprozess einbezogen, um die wichtige Rolle des Ko-Produ-

zenten ihrer Gesundheit im Rahmen einer adhärennten Partizipation besser ausfüllen zu können. Zudem wären ihre Präferenzen in diesem Konzept berücksichtigt. Ohne ihre Mithilfe und Überzeugung wird sich die Effektivität der Therapie nicht einstellen. Value-based pricing beruht somit auch auf dem Konzept der Förderung von Kommunikation und Kooperation mit den Patienten.

Insgesamt wäre es unter diesen Bedingungen auch nicht schädlich, wie bisher die Verordnungsfähigkeit von Hochpreisarzneimitteln vom 1. Tag nach der Zulassung sicherzustellen. Diese wäre allerdings an Auflagen gebunden:

- Die systematische und kontrollierte Einführung des neuen Mittels (sofern es Mehrnutzen verspricht) im Rahmen klarer methodischer Rahmenbedingungen einer Versorgungsforschung nach § 35 b SGBV, die durch ein Institut begleitet wird, z.B. durch das IQWiG, und die möglichst alle Aspekte der genannten Value-based pricing-Indikatoren berücksichtigen.
- Die Anwendung der Mittel auf der Basis eines festgelegten Preises von Beginn an, in die für die jeweilige Indikation ausgewiesenen Therapiezentren, in spezialisierten Einrichtungen und auf Verordnung von besonders qualifizierten Ärzten.
- Die Evaluation der Therapieergebnisse nach zwei bis drei Jahren mit Konsequenzen bezüglich der Nutzenbewertung und der „Übersetzung“ in einen möglichst transparenten und nachvollziehbaren Preis.
- Anschließende Preisverhandlungen auf der Basis der Ergebnisse mit Festlegung eines Höchstbetrages. Dies könnte auch zu Rückzahlungen führen, wenn der bisherige Preis unter dem Aspekt der Ergebnisse überhöht erscheint.
- Gründung und Einbeziehung eines Clearing Houses „Hochpreisige Arzneimittel“, angesiedelt beim G-BA.

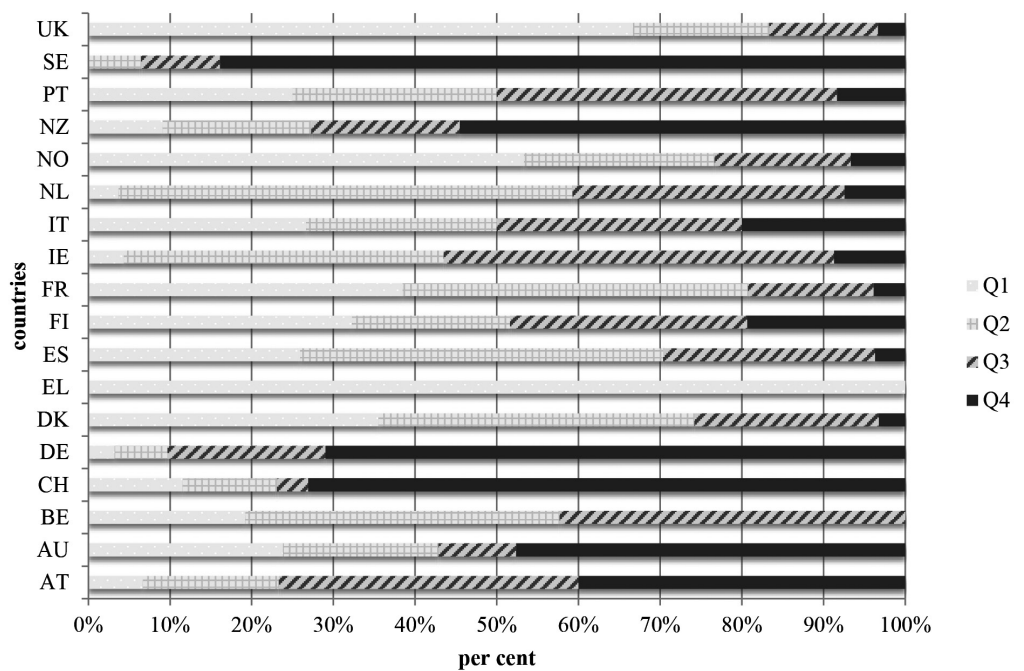
Das AMNOG-Verfahren zeigt im Übrigen, dass nicht nur die Kosten für die neuen Arzneimittel ein Problem darstellen, sondern auch das Kriterium „therapeutischer Wert“ zu wünschen übrig lässt. Von 134 geprüften Mitteln bekamen 60 keinen Mehrwert attestiert.

Allerdings gab es Unterschiede je nach Indikationsbereich: Arzneimittel für die Anwendung im Bereich Neurologie bzw. Stoffwechsel bekamen vergleichsweise schlechte Bewertungen. Hier erhielten nur drei von neun bzw. 16 von 29 Wirkstoffen einen Mehrwert zuerkannt. Bei den Mitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauferkrankungen waren es sieben von acht, bei Infektionen 12 von 14, bei den onkologischen Erkrankungen 36 von 40 (Van den Heuvel 2016).

In diesem Zusammenhang sollten auch andere „Unstimmigkeiten“ am derzeitigen AMNOG-Verfahren abgestellt werden.

- Solange kein neues Preisbewertungsverfahren wie z.B. das Value-based pricing implementiert ist, muss der verhandelte Erstattungspreis auch auf das erste Vermarktungsjahr rückwirkend angewendet werden. Leider wird eine wirkliche Kosten-Nutzen-Bewertung nur im Rahmen des Schlichtungsverfahrens angewendet, die bisherige Verhandlung des Erstattungsbetrags bleibt daher unbefriedigend („Basarpreise“). Deshalb ist es umso wichtiger, nicht durch die Freistellung der Anwendung des Erstattungsbetrages im ersten Jahr die zum Teil schwer nachvollziehbaren Preisvorstellungen der pharmazeutischen Unternehmen zu tolerieren.
- Wenn es zu niedrigen Erstattungspreisen kommt, sollten die Gründe publiziert werden. Es sollte auf diese Weise transparent gemacht werden, dass Opt-Out-Entscheidungen von pharmazeutischen Unternehmern allein ökonomisch motiviert sind.
- Orphan Drugs müssen ebenfalls obligatorisch den AMNOG-Prozess durchlaufen. Patienten haben ein Recht darauf, dass auch diese Arzneimittel bezüglich ihres Nutzens und möglichen Schadens bewertet werden.

Abbildung 2: Häufigkeit von Herstellerabgabepreisen pro Packung in Quartilen, 2013



How to read this figure: In Austria, for the 30 medicines for which price data are available, prices rank in Q1 in 6.7% of the 30 medicines with price data available, they rank in Q2 in 16.7%, in Q3 in 36.7% and in Q4 in 40.0%. Q1 = first quartile (<=25%), Q2 = second quartile (25% – <=50%), Q3 = third quartile (50% – <=75%), Q4 = fourth quartile (75% – <=100%)

AT = Austria, AU = Australia, BE = Belgium, CH = Switzerland, DE = Germany, DK = Denmark, EL = Greece, ES = Spain, FI = Finland, FR = France, IE = Ireland, IT = Italy, NL = the Netherlands, NO = Norway, NZ = New Zealand, PT = Portugal, SE = Sweden, UK = United Kingdom
 n = 31 in DE, DK, FI, SE; n = 30 in AT, IT, NO, UK; n = 27 in ES, NL; n = 26 in BE, CH, FR; n = 24 in EL; n = 23 in IE; n = 21 in AU; n = 12 in PT; n = 11 in NZ

Quelle: Vogler et al. 2015

Außerdem ist eine Bewertung schon deshalb notwendig, um die Strategie des Slicings von Indikationen zu unterbinden. Auf diese Weise werden Patientengruppen aus größeren Indikationsbereichen „herausdefiniert“ (zu erreichen sind per definitionem Patientengruppen von maximal 5 pro 10.000 Einwohner in Deutschland), um das Orphan-Drug-Verfahren im AMNOG-Prozess zu nutzen, bei dem ohne Prüfung ein Zusatznutzen angenommen wird. Diese als Förderung der Orphan-Drug-Forschung gedachte Erleichterung wird allerdings oft missbraucht.

Der AMNOG-Prozess wurde von Beginn an als lernendes System verstanden, dies sollte denn auch in der notwendigen und auch von vielen geforderten Weiterentwicklung erkennbar sein. Dies sind ohne Frage wichtigere Konzepte als die fragwürdigen Vorschläge, die Verordnungsfähigkeit am Grad des Zusatznut-

zens zu orientieren. Keinen Zusatznutzen attestiert zu bekommen heißt schließlich nicht, dass das Mittel keinen Nutzen aufweist. Es ist vielleicht das zweite in einer vergleichbaren Angebotsreihe und kann daher nach den AMNOG-Kriterien keinen Zusatznutzen attestiert bekommen. Es kann aber sehr wohl unter Preisspekten die wirtschaftlichere Alternative sein, wenn es gegenüber Erstanbieter preisgünstiger angeboten wird – und einen solchen Preiswettbewerb sollte das AMNOG wirklich nicht unterbinden!

8. Ausblick

All diese Überlegungen zeigen, dass es sinnvoll ist, den unmittelbaren Markteintritt von Arzneimitteln durch adäquate Preisbewertungsinstrumente zu begleiten, nachträgliche (Kostendämpfungs-) Maßnahmen im Markt haben sich zu meist in den vergangenen Jahren als wenig erfolgreich erwiesen oder sie sind mit Begleitumständen verbunden, die nicht

immer positiv bewertet werden können (z.B. der häufige Wechsel von Arzneimitteln im Rahmen von Rabattverträgen insbesondere bei älteren Patienten). Daher sollte alle Kraft darauf verwendet werden, proaktive Konzepte zu entwickeln und umzusetzen – die Verbindung von Value-based pricing und begleitender Versorgungsforschung könnte eine Maßnahme sein, um ein wirksames Preisbewertungsverfahren im Rahmen des AMNOG, verbunden mit einer Spätbe-

wertung insbesondere bei hochpreisigen, aber im Nutzen schwer einschätzbaren Arzneimitteln wie z.B. Onkologika oder anderen Biopharmazeutika, zu implementieren.

Dass in Deutschland solche Konzepte dringend erforderlich sind, hat eine kürzlich publizierte Studie von Vogler et al. (2015) gezeigt, in der die Industrieabgabepreise für Onkologika in unterschiedlichen europäischen Ländern verglichen wurden. Auch wenn hier Rabattverhand-

lungen nicht einbezogen wurden, so zeigt sich doch, dass in unserem Gesundheitssystem noch immer „Spitzenpreise“ verlangt werden. Ähnlich wie in der Schweiz (CH) und Schweden (SE) liegt der höchste Anteil der Preise im 4. Quartil (siehe Abbildung 2).

Es wird daher, trotz AMNOG, höchste Zeit, neue Wege bei der Preisbewertung zu finden und gehen. Arzneimittelpreise dürfen auf Dauer keine systemsprengende Wirkung entfalten. ■

Literatur

- ABDA [Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände] (2015):** Die Apotheke. Zahlen, Daten, Fakten 2015. Berlin. http://www.abda.de/fileadmin/assets/ZDF/ZDF_2015/ABDA_ZDF_2015_Brosch.pdf (Stand 29.3.2016), (Zugegriffen: 1.4.2016).
- Aidelsburger, P/Wasem, J (2008):** Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien. Eine methodische Herausforderung. http://file.dggoe.de/jahrestagung_2009/Kosten-Nutzen-Bewertung_von_onkologischen_Therapien.pdf. (Zugegriffen: 1.4.2016).
- Apolone, G et al. (2005):** Ten years of marketing approvals of anticancer drugs in Europe: regulatory policy and guidance documents need to find a balance between different pressures, *British Journal of Cancer*, Vol. 93: 504-509.
- Apolone, G et al. (2008):** "A new anti-cancer drug in the market: Good news for investors or for patients?", *European Journal of Cancer*, Vol. 44: 1789-1788.
- a-t [arznei-telegramm] (2015):** EMA plant "Adaptive Zulassungen" ... Deregulierung im Sinne der Pharmaindustrie mit erhöhten Risiken für Patienten. a-t 46: 119-121.
- Bausch, J (2007):** Teure Tyrosinkinasehemmer mit systemsprengender Wirkung, *Arzneiverordnung in der Praxis*, Bd. 34, Heft 4: 94-96.
- Bertele, V/Banzi, R/Capasso, F et al (2007):** Haematological anti-cancer drugs in Europe: any added value at the time of approval? *Eur J Clin Pharmacol* 613: 713-719.
- Bruns, J (2008):** Ärztliche Therapiefreiheit in der Onkologie, quo vadis? *Forum* 2: 10-12.
- Dintsios, CM/Koch, K/Sawicki, PT (2009):** Bewertung von Kosten-Nutzen-Verhältnissen: Ein Vorschlag, die Kontroverse und ihre Hintergründe. *Monitor Versorgungsforschung* 2(1):32-37.
- Eichler, HG/Baird, LG/Barker, R et al (2015):** From adaptive licensing to adaptive pathways: Delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients. *Clin Pharmacol Therap* 97: 234-246.
- Faden, RR/Chalkidou, K (2011):** Determining the Value of Medication – The Evolving British Experience. *N Engl J Med* 364 (14): 1289-1291.
- Fritz Beske Institut für Gesundheits-System-Forschung (2008):** Das Gesundheitswesen auf eine älter werdende Bevölkerung einstellen. Pressemitteilung zur Pressekonferenz des IGSF am 25. August 2009 in Berlin – Langfassung –. http://www.aok-bv.de/imperia/md/aokbv/politik/reformaktuell/114_pm_lang-mps.pdf. (Zugegriffen: 5.1.2016).
- Gerber-Grote, A/Windeler, J (2014):** Welchen Beitrag leisten Kosten-Nutzen-Bewertungen bei Entscheidungen im Gesundheitswesen: Erfahrungen aus 7 ausgewählten Ländern. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 108 (7): 355-357.
- Giezen, TJ/Mantel-Teeuwisse, AK/Straus, SMJ et al (2008):** Safety-related regulatory actions for biologics approved in the United States and the European Union. *JAMA* 300: 1887-1896.
- GKV-Spitzenverband (2016):** Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung. März 2016. Berlin. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2015_q4/GKV_Kennzahlen_Booklet_Q4-2015_300dpi_2016-03-10.pdf (Stand 29.3.2016).
- Glaeske, G/Ludwig, WD/Thürmann, P (Hrsg.) (2015):** Innovationsreport 2015. socium, Bremen.
- Glaeske, G/Rehrmann, M/Höfken, K/Ludwig, WD/Schrapp, M/Weißbach, L/Wille, E (2010):** Gutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit: Sicherstellung einer effizienten Arzneimittelversorgung in der Onkologie. http://www.bmg.bund.de/fileadmin/redaktion/pdf_publicationen/Gutachten_Sicherstellung_einer_effizienten_Arzneimittelversorgung_in_der_Onkologie.pdf (Zugegriffen: 5.1.2016).
- Glaeske, G/Schickanz, C (2015):** BARMER GEK Arzneimittelreport 2015. Siegburg. Asgard-Verlag.
- Glaeske, G/Schickanz, C/Janhsen, K (2008):** GEK-Arzneimittelreport 2008. St. Augustin: Asgard-Verlag.
- Greß, S/Niebuhr, D/Wasem, J (2005):** Marktzugang und Preisbildung auf Arzneimittelmärkten im internationalen Vergleich. Diskussionsbeitrag Nr. 142, Fachbereich Wirtschaftswissenschaften der Universität Duisburg-Essen, Campus Essen.
- Hoekman, J/Boon, WPC/Bouvy, JC et al (2015):** Use of the conditional marketing authorization pathway for oncology medicines in Europe. *Clin Pharmacol Therap* 98: 534-541.
- Huber, B/Doyle, J (2010)** *Oncology Development and Value-based Medicine. Quintiles* 2010.
- IMS (2016)** *Der pharmazeutische Markt in Deutschland – DPM 2015*. Frankfurt.
- Ludwig, WD/Schildmann J (2016):** Kostenexplosion in der medikamentösen Therapie. *Ersatzkasse Magazin* 96 (1/2): 20-22.
- Ludwig, WD/Schildmann, J (2015):** Kostenexplosion in der medikamentösen Therapie onkologischer Erkrankungen. *Onkologie* 21: 708-716.
- Ludwig, WD (2009):** Kostenzuwächse bei neuen Wirkstoffen am Beispiel der Onkologie: Welche Ergebnisse benötigen wir zu patientenrelevanten Endpunkten aus klinischen Studien?, in: *Gesundheitsökonomie Report* 1. Jg., Heft 1. Zum Symposium zur Kosten-Nutzen-Bewertung (KNB): 37-42.
- Moore, TJ/ Cohen, MR/ Furberg, CD (2007):** Serious adverse drugs events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med* 167: 1752-1759.
- U.S. Department of Health and Human Services (2009):** HHS Names Federal Coordinating Council for Comparative Effectiveness Research. News Release, March 19, 2009. <https://wayback.archive-it.org/3926/20131018161719/http://www.hhs.gov/news/press/2009pres/03/20090319a.html>. (Zugegriffen: 5.1.2016).
- Van den Heuvel, M (2016):** Arzneimittelpreise: Das AMNOG-Dilemma. *DocCheck* 1. März 2016.
- vfa bio/Boston Consulting Group (Hrsg.) (2015):** *Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2005 – 2015 – 2015: Bedeutung für Patienten, Gesellschaft und Standort*. Berlin.
- Vogler, S/Vitry, A/Zaheer-Du-Din, B (2015):** Cancer Drugs in 16 European countries, Australia, and New Zealand: a cross-country price comparison study. *Lancet Oncol* [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00449-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00449-0). Supplementary Appendix: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204515004490#ecompl0>. (Zugegriffen: 1.4.2016).
- Windeler, J (2007):** Was ist Nutzen? 8. Jahrestagung des DNEbM 2007, Berlin. <http://www.ebm-netzwerk.de/netzwerkarbeit/jahrestagungen/pdf/windeler.pdf> (Zugegriffen: 5.1.2016).