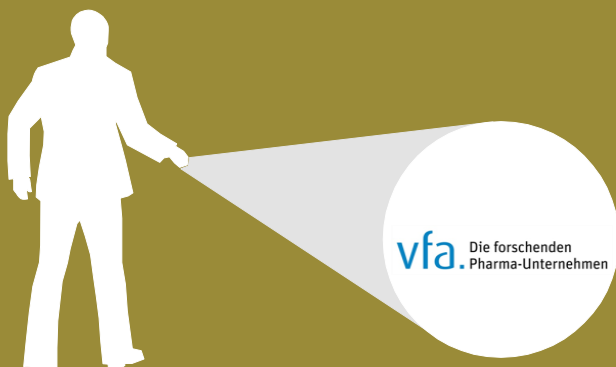


Studie

für den
Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

Mai 2013



schönermark
kielhorn
collegien

■ ■ herescon gmbh
health economic research & consulting

„Kostenevaluation von Arzneimitteln: internationale Standards der Gesundheitsökonomie und derzeitige deutsche Praxis“

SKC berät führende Unternehmen, Verbände und Organisationen im deutschen und internationalen Gesundheitswesen. Wissenschaftliche Expertise und praktische Lösungskompetenz kennzeichnen unseren Arbeitsstil. Der Ursprung unserer Strategieberatung liegt in zwei Bereichen: 2004 gründeten wir uns aus der Arbeitsgruppe Medizinmanagement des Instituts für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover. Erfahrungen in der Top-Managementberatung sammelten wir durch unsere langjährige Tätigkeit für die Boston Consulting Group. Die Fragestellungen, mit denen wir uns beschäftigen, decken das gesamte Spektrum strategischer Themen in der Gesundheitswirtschaft ab.

Herescon ist ein wissenschaftliches Auftragsforschungs- und Beratungsinstitut im Bereich des Gesundheitswesens. Es ist u. a. spezialisiert auf Nutzenbewertungen von Arzneimitteln, Preisbildung und Erstattung, Sekundär- und Primärdatenanalyse, Versorgungsforschung, gesundheitsökonomische Evaluationen sowie wissenschaftliche Kommunikation von Studienergebnissen (Publikationen, Workshops, Präsentationen). Für Herescon arbeiten Experten mit einer jahrzehntelangen Erfahrung auf dem Gebiet der Gesundheitsökonomie und -politik. Sie werden unterstützt durch ein hochqualifiziertes Team von Ökonomen, Apothekern, Medizinern und methodisch versierten Datenexperten.

Kostenevaluation von Arzneimitteln: internationale Standards der Gesundheitsökonomie und derzeitige deutsche Praxis

Die Studie wurde erstellt von:

Univ.-Prof. Dr. med. M. Schönermark
Sarah Franz, M. Sc.
SKC Beratungsgesellschaft mbH
Pelikanplatz 21
30177 Hannover
Fon: 0511/ 6468 14 – 0
Fax: 0511/ 6468 14 – 18
schoenermark@skc-beratung.de

In Kooperation mit:

Univ.-Prof. Dr. J.-M. Graf von der Schulenburg
Dr. Anne Prenzler
Herescon GmbH
Königsworther Str. 2
30167 Hannover
Fon: 0511/ 897 093 –10
Fax: 0511/ 511 897 038 – 48
info@herescon.com

Die vorliegende Studie wurde im Auftrag des
Verbandes Forschender
Arzneimittelhersteller (vfa) von der
SKC Beratungsgesellschaft mbH in
Kooperation mit der
Herescon GmbH erstellt.

© Copyright 2013, SKC Beratungsgesellschaft mbH, Herescon GmbH

Alle Rechte vorbehalten.

Der Inhalt dieses Dokuments unterliegt dem Urheberrecht. Veränderungen, Kürzungen, Erweiterungen und Ergänzungen bedürfen der vorherigen schriftlichen Einwilligung durch die SKC Beratungsgesellschaft mbH (im Folgenden „SKC“) und Herescon GmbH, Hannover.

Jede Vervielfältigung ist nur zum persönlichen Gebrauch gestattet und nur unter der Bedingung, dass dieser Urheberrechtsvermerk beim Vervielfältigen auf dem Dokument selbst erhalten bleibt.

Jede Veröffentlichung oder jede Übersetzung bedarf der vorherigen schriftlichen Einwilligung durch SKC und Herescon.

Inhaltsverzeichnis

1. Executive Summary.....	1
2. Problembeschreibung	3
2.1. Der demographische Wandel und der medizintechnische Fortschritt erfordern einen sorgsam Umgang mit knappen Ressourcen	3
2.2. Status Quo – die Kostenevaluation im Rahmen der frühen Nutzenbewertung	5
2.3. Cost-offsets in der Patientenversorgung am Beispiel des Chronischen Nierenversagens	9
2.4. „Internationale Standards der Gesundheitsökonomie“ – Wie sollten die Kosten von Arzneimitteln evaluiert werden?	13
2.5. „Internationale Standards der Gesundheitsökonomie“ – Internationale Experten beschreiben die systematische Kostenevaluation im Ausland.....	18
3. Gesundheitsökonomische Bewertung der Cost-offsets anhand von drei Beispielen	25
3.1. Rheumatoide Arthritis: Einsparung hoher direkter und indirekter Folgekosten durch innovative Arzneimittel.....	25
3.2. HIV-Infektion: Klinische Erfolge und gesamtgesellschaftliche Kostenbetrachtungen	36
3.3. Epilepsie: Konsequenzen der Kostenkalkulation in der Nutzenbewertung für den Zugang zu Arzneimittelinnovationen	47
3.4. Zusammenfassung der Beispiele	56
4. Auf dem Weg zu einer fundierten Kostenevaluation	61
5. Fazit.....	64
6. Literaturverzeichnis.....	67

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Kalkulation der GKV-Kosten gemäß der Verfahrensordnung des G-BA enthält nur Arzneimittelkosten und Applikationskosten.	8
Abbildung 2: Die Abbildung zeigt Kosten und Cost-offsets von Dialyse- und Nierentransplantationspatienten.	12
Abbildung 3: Gemäß internationaler Standards sind Cost-offsets in der Budget-Impact-Analyse enthalten.	15
Abbildung 4: Cost-offsets in Budget-Impact-Analysen werden in Europa berücksichtigt (Ergebnisse der Expertenbefragung).	23
Abbildung 5: Der Zeithorizont für Budget-Impact-Analysen in Europa beträgt zwischen 3 und 5 Jahren (Ergebnisse der Expertenbefragung).	24
Abbildung 6: Die Therapie der rheumatoiden Arthritis verfolgt das Ziel, den progredienten Verlauf der Erkrankung aufzuhalten.	28
Abbildung 7: Das Behandlungsspektrum bei rheumatoider Arthritis ist durch die Verfügbarkeit von Biologika größer geworden.	29
Abbildung 8: Die Krankheitsprogression spiegelt sich insbesondere in den stark steigenden indirekten Kosten wider.	30
Abbildung 9: Der Einsatz der Biologika zur Drittlinientherapie führt zu einem deutlichen Anstieg der Jahrestherapiekosten.	31
Abbildung 10: Die veränderten Versorgungsansätze nach Einführung der Biologika zeigen sich in deutlichen Veränderungen der Kostenpositionen.	32
Abbildung 11: Immer weniger RA-Patienten weisen Krankhausaufenthalte auf. Auch die durchschnittliche Verweildauer ist rückläufig.	33
Abbildung 12: Die AU-Tage je Fall sind bei RA-Patienten etwas stärker rückläufig als über alle Indikationen.	34
Abbildung 13: Der Anteil der Erwerbsfähigen mit gesicherter RA-Diagnose nimmt zu.	35
Abbildung 14: In Deutschland lebten Ende 2010 ca. 70.000 Menschen mit HIV/AIDS.	38

Abbildung 15: Ohne Behandlung verläuft eine HIV-Infektion binnen 10 bis 14 Jahren tödlich.....	39
Abbildung 16: Ende 2011 standen 25 Medikamente unterschiedlicher Wirkstoffklassen für die Behandlung der HIV-Infektion zur Verfügung.	40
Abbildung 17: Studien zeigen, dass die Krankheitsprogression mit steigenden Kosten verbunden ist.....	41
Abbildung 18: Die Anzahl der HIV-bedingten Krankenhausfälle ist stark rückläufig, wobei die durchschnittliche Verweildauer relativ konstant ist.....	42
Abbildung 19: Seit 1997 haben sich die jährlichen direkten Kosten pro Fall erheblich reduziert.	43
Abbildung 20: Insgesamt haben sich die HIV-bedingten Fehlzeiten seit 2002 stark reduziert.	44
Abbildung 21: Die Rentenzugänge aufgrund von HIV-Infektionen haben sich seit Mitte der 1990er Jahre erheblich reduziert.....	45
Abbildung 22: Die HIV-Epidemie und der Erfolg der Therapie stellen eine erhebliche Belastung für das Gesundheitssystem dar	47
Abbildung 23: Die Anfallstypen lassen sich verschiedenen Klassen zuordnen, nach denen die Therapie ausgerichtet wird.	49
Abbildung 24: Die medikamentöse Therapie der Epilepsie zielt auf das Blockieren der Anfälle ab.....	52
Abbildung 25: Die Gesamtkosten steigen mit zunehmender Anfallshäufigkeit deutlich.	53
Abbildung 26: Bei der therapierefraktären Epilepsie entstehen erhebliche Kosten.....	54
Abbildung 27: Bei leicht sinkenden AU-Fällen pro Jahr sind die krankheitsbedingten Fehltage rückläufig.....	55
Abbildung 28: In allen drei Indikationen konnten Cost-offsets in verschiedenen Bereichen aufgezeigt werden.....	60

1. Executive Summary

Nicht erst seit Beginn der Finanz- und Schuldenkrise im Jahr 2008 liegt ein besonders hohes Augenmerk auf der Entwicklung der Gesundheitskosten in den OECD-Staaten. Soziodemographische Entwicklungen, die die Alterung der Gesellschaft einschließen, aber auch eine stetige Zunahme der Behandlungsmöglichkeiten werden gemeinhin als allgemeine Treiber der Kostendynamik angeführt. Kontinuierlich steigende Personal- und Energiekosten verstärken diesen in allen Ländern festzustellenden Trend und befeuern Diskussionen über die erreichbaren Belastbarkeitsgrenzen der meist umlagefinanzierten Systeme. Aus diesem Grunde sind die Entscheidungen über die richtige Verteilung (Allokation) der in den meisten Fällen knapper werdenden Finanzmittel Kern jeglicher gesundheitspolitischer Willensbildung und Gestaltung. Insbesondere die Arzneimittelkosten sind durch eine anhaltende Innovationsdichte der Industrie, die relativ freie Preisgestaltung für neuartige Präparate, die Patentschutz genießen, und durch eine Morbiditätslastbedingte Nachfragedynamik stärker angestiegen als die Kosten in anderen Sektoren. Dadurch wurden sie in den letzten Jahren zum Gegenstand gesetzgeberischer Initiativen mit dem vorrangigen Ziel der Kostenbegrenzung und der Berücksichtigung echter medizinischer Fortschritte bei der Preisgestaltung.

So sieht das am 1. Januar 2011 in Kraft getretene Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) vor, dass pharmazeutische Unternehmer mit der Einführung von neuen Präparaten ein Nutzenbewertungsdossier beim Gemeinsamen Bundesausschuss, G-BA, einzureichen haben, auf dessen Basis dann über einen Zusatznutzen des neuen Medikaments entschieden wird. Diese Entscheidung ist die Grundlage für die dann folgenden Verhandlungen über einen Erstattungsbetrag des pharmazeutischen Unternehmens mit dem GKV-Spitzenverband. Im Dossier und in dem sich anschließenden Bewertungsverfahren gehen die Kosten der Arzneimitteltherapie als Jahrestherapiekosten ein und werden mit den entsprechenden Kosten der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) verglichen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie

stellt den wesentlichen Preisanker dar; ein höherer Zusatznutzen soll demnach auch einen höheren Preis gegenüber der ZVT rechtfertigen.

Der Gesetzgeber sieht vor, dass „internationale Standards der Gesundheitsökonomie“ als Basis für die jeweilige Evaluation des Arzneimittels berücksichtigt und angewandt werden. Vergleicht man den Ansatz anderer Länder, die ebenfalls Arzneimittellevaluationen durchführen, fällt auf, dass in Deutschland die sogenannten Cost-offsets (vermiedene Kosten in anderen Leistungsbereichen) systematisch unberücksichtigt bleiben, sondern das Verfahren ausschließlich Arzneimittelkosten sowie Applikationen und diese nur innerhalb eines Jahres betrachtet und miteinander vergleicht. Dies führt aber zu erheblichen Verzerrungen, da die Kosten des Gesamtsystems maßgeblich vernachlässigt werden und durch die Therapie erzielbare Einsparungen in anderen Sektoren außerhalb der Betrachtung bleiben. Führt beispielsweise das neu eingeführte Medikament zu einer Verlangsamung der zugrunde liegenden Erkrankung des behandelten Patienten oder zu einer Linderung der Beschwerden, die dem Patienten Krankenhausaufenthalte erspart oder Arbeitsunfähigkeit vermeidet oder gar eine Berentung als nicht mehr notwendig erscheinen lässt, so werden die durch die Therapie vermiedenen Kosten nicht bei der Betrachtung der Kosten des Arzneimittels gegengerechnet. Bei vielen chronischen Erkrankungen führt die heutige Therapie zu vermiedenen Kosten in der Zukunft (aufgrund beispielsweise der vermiedenen Krankenhausbehandlungen), weshalb der im geltenden Verfahren angewandte Zeitraum von nur einem Jahr unsachgemäß kurz erscheint.

Die vorliegende Studie befasst sich mit der Frage, welche methodischen Standards der Kostenevaluation von Arzneimitteln aus gesundheitsökonomischer Sicht adäquat wären, um eine korrekte Basis für die notwendigen Allokationsentscheidungen über knappe finanzielle Ressourcen zu schaffen. Weiterhin wird untersucht, welche methodischen Standards international angewendet werden, um in den jeweiligen Systemen diese Entscheidungen vorzubereiten und zu treffen. Anhand von drei Krankheitsbeispielen aus der täglichen klinischen Praxis - Rheumatoider Arthritis, HIV-Infektion und Epilepsie - wird auf der Basis von international veröffentlichten klinischen und gesundheitsökonomischen Studien erläutert, welche Kosteneffekte durch neue me-

dikamentöse Therapieverfahren im Arzneimittelsektor entstehen, welchen Effekt diese Therapien auf die anderen Kostenbereiche der gesetzlichen Krankenversicherung haben und welche weiteren Effekte in anderen sozialen Sektoren durch innovative Arzneimittel bewirkt werden. Es wird deutlich, dass der Vergleich ausschließlich der Arzneimittelkosten vor und nach Einführung von innovativen Medikamenten ohne Berücksichtigung der übrigen Effekte systematisch zu einer Verzerrung und damit möglicherweise zu einer Fehlentscheidung über die notwendige Finanzierung durch die Kostenträger führt.

Es existieren in Deutschland bereits Richtlinien seitens des G-BA, des mit ihm verbundenen Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) und der Aufsichtsbehörde über die Gesetzliche Krankenversicherung, des Bundesversicherungsamtes (BVA), die die Einbindung der gesamten Kosten, also auch der möglichen Einsparungen und Cost-offsets bei der Beurteilung von Investitionsentscheidungen fordern. Hier ist die Beurteilung von Arzneimitteln also explizit anders konstruiert als beispielsweise die Einschätzung neuartiger Versorgungsverfahren und -modelle.

Aufgrund der soziodemographischen Entwicklung, einer weiteren Zunahme chronischer Erkrankungen und der damit verbundenen stetigen Steigerung der Krankheitslast des Gesundheitssystems erscheint eine zügige Anpassung des deutschen Verfahrens zur Evaluation von Therapiekosten dringend geboten, da allein aus ökonomischen Gründen die durch innovative Therapien erzielbaren Kosteneffekte in anderen Sektoren von erheblicher Bedeutung für die Gesamtgestaltung der jeweiligen Versorgungskonzepte sind.

2. Problembeschreibung

2.1. Der demographische Wandel und der medizintechnische Fortschritt erfordern einen sorgsamen Umgang mit knappen Ressourcen

Der demographische Wandel und der medizintechnische Fortschritt stellen die sozialen Sicherungssysteme unserer Gesellschaft vor große Herausforderungen. Während im Jahr 2008 20% der Bevölkerung über 65 Jahre alt waren,

werden es im Jahr 2060 34% sein. Die Anzahl der über 80-Jährigen wird sich von 4 auf 9 Mio. erhöhen. Gleichzeitig steigt die Last für die arbeitende Bevölkerung: 100 Personen im Erwerbsalter werden 63-67 Personen über 65 Jahren gegenüber stehen (Statistisches Bundesamt 2009). Die Gesellschaft hat somit die Aufgabe, auf die **Veränderung der Alters- und damit Krankheitsstruktur** zu reagieren, den steigenden Versorgungsbedarf zu decken und die Erwerbsfähigkeit der Bevölkerung zu erhalten und zu fördern. Die Gesundheitsausgaben dürfen hierbei nicht missachtet werden. Schon heute betragen diese in Deutschland 293,801 Mrd. Euro pro Jahr. (Statistisches Bundesamt 2013). Auch wenn die genauen Auswirkungen des demographischen Wandels und des medizintechnischen Fortschritts auf die zukünftigen Gesundheitsausgaben nicht genau vorhersehbar sind, kann mit einem steigenden Bedarf an Gesundheitsleistungen gerechnet werden. In Anbetracht der knappen Ressourcen im Gesundheitswesen ist es daher geboten, sorgsam mit dem Einsatz von Gesundheitsleistungen umzugehen.

Allokationsentscheidungen über knappe finanzielle Ressourcen sollten wissenschaftlich fundiert sein.

Nutzen- und Kostenevaluationen sind richtige und wichtige Instrumente, um die knappen Ressourcen bestmöglich und effizient im Gesundheitswesen einsetzen zu können. Dabei sollten nicht nur einzelne Gesundheitsleistungen wie bestimmte medizintechnische Verfahren oder Arzneimittel evaluiert werden, sondern auch Strukturen und Prozesse in unserem Gesundheitssystem auf dem Prüfstand stehen und reformiert werden, um ihre Nachhaltigkeit und Effizienz zu sichern. Beispielsweise führt ein mangelhaftes Schnittstellenmanagement zwischen der ambulanten und der stationären Versorgung, welche im besonderen Maße ältere, chronisch und mehrfach erkrankte Patienten trifft, zu einer Verschwendung von Ressourcen. Auch die Budgettrennung und der fehlende Austausch zwischen den im Gesundheitswesen beteiligten Sozialversicherungssystemen – Gesetzliche Krankenversicherung, Rentenversicherung und Pflegeversicherung – ist aus Versorgungsaspekten und ökonomischen Gesichtspunkten nicht effizient.

Entscheidend ist, dass die Evaluationen von Gesundheitsleistungen und -strukturen sorgfältig, umfassend und **auf Basis von wissenschaftlichen Standards** durchgeführt werden. Nur so können sie als Basis für fundierte Entscheidungen im Gesundheitswesen dienen. Falls diese wissenschaftlichen

Standards nicht eingehalten werden und Evaluationen falsche oder unvollständige Informationen enthalten, können deren Ergebnisse zu **Fehlentscheidungen** im Gesundheitswesen führen.

Ziel dieser Studie ist, die Methoden zur Erstellung von Kostenevaluationen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland hinsichtlich der Einhaltung von wissenschaftlichen Standards zu untersuchen. Somit soll überprüft werden, ob die derzeitige deutsche Praxis geeignet ist, um den Herausforderungen des demographischen Wandels und medizinischen Fortschritts adäquat zu begegnen und als Basis für fundierte Entscheidungen im Gesundheitswesen zu dienen.

2.2. Status Quo – die Kostenevaluation im Rahmen der frühen Nutzenbewertung

Zum 1. Januar 2011 ist das **AMNOG** in Kraft getreten. Dieses fordert pharmazeutische Hersteller von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen auf, zum Zeitpunkt der Markteinführung in Deutschland ein Value Dossier beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), dem höchsten Gremium der Selbstverwaltung, einzureichen. Auf Basis dieses Nutzendossiers erfolgt eine **frühe Nutzenbewertung** des Arzneimittels. Neben neuen Arzneimitteln kann der G-BA auch für bereits zugelassene und im Verkehr befindliche Arzneimittel eine Nutzenbewertung verlangen.

Kern der Bewertung ist die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens des Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Beschluss des G-BA, welcher i.d.R. vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vorbereitet wird, dient als Grundlage für Erstattungsentscheidungen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und Privaten Krankenversicherung (PKV) – und damit der Frage, wie teuer die Medikation für die Krankenversicherung sein darf. Falls ein Zusatznutzen bescheinigt wird, findet im Folgenden eine Rabattverhandlung zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem pharmazeutischen Unternehmer

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung werden ebenfalls die „Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung“ kalkuliert.

statt – andernfalls wird das Arzneimittel in eine Festbetragsgruppe einsortiert bzw. maximal in Höhe der Vergleichstherapie erstattet.

Auch wenn bei der Erstellung und Bewertung des Value Dossiers medizinische Inhalte im Vordergrund stehen, sieht der Gesetzgeber gemäß **§35a des fünften Sozialgesetzbuches (SGB V)** vor, dass das Value Dossier auch Angaben zu den „Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung“ enthalten soll. Ziel des Gesetzgebers ist, die Kosten der Innovation für die gesetzliche Krankenversicherung abzuschätzen. Die Angaben können z.B. entscheidend für die spätere Preisverhandlung zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem pharmazeutischen Unternehmer sein. Allerdings konkretisiert der Gesetzgeber in dem Gesetztext nicht, *wie* diese „Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung“ zu errechnen sind. Hier verweist das Gesetz auf den G-BA. Dieser soll – auf Basis des Gesetzes und der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV), welche vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) erstellt wurde, – Einzelheiten zu der Kalkulation in seiner Verfahrensordnung regeln (BMG 2010). Ein wichtiger Hinweis ist jedoch noch im §35a SGB V vermerkt: **„internationale Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie“** sollen bei der Konkretisierung des Gesetzes und der Erstellung der Value Dossiers beachtet werden.

*Der Gesetzgeber hat
das „Wie“ der Kos-
tenevaluation nicht
explizit festgelegt.*

Da im Gesetz vermerkt ist, dass die Konkretisierung der Kalkulation der „Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung“ in der AM-NutzenV und in der Verfahrensordnung des G-BA erfolgt, werden diese beiden Dokumente im Folgenden näher analysiert.

Aus der **AM-NutzenV** ist insbesondere folgender Absatz für die Kalkulation der „Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung“ relevant:

§4 (8): „Der pharmazeutische Unternehmer hat die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung gemessen am Apothekenabgabepreis und die den Krankenkassen **tatsächlich entstehenden** Kosten anzugeben. Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie anzugeben. Maßgeblich sind die **direkten Kosten** der gesetzlichen Krankenversicherung über einen bestimmten Zeitraum. Bestehen bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinforma-

tion regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind die damit verbundenen Kostenunterschiede für die Feststellung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen.“

Die Anlage V der **Verfahrensordnung des G-BA** (Stand: 6.12.2012) konkretisiert wiederum die Am-NutzenV und gibt genauere Hinweise für die Kalkulation der „erwarteten Kosten für gesetzliche Krankenversicherung“ (G-BA 2012). Der Kalkulationsprozess, welcher gemäß der AM-NutzenV sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen ist, ist in Abbildung 2 dargestellt. Mit dem Begriff „Zielpopulation“ ist die Anzahl der Patienten gemeint, für die eine Behandlung mit dem Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet infrage kommt. Diese Größe wird multipliziert mit dem Arzneimittelverbrauch und dem Preis für das Arzneimittel. Die daraus resultierenden **GKV-Jahrestherapiekosten** sollen daraufhin für den erwarteten Versorgungsanteil in der GKV errechnet werden. Schließlich ist abzusehen, dass nicht alle Patienten, denen potentiell das neue Arzneimittel verabreicht werden könnte, mit der bestimmten Medikation behandelt werden.

Innerhalb des Kalkulationsprozesses kann zudem eine Differenzierung nach verschiedenen Patientengruppen vorgenommen werden, wenn beispielsweise unterschiedliche Behandlungsdauern oder Dosierungen vorgesehen sind.

Der G-BA konkretisiert in seiner Verfahrensordnung, wie die Kalkulation zu erfolgen hat: lediglich die Kosten der Therapie und Applikation für den Zeitraum von einem Jahr werden berücksichtigt.

Abbildung 1: Die Kalkulation der GKV-Kosten gemäß der Verfahrensordnung des G-BA enthält nur Arzneimittelkosten und Applikationskosten.

<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>	<u>Innovative Therapie</u>
Anzahl der GKV-Patienten der Zielpopulation, die ambulant behandelt werden	Anzahl der GKV-Patienten der Zielpopulation, die ambulant behandelt werden
✗ Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient pro Anwendungsgebiet und Ausprägung*	✗ Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient pro Anwendungsgebiet und Ausprägung*
✗ Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße	✗ Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße
== Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	== Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
✗ Versorgungsanteil	✗ erwarteter Versorgungsanteil
== Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro für den Versorgungsanteil	== Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro für den erwarteten Versorgungsanteil

*Ausprägung = Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße

Quelle: eigene Darstellung auf Basis von G-BA (2012).

Auffällig ist, dass gemäß den Angaben des G-BA bei der Kalkulation der „Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung“ (§35a SGB V) bzw. „erwartete Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung“ (Überschrift in der VerfO des G-BA) **lediglich die Kosten der Arzneimitteltherapie** widerspiegelt werden. Ressourcen, die durch die Einführung der neuen Therapie ggf. gespart werden, so genannte **Cost-offsets**, finden in den Ausführungen des G-BA **keine Berücksichtigung**. Cost-offsets werden realisiert, wenn eine neue Technologie (z. B. Medikament A) gegenüber den bestehenden Technologien (z. B. bisher einziges Medikament B) zu Kosteneinsparungen bei anderen Gesundheitsleistungen (etwa bei Krankenhausaufenthalten und Arztkontakten) führt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2009). Da die Kosten von stationären Aufenthalten oder die Zahlung von Krankengeld in Folge der Arbeitsunfähigkeit ebenfalls von der gesetzlichen

Echte Einsparungen durch innovative Medikamente, so genannte Cost-offsets, finden in den Ausführungen des G-BA keine Berücksichtigung.

Krankenversicherung getragen werden und das GKV-Budget belasten, ist der Nicht-Einbezug dieser Cost-offsets in die „Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung“ nicht nachvollziehbar.

Auch der **Zeithorizont**, den der G-BA wählt, scheint willkürlich gewählt und nicht der jeweils betrachteten Therapie angepasst zu sein. In dem Vorgehen des G-BA ist explizit von „Jahrestherapiekosten“ die Rede. Dies bedeutet, dass der Zeithorizont der Analyse **auf ein Jahr beschränkt** wird. Für alle Therapien, deren medizinische und ökonomische Wirkungen sich unter einem Jahr realisieren, ist diese Vorgehensweise verständlich. Viele Therapien haben jedoch **längerfristige Wirkungen**. Sie führen ggf. zu Folgekosten nach mehr als einem Jahr oder verändern erst mittelfristig die Versorgung und die Kostensituation in anderen Leitungsbereichen, z.B. im stationären Sektor. In diesen Fällen ist ebenfalls die strikte Beschränkung auf eine Ein-Jahres-Analyse zu hinterfragen.

Im Mittelpunkt dieser Studie steht die Frage, ob die vom G-BA vorgegebene methodische Vorgehensweise zur Kalkulation der „Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung“ im Rahmen der Value Dossiers **kompatibel** ist mit der **Intention des Gesetzes**, die Kosten der alternativen Therapien zu vergleichen. Insbesondere stellt sich auch die Frage, ob diese Vorgaben den „internationalen Standards (...) der Gesundheitsökonomie“, welche im Gesetz gefordert werden, entspricht.

Wird durch die vom G-BA festgelegte Methodik die Intention des Gesetzgebers relativiert?

2.3. Cost-offsets in der Patientenversorgung am Beispiel des Chronischen Nierenversagens

Der (Nicht-)Einbezug von Cost-offsets und die Beschränkung einer Analyse auf einen Ein-Jahres-Zeithorizont soll im Folgenden **anhand eines Beispiels** außerhalb des Arzneimittelsektors verdeutlicht werden: der Versorgung eines Patienten mit einem chronischen Nierenversagen, der so genannten Niereninsuffizienz. Das Beispiel ist besonders prägnant, da bei der Versorgung dieser Patienten verschiedene Leistungsbereiche von Relevanz sind und dadurch die intersektorale Verknüpfung deutlich wird.

Im Vorfeld einer Niereninsuffizienz nimmt die Funktion der Niere, welche insbesondere den Stoffwechselhaushalt im Körper regelt und giftige Stoffe ausscheidet, stetig ab. Im Falle einer Niereninsuffizienz gibt es dann im Wesentlichen zwei Behandlungsoptionen, um die Funktion einer Niere zu ersetzen: die Durchführung einer **Nierentransplantation** oder alternativ die Durchführung von mehrmals wöchentlichen Hämodialysen, im Folgenden vereinfachend als **Dialysen** bezeichnet, zur Blutreinigung. Im Folgenden sollen diese beiden Behandlungsoptionen bzgl. ihrer **Kosten und Cost-offsets** verglichen werden.

Dialyse versus Nierentransplantation: Cost-offsets sind maßgeblich für die richtige ökonomische Bewertung.

Bei einer Nierentransplantation gliedert sich die Behandlung in den eigentlichen operativen Eingriff und die primäre Nachsorge im Krankenhaus sowie die post-operative Nachsorge im ambulanten Setting. Bei einer Kostenevaluation muss zudem berücksichtigt werden, dass es zu Komplikationen nach der Operation kommen kann. Dazu gehören Wundheilungsstörungen, Blutarmut, Bluthochdruckstörungen sowie eine Infektion mit dem Zytomegalievirus (Howard et al. 2009, Jürgensen et al. 2010). Um einer Abstoßungsreaktion vorzubeugen, müssen die Patienten nach der Operation regelmäßig Medikamente einnehmen, so genannte Immunsuppressiva.

Die **Kosten der Nierentransplantation** inkl. Nachsorge belaufen sich auf ca. 57.500 Euro (Kleophas et al. 2007) plus den Kosten der Erhaltungstherapie inkl. Immunsuppressiva. Insgesamt kann im ersten Jahr mit Kosten von rund **65.000 Euro** gerechnet werden. In den darauffolgenden Jahren sind die Kosten von stabilen Patienten mit gut funktionierendem Transplant jedoch deutlich geringer. Diese betragen durchschnittlich 9.250 Euro – ein Großteil der Kosten wird durch bereits angesprochenen Immunsuppressiva verursacht. (Kleophas et al. 2007)

Trotz des Einsatzes von Immunsuppressiva kommt es jedoch gemäß den Auswertungen des AQUA-Instituts (AQUA 2012) innerhalb eines Jahres nach einer Nierentransplantation in 13,5% der Fälle zu einer behandlungsbedürftigen **Abstoßungsreaktion**, welche zu einem Organversagen führen kann. Weitere Quellen geben an, dass der Anteil der behandlungsbedürftigen Abstoßungsreaktionen in den ersten beiden Jahren nach der Transplantation bei

15-20 % liegen (Webster et al. 2006). Die Wahrscheinlichkeit eines Organversagens steigt im Laufe der Jahre: während im ersten Jahr nach der Nierentransplantation in 5,5% der Fälle ein Organverlust gemeldet wird, liegt der Anteil in den Jahren zwei und drei bei 8,0 bzw. 10,7% (AQUA 2012). Nach einem Organverlust erfolgt entweder eine erneute Transplantation oder die regelmäßige Durchführung von Dialysen, welche ebenfalls mit erheblichen Mehrkosten verbunden ist. Die Kosten für Abstoßungsreaktionen, Organversagen oder Organverluste sind nicht in den oben aufgeführten 65.000 Euro enthalten.

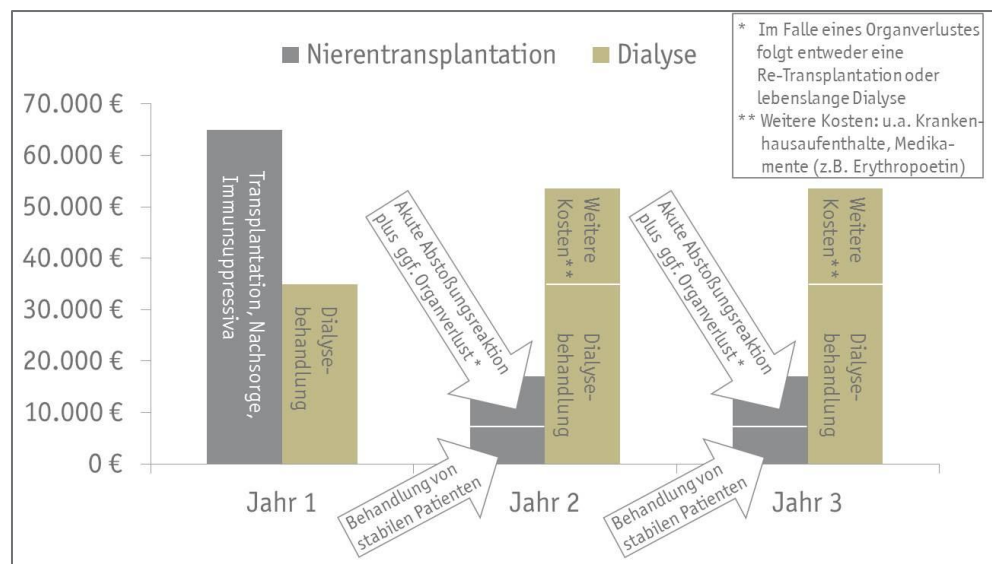
Eine **Dialyse** wird in der Regel dreimal in der Woche durchgeführt und findet entweder zu Hause oder in spezialisierten Zentren statt. Die jährlichen Kosten der Dialysebehandlung werden auf ca. **35.000 Euro** geschätzt (Kleophas et al. 2007). Jedoch sind durch die Dialysebehandlung verursachte Schäden wie Herzerkrankungen oder Gefäßverkalkungen bei diesen Patienten von großer Relevanz. Auch tritt bei vielen Dialysepatienten im Laufe der Jahre Blutarmut auf. Dies hat zur Folge, dass die Dialysepatienten mit dem Hormon Erythropoetin behandelt werden müssen. Die Kosten für Erythropoetin stellen somit weitere Folgekosten der Dialyse dar, die ca. 4.500 Euro pro durchschnittlichen Dialysepatient pro Jahr betragen. Auch haben Dialysepatienten viele Krankenhausaufenthalte und müssen weitere Medikamente einnehmen. Insgesamt betragen die Kosten eines durchschnittlichen Dialysepatienten laut Kleophas et al. (2007) knapp 55.000 Euro pro Jahr und damit deutlich mehr als die eigentlichen Dialysekosten in Höhe von 35.000 Euro.

In der folgenden Abbildung sind die Kosten der Dialyse und Transplantation dargestellt. Wenn **lediglich die reinen „Therapiekosten“ für ein Jahr** verglichen würden, fallen ca. **65.000 Euro** auf Seiten der Transplantation an und **35.000 Euro** für die Dialysebehandlung. Kosten für Abstoßungsreaktionen, Organversagen oder Organverlust sind in die Kalkulationen im ersten Jahr nicht berücksichtigt.

Des Weiteren wird an diesem Beispiel deutlich, dass der **Zeithorizont** von einem Jahr zu kurz greift: während die Kosten der Transplantation einmalig anfallen, verursacht die Dialyse jedes Jahr Kosten. Dadurch, dass die jährli-

chen Kosten der Behandlung von stabilen Transplantationspatienten geringer sind als die der Dialyse, würde es hier zu einer Unterschätzung der Kosten der Dialysepatienten kommen. Die Nicht-Einbeziehung der Kosten in Folge einer Abstoßungsreaktion und eines Organverlustes führt hingegen zu einer Unterschätzung der Kosten der Transplantation: die Wahrscheinlichkeit einer Abstoßungsreaktion und eines Organverlustes sind im zweiten Jahr genauso hoch wie im ersten und können daher auch im Jahr nach der Transplantation zu erheblichen Kosten führen.

Abbildung 2: Die Abbildung zeigt Kosten und Cost-offsets von Dialyse- und Nierentransplantationspatienten.



Bei Betrachtung nur eines Jahres ist die Transplantation teurer – in den Folgejahren verursacht die Dialyse weitaus größere Kosten. So wären Fehlentscheidungen „zugunsten“ der Dialysebehandlung möglich.

Quelle: eigene Darstellung; Angaben entnommen aus Kleophas et al. (2007), Jürgensen et al. (2010).

Insgesamt verdeutlicht dieses Beispiel, dass der Einbezug von allen relevanten Kostengrößen bei einem Kostenvergleich von zwei Behandlungsalternativen geboten ist – ansonsten kommt es zu einer **verzerrenden Darstellung der Realität** und zu einer Fehlbewertung.

Auch die Relevanz des Zeithorizonts wird an dem Beispiel deutlich – eine Analyse, die **lediglich das erste Jahr** der Behandlung fokussiert und offensichtliche Behandlungskosten und Cost-offsets in den Jahren 2,3,4 etc. nicht einbezieht, greift ebenfalls **zu kurz**.

Demnach ist die Vorgehensweise im AMNOG-Prozess zu hinterfragen: wie geschrieben, werden hier lediglich die Kosten der Therapie und Applikation für den Zeitraum von einem Jahr berücksichtigt und keine Folgekosten bzw. Kosteneinsparungen im Folgezeitraum.

Wie die Kosten einer Innovation aus der Perspektive der Wissenschaft *theoretisch* analysiert werden sollten und wie solche Berechnungen von anderen europäischen Bewertungsinstitution *praktisch* durchgeführt werden, wird in den folgenden zwei Abschnitten (2.3. und 2.4.) diskutiert.

2.4. „Internationale Standards der Gesundheitsökonomie“ – Wie sollten die Kosten von Arzneimitteln evaluiert werden?

Der Wunsch, die erwarteten Kosten der Einführung einer neuen Therapie für einen Kostenträger im Vorfeld der Erstattung zu kalkulieren, ist nicht neu. Die Abschätzung dieser Kosten ist nicht nur in der theoretischen und empirischen gesundheitsökonomischen **Forschung** hinreichend behandelt worden, sondern wird auch in der **internationalen Praxis** durchgeführt.

Therapien, die neu auf den Markt kommen, können durch einen höheren Preis, eine breitere Indikationsstellung und/oder eine höheren Akzeptanz bei Ärzten und Patienten zur Ausgabenerhöhung für Kostenträger führen (Eisenreich et al. 2011). Es ist deshalb verständlich, dass die Kostenträger hierzu die Folgen abschätzen möchten. Auch aufgrund der **begrenzten Ressourcen und Wirtschaftlichkeitserfordernisse** in den Gesundheitssystemen ist es rational, eine Abschätzung der Bezahlbarkeit einer Innovation im Zuge der Erstattungsentscheidung vorzunehmen bzw. diese Analysen in der Preisgestaltung von Arzneimitteln zu berücksichtigen.

Bevor auf die Methoden und Standards zur Abschätzung der Bezahlbarkeit einer Innovation vorgestellt werden, werden kurz die Kostenarten erläutert. Es wird zwischen den **direkten** Kosten und **indirekten Kosten** unterschieden (Greiner et al. 2011). Direkte Kosten stellen den in Geldeinheiten bewerteten **Ressourcenverbrauch** dar. Hierzu gehören sowohl medizinische Kosten (durch Krankenhausaufenthalte, Arztbesuche, Arzneimittel, Rehabilitation

Bei der Kostenevaluation kommt es auf die Perspektive an.

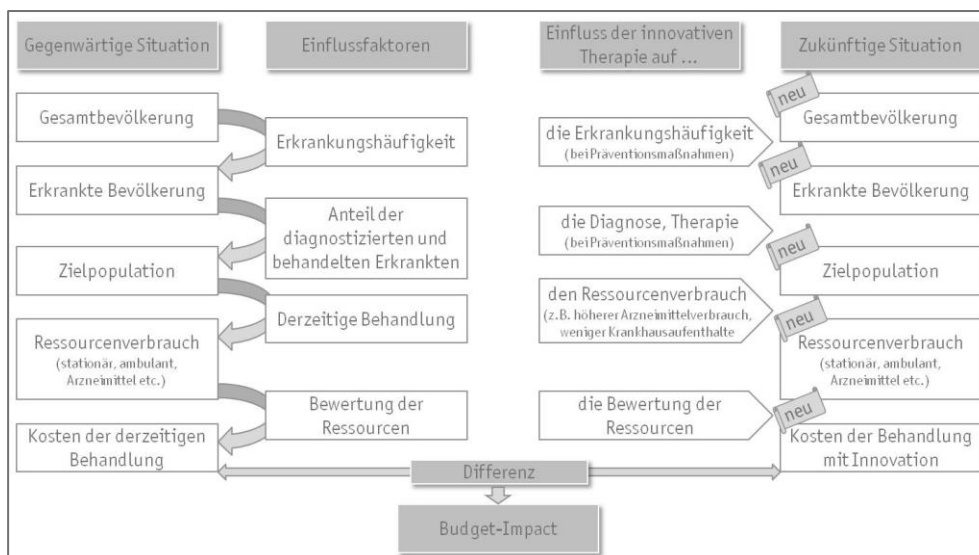
bei Nicht-Erwerbstätigen, Krankengeld etc.) als auch nicht-medizinische Kosten (z.B. durch Fahrkosten). Die aufgezählten Kosten fallen beispielsweise direkt bei der Krankenkasse an und sind daher für eine GKV-Perspektive von besonderer Relevanz. Aus anderen Perspektiven, z.B. aus der Perspektive der Gesetzlichen Rentenversicherung (GRV) sind weitere bzw. andere Kosten wichtig. Beispielsweise bezahlt die GRV Rehabilitationsaufenthalte von Erwerbstätigen, welche wiederum für die GKV nicht getragen werden. Diese zeigt bereits, dass die Wahl der Perspektive einen entscheidenden Einfluss auf die Frage hat, welche Ressourcen in einer Kostenevaluation berücksichtigt werden. Neben direkten Kosten gibt es auch indirekte Kosten. Diese bezeichnen den **volkswirtschaftlichen Produktivitätsverlust** aufgrund von krankheitsbedingter Abwesenheit vom Arbeitsplatz, Invalidität oder vorzeitigem Tod – unabhängig davon, ob Krankengelder oder Erwerbsminderungsrenten bezahlt werden (Greiner et al. 2011). Diese Kostenart ist vor allem aus **gesellschaftlicher Perspektive** wichtig.

Im Folgenden sollen nun **Methoden zur Kostenevaluation** von neuen Therapien vorgestellt werden. Die gesundheitsökonomische Literatur beschäftigt sich bereits seit Jahrzehnten mit diesem Thema und hat Methoden entwickelt, um solche Abschätzungen methodisch valide vorzunehmen. In der deutschen und englischsprachigen Literatur werden diese Analysen als **„Budget-Impact-Analysen“** bezeichnet. Ziel einer Budget-Impact-Analyse ist es – vor dem Hintergrund der Zahlungsfähigkeit und Zahlungswilligkeit der Versicherungsgemeinschaften und Sozialkassen –, die finanziellen Konsequenzen der Einführung und Verbreitung einer neuen gesundheitlichen Leistung innerhalb eines Systems abzuschätzen. Die Ergebnisse einer Budget-Impact Analyse sind selbst in solchen Ländern eine wichtige Information, in denen es explizite Budgets in der Krankenversorgung nicht gibt (Schwartz et al. 1996). Dabei soll die Budget-Impact-Analyse prognostizieren, welchen Einfluss eine Veränderung der Zusammensetzung der für eine Indikation angewendeten Medikationen oder Therapien auf die Ausgaben hat (Mauskopf et al. 2007).

Die ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research), eine Vereinigung von Wissenschaftlern und Praktikern mit über 6.500 Mitgliedern in mehr als 100 Ländern, verfolgt das Ziel, die Erkenntnisse der

gesundheitsökonomischen Evaluationsforschung für politische Entscheidungsträger im Gesundheitswesen nutzbar zu machen. U.a. setzt die ISPOR Arbeitsgruppen (so genannte Task Forces) ein, um Guidelines für die Anwendung von bestimmten Methoden zu entwerfen. Die Arbeitsgruppen setzen sich aus namhaften Wissenschaftlern zusammen. Im Jahr 2007 sind die „**Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis**“ (Mauskopf et al. 2007) in der ersten Auflage veröffentlicht worden. In einer Graphik verdeutlichen die Autoren die Inhalte einer Budget-Impact-Analyse (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3: Gemäß internationaler Standards sind Cost-offsets in der Budget-Impact-Analyse enthalten.



Quelle: in Anlehnung der Darstellung von Mauskopf et al. (2007), Eisenreich et al. (2011).

Im Vergleich zur Kalkulation gemäß den Vorgaben des G-BA in Deutschland gibt es einen wesentlichen Unterschied: in die Kosten der Behandlung mit der Innovation bzw. der derzeitigen Therapie fließen nicht nur die eigentlichen Therapiekosten, sondern **auch andere Ressourcenverbräuche** wie Arztbesuche oder stationäre Aufenthalte mit ein. Falls eine innovative Therapie demnach einen Einfluss auf die derzeitige Inanspruchnahme von Ressourcen hat und es zum Beispiel zu zusätzlichen Kosten oder Cost-offsets kommt, sollen diese gemäß der **gesundheitsökonomischen Standards** in den Budget-Impact-Analysen berücksichtigt werden.

Die internationalen Standards zeigen: Cost-offsets müssen berücksichtigt werden. Die Wahl eines mittelfristigen Zeithorizonts ist geboten.

Voraussetzung für die Einbeziehung dieser Ressourcen ist, dass diese gemäß der **Perspektivenwahl** (z.B. gemäß AMNOG: Perspektive der GKV) relevant für den Entscheidungsträger sind und Veränderungen innerhalb des gewählten Zeithorizonts anfallen. Zu dem **Zeithorizont** geben die Autoren an, dass dieser **abhängig von der Indikation** gewählt werden soll – insbesondere bei chronischen Erkrankungen sollte ein längerer Zeithorizont als ein Jahr gewählt werden (Mauskopf et al. 2007).

Auch andere Autoren, die sich mit der Methodik von Budget-Impact-Analysen befassen (Nuijten et al. 2011), weisen auf die Notwendigkeit hin, **Substitutionseffekte** (z.B. höhere Kosten für Arzneimittel, dafür gesunkene Kosten durch reduzierte Krankenhausaufenthalte) in die Kalkulationen einzubeziehen. Zu der Länge des Zeithorizonts geben die Autoren an, dass diese abhängig von der Budgetperiode ist und zukünftige Auswirkungen **bis zu 5 Jahren** berücksichtigen kann (Nuijten et al. 2011). Auch in anderen Quellen ist von einem Zeithorizont von 2 bis zu 5 Jahren die Rede (Eisenreich et al. 2001).

Der Einbezug von Veränderungen von Ressourceninanspruchnahmen im Rahmen der Evaluation einer (neuen) gesundheitlichen Leistung wird auch in der weiteren wissenschaftlichen Literatur unterstützt. Michael Drummond und Kollegen weisen in ihrem gesundheitsökonomischen Standardwerk „Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes“ (Drummond et al. 2005) darauf hin, dass alle gemäß der Perspektivenwahl **alle relevanten Kosten** in einer Evaluation zu berücksichtigen sind. Da im Gesetz „Kosten der Therapie für die Gesetzliche Krankenversicherung ...“ steht, sollten alle Kosten einbezogen werden, die die GKV übernimmt. Hierbei sei – wie oben bereits erwähnt – ebenfalls die Länge des Zeithorizonts zu beachten. Drummond et al. spezifizieren zu der Einbeziehung von Cost-offsets Folgendes: „The resource consumption in the health care sector is relatively straightforward and would consist of items such as drugs, equipment, hospitalization, physician visits, and so on. However, note that these include not only the cost of providing the initial programme but also all the **continuing care costs** ...“. Dieser Absatz verdeutlicht, dass die alleinige Betrachtung der Kosten der initialen Behandlung nicht ausreichend sind, sondern auch Folgekosten betrachtet werden müssen – wie dies auch in dem Beispiel „Nierentransplanta-

Werden internationalen Standards nicht beachtet, dann kommt es zu Fehlbewertungen und Fehlentscheidungen.

tion versus Dialyse“ verdeutlicht wurde. Des Weiteren schreiben Drummond und Kollegen: “Resources can be saved by health care programmes. These savings mirror the costs. In fact, **these savings are the costs not spend** on the alternative treatment.” Mit anderen Worten bedeutet dies, dass Grundlage jeder Abschätzung das von Wirtschaftswissenschaftlern als Kern ökonomischen Denkens entwickelte Opportunitäts- oder Alternativkostenkonzept ist: Wie hoch wären die Kosten gewesen, wenn eine bestimmte Maßnahme (hier der Einsatz einer innovativen Arzneimitteltherapie) nicht ergriffen oder ergriffen worden wäre. Die Ressourcen, die durch eine Alternative A gespart werden können (z.B. vermiedene Krankenhausaufenthalte bei innovativen Arzneimitteln oder vermiedene Dialysekosten bei Transplantationen), sind daher mit Kosten der Alternative B gleichzusetzen. Dabei ist es unerheblich, ob die Cost-offsets, die mit Alternative A erreicht werden, von den Kosten dieser Alternative A abgezogen oder den Kosten der Alternative B zugerechnet werden. Insgesamt sind die potentiellen finanziellen Konsequenzen somit nur bestimmbar, wenn sämtliche Kostenkomponenten der Alternativen geschätzt und verglichen werden.

Unter dem Wirtschaftlichkeitsgebot des SGB V müssen ökonomische Kernprinzipien beachtet werden.

Es wird deutlich, dass es **in der wissenschaftlichen Literatur** als **selbstverständlich** erachtet wird, alle relevanten Kosten in gesundheitsökonomischen Evaluationen, ob Kosten-Effektivitäts-Analysen oder Budget-Impact-Analysen, über einen adäquaten Zeitraum zu berücksichtigen und nicht nur die reinen Arzneimittel- und Applikationskosten. **Das Vorgehen im AMNOG-Prozess entspricht somit nicht diesen internationalen Standards.** Wenn die internationalen Standards bei einer Gegenüberstellung der Kosten von Alternativen nicht befolgt werden, dann kommt es zu einer **Verzerrung**. Die Folge dieser Verzerrung sind Fehlbewertungen und Fehlentscheidungen. Um dies an dem bereits skizzierten Beispiel „Nierentransplantation versus Dialysebehandlung“ zu verdeutlichen: die alleinige Betrachtung der Transplantationskosten versus der Kosten für die Dialysebehandlung über ein Jahr vernachlässigt – auf Seiten der Transplantation – u.a. die Kosten einer kontinuierlichen Immunsuppressivabehandlung, die Kosten einer Abstoßungsreaktion und die finanziellen Folgen eines Organverlustes sowie – auf Seiten der Dialyse – die lebenslangen Kosten der Dialysebehandlung.

Auf einen weiteren wichtigen Punkt soll jedoch an dieser Stelle hingewiesen werden: Da Budget-Impact-Modelle – wie jedes andere Modell auch – eine **Prognose** über die Gegebenheiten in zukünftigen Märkten darstellen, die mit **Unsicherheit** behaftet ist, sollen stets Sensitivitäts- bzw. Szenarioanalysen durchgeführt werden (Mauskopf et al. 2007). Dies sind Verfahren, welche die Auswirkung von Annahmen und deren Veränderungen auf das Modellergebnis bzw. den Budget-Impact untersuchen sollen (Drummond et al. 2005).

Allerdings betreffen diese Annahmen nicht nur die zukünftigen Ressourcenverbräuche, sondern alle die in Abbildung 3 dargestellten Inhalte: die gegenwärtige und zukünftige Erkrankungshäufigkeit der betreffenden Krankheit, die tatsächlich diagnostizierten Patienten, die Population, die mit der neuen Therapie behandelt werden soll (Zielpopulation), den erwarteten Ressourcenverzehr – auch außerhalb des Arzneimittelsektors – und die zukünftige Marktentwicklung.

Jede **auf die Zukunft gerichtete** Budget-Impact-Analyse basiert daher auf Annahmen, die nachvollziehbar und plausibel sein müssen. Auch die Abschätzungen in der derzeitigen Form der Value Dossiers enthält Annahmen über die gegenwärtige und zukünftige Erkrankungshäufigkeit, die Größe der Zielpopulation etc. und ist daher mit Unsicherheiten verbunden. Eine mögliche Ablehnung gegen modellhafte Kalkulationen kann daher nicht als Grund gegen die Einbeziehung eines erwarteten Ressourcenverzehrs – auch außerhalb des Arzneimittelsektors – aufgeführt werden.

2.5. „Internationale Standards der Gesundheitsökonomie“ – Internationale Experten beschreiben die systematische Kostenevaluation im Ausland

Im vorherigen Kapitel wurde deutlich, dass gemäß der wissenschaftlichen Literatur die Einbeziehung von Cost-offsets in Budget-Impact-Analysen und andere gesundheitsökonomische Evaluationen als selbstverständlich erachtet wird.

Im Folgenden soll nun der Blick auf die **Praxis anderer Länder** gerichtet werden. Im Ausland existieren zahlreiche Bewertungsinstitutionen, die – wie in Deutschland der G-BA oder das IQWiG – Erstattungsentscheidungen für ihr Land treffen oder vorbereiten. Für den Erstattungsprozess in Deutschland spielt **insbesondere das europäische Ausland** eine herausragende Rolle. §130b SGB V sieht vor, dass die Abgabepreise des Arzneimittels „in anderen europäischen Ländern“ in den Preisverhandlungen in Deutschland berücksichtigt werden sollen. Eine Konkretisierung der Länder ist in der „Rahmenvereinbarung nach §130b Abs. 9“ erfolgt. Aus diesem Grund wird im Rahmen dieser Studie die Vorgehensweise in Bezug auf Budget-Impact-Analysen bzw. die Einbeziehung von Cost-offsets für die wichtigen europäischen Länder England & Wales, Schottland, Norwegen, Schweden, Frankreich, Niederlande, Belgien und Österreich dargestellt.

Andere Länder richten ihre angewandten Methoden zur Kostenevaluation wie selbstverständlich an den gültigen wissenschaftlichen Standards aus.

Das **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)** spielt eine zentrale Rolle bei der Bewertung medizinischer Leistungen im Rahmen des National Health Service (NHS) für England und Wales. Das 1999 gegründete Bewertungsinstitut gehört zu den ersten Organisationen weltweit, die formal gesundheitsökonomische Evaluationen als Grundlage für ihre Erstattungsempfehlung nutzen (Prenzler et al. 2011). Die Vorgehensweise des NICE stellt für viele andere Bewertungsinstitutionen ein Vorbild bzw. eine Orientierung dar.

England & Wales

Die Methoden des NICE zur Erstellung von so genannten Technology Appraisals, welche eine Bewertung der medizinischen und gesundheitsökonomischen Evidenz von neuen als auch von bereits existierenden gesundheitlichen Leistungen beinhalten, wurden zuletzt im Jahr 2008 aktualisiert (NICE 2008). Im Kapitel 5.13 „Impact on the NHS“ werden die Methoden zur Abschätzung der Auswirkungen der Einführung einer neuen gesundheitlichen Leistung beschrieben. Darin heißt es, dass die Einführung einer neuen Technologie einen Einfluss auf den Nutzen und die Bereitstellung von bisherigen Ressourcen haben kann und diese potentiellen Einsparungen durch eine neue Technologie explizit dargestellt und beziffert werden sollen.

Aus den Ausführungen wird deutlich, dass in den Analysen des NICE **potentielle Einsparungen** durch die Einführung von neuen Technologien **einkalkuliert** werden können und deren Ergebnisse in den Erstattungsempfehlungen Berücksichtigung finden.

Schottland

In Schottland hat das **Scottish Medicines Consortium (SMC)** die Aufgabe, den zusätzlichen Nutzen eines neuen Arzneimittels im Vergleich zu seinen Kosten zu evaluieren (Prenzler et al. 2011).

Die Auswirkungen der Einführung einer neuen Technologie auf das Budget des NHS Scotland werden dabei ebenfalls kalkuliert. Das SMC hat dazu ein Budget Impact Template (SMC 2013) entwickelt, welches auf der Homepage verfügbar ist. Darin finden explizit „**savings**“ Berücksichtigung – nicht nur die Einsparungen durch die Ablösung von Standardtherapien, sondern auch Einsparungen durch andere vermiedene Ressourcen.

Norwegen

Die **Norwegian Medicines Agency (NOMA)** hat zuletzt im Jahr 2012 ihre Guidelines aktualisiert. Das Institut führt Evaluationen von Arzneimitteln durch und entscheidet auf dieser Basis, ob die Arzneimittel in dem nationalen Leistungskatalog aufgenommen werden sollen. In den Guidelines steht, dass **alle Ressourcen** im Zusammenhang mit den entsprechenden Arzneimitteln in die Analyse mit einbezogen werden sollen (NOMA 2012).

Schweden

Im schwedischen System trifft das **Pharmaceutical Benefits Board (PBB)** die Erstattungsentscheidungen für die staatliche Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV). In den Guidelines des PBB zur Anfertigung von gesundheitsökonomischen Evaluationen steht geschrieben, dass **alle relevanten Kosten und Cost-offsets** einer Behandlung unabhängig vom Bezahler in der Kalkulation berücksichtigt werden sollen (PBB 2003).

Frankreich

In Frankreich ist das **Haute Autorité de Santé (HAS)** für die technische Bewertung von Arzneimitteln zuständig (Prenzler et al. 2011). Diese Institution bereitet die Erstattungsentscheidung für das Gesundheitsministerium (Ministère de la Santé et des Sports) vor.

In den auf Englisch übersetzten Leitfäden für die pharmazeutische Industrie gibt die HAS Hilfestellung für die Anfertigung von Dossiers für den Erstattungsprozess (HAS 2011). Zu den Kosten heißt es in dem Text, dass alle anfallenden und eingesparten direkten medizinischen Kosten in Folge einer neuen Therapie bewertet werden sollen (S. 28/29): **“Assessment of all the direct medical costs incurred and avoided** as a result of the procedure from the health insurance point of view”. Damit verdeutlicht das HAS, dass es die Einbeziehung aller Kosten (anfallende Kosten und eingesparte Kosten) in den Evaluationen fordert.

In den Niederlanden unterstützt das **Health Care Insurance Board (College voor zorgverzekeringen (CVZ))** den Entscheidungsprozess der nationalen gesetzlichen Krankenversicherung. Das CVZ hat zuletzt im Jahr 2006 englischsprachige Guidelines herausgebracht, in denen die Methoden zur Anfertigung gesundheitsökonomischer Analysen vorgeschrieben werden (CVZ 2006). In dem Dokument steht, dass **alle anfallenden Kosten** in den Analysen berücksichtigt werden sollen.

Niederlande

In Belgien unterstützt das **Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)** als öffentliche Institution, welche dem Gesundheitsminister (Minister of Public Health and Social Affairs) unterstellt ist, Entscheidungsprozesse im Gesundheitswesen. Die Aufgabe des Instituts liegt in der Erstellung von Studien und Berichten.

Belgien

In ihren aktuellen Guidelines (Belgian Health Care Knowledge Centre 2012) geben die Autoren an, dass direkte Kosten wie Gesundheitsleistungen, Medikationen und stationäre Aufenthalte in einer gesundheitsökonomischen Analyse Berücksichtigung finden sollen. In dem Dokument steht explizit, dass **Cost-offsets der Therapie** in Bezug auf Effekte, Nebenwirkungen sowie **follow-up-Behandlungen** selbstverständlich in die Analysen einzubeziehen sind. Dies gilt sowohl bei Kosten-Effektivitäts- und Kosten-Nutzenwert-Analysen als auch bei Budget-Impact-Analysen.

In Österreich bereitet die **Heilmittel-Evaluierungs-Kommission (HEK)** die Entscheidungen des Hauptverbands der österreichischen Sozialversicherungsträger (HVB) vor, ob ein Arzneimittel in den gelben oder grünen Bereich

Österreich

des Erstattungskodexes aufgenommen wird (näheres zu dem Verfahren siehe Prenzler et al. 2011). Gemäß §17 der Verfahrensordnung zur Herausgabe des Erstattungskodex sollen die Hersteller bei der Erstellung der Unterlagen auch gesundheitsökonomische Evidenz beifügen. In dem Formblatt AE 6 können die Antragssteller die Methoden und Ergebnisse von pharmakoökonomischen Studien eintragen. Hierbei soll eine Trennung von Kostenart, Menge und Preis erfolgen sowie direkte und indirekte Kosten separat aufgeführt werden (Österreichische Sozialversicherung 2009).

Aus diesen Angaben wird indirekt deutlich, dass in der Erstattungsentscheidung auch verschiedene Kostenkomponenten im Rahmen der gesundheitsökonomischen Beurteilung berücksichtigt werden und nicht nur die reinen Arzneimittelkosten.

Um herauszufinden, welche Kostenkomponenten in Budget-Impact-Analysen in den einzelnen Ländern Berücksichtigung finden, wurde eine intensive Befragung von Experten aus den jeweiligen Ländern durchgeführt. Die Experten wurden gebeten, einerseits zu beschreiben, welche Kostenkategorien berücksichtigt werden, und zweitens darzustellen, welchen Zeithorizont die Budget-Impact-Analysen in den Ländern umfassen bzw. umfassen sollen.

Die Antworten der Experten zur Einbeziehung der Kostenkategorien sind in Abbildung 4 graphisch dargestellt. An der Graphik wird deutlich, dass die **Länder Cost-offsets aus anderen Gesundheitsbereichen** berücksichtigen, darunter stationäre und ambulante Kosten sowie Aufwendungen für Heil- und Hilfsmittel, Rehabilitation und Pflege. Vereinzelt werden Patientenzuzahlungen und Aufwendungen für pflegende Angehörige sowie Kosten der Frührente und Arbeitsunfähigkeit berücksichtigt. **Einzig Deutschland nimmt eine Sonderrolle** ein – hier werden lediglich die Arzneimittel- und Applikationskosten in den Budget-Impact-Analysen berücksichtigt.

Abbildung 4: Cost-offsets in Budget-Impact-Analysen werden in Europa berücksichtigt (Ergebnisse der Expertenbefragung).

	England / Wales ¹	Schott- land ¹	Norwe- gen ^{2;3}	Schwe- den ²	Frank- reich ²	Nieder- lande ^{1;4}	Bel- gien ¹	Öster- reich ²	Deutsch- land ¹
Patienten- zuzahlung			✓			✓	✓		
Frührente			✓			✓			
Arbeitsunfähig- keit			✓			✓			
Pflegende Angehörige	✓	✓	✓			✓		✓	
Pflege	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Rehabilitation	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Heil-/ Hilfsmit- tel	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Ambulant	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Stationär	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Applikation	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Arzneimittel	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Alle aufgeführten europäischen Länder berücksichtigen Cost-offsets – mit Ausnahme von Deutschland.

Quelle: SKC-/Herescon-Analyse.

¹Budget-Impact-Analysen sind obligatorischer Bestandteil im Erstattungsprozess; ²Budget-Impact-Analysen sind (noch) kein obligatorischer Bestandteil im Erstattungsprozess, werden jedoch i.d.R. von den Unternehmen mit eingereicht; ³Produktivitätsausfälle werden in Form von indirekten Kosten berücksichtigt; ⁴in einer Analyse (Base case) sollen nur die Medikationskosten der Alternativen gegenüber gestellt werden, in allen anderen Analysen sollen jedoch auch die anderen Kosten Berücksichtigung finden

Die Ergebnisse der Befragung der Experten zu dem **Zeithorizont**, in dem die Budget-Impact-Analyse durchzuführen ist, ist in der Abbildung 5 dargestellt. **Auch hier nimmt Deutschland** im europäischen Vergleich eine **Sonderrolle** ein. Norwegen, Schweden und Österreich haben keine Vorgaben für einen Zeithorizont. Die Länder, die Vorgaben treffen (England/Wales, Schottland,

Frankreich, Niederland, Belgien), erwarten einen Zeithorizont von drei bis fünf Jahren. In Deutschland ist explizit ein Zeitraum von nur einem Jahr angegeben.

Abbildung 5: Der Zeithorizont für Budget-Impact-Analysen in Europa beträgt zwischen 3 und 5 Jahren (Ergebnisse der Expertenbefragung).

	England / Wales	Schott- land	Frank- reich	Nieder- lande	Bel- gien	Deutsch- land
5 Jahre	✓	✓	✓			
4 Jahre	✓	✓	✓			
3 Jahre	✓	✓	✓	✓	✓	
2 Jahre	✓	✓	✓	✓	✓	
1 Jahr	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Quelle: SKC-/Herescon-Analyse.

Zusammenfassend ist folgendes festzuhalten:

Die Ergebnisse zeigen, dass alle aufgeführten europäischen Bewertungsinstitutionen die Bedeutung von Cost-offsets, z.B. durch vermiedene Krankenhausaufenthalte, betonen und berücksichtigen deren Einbezug in Budget-Impact-Analysen und anderen gesundheitsökonomischen Evaluationen– auch wenn es nationale Unterschiede in der Berechnung von Kosten und des Budget-Impacts von Arzneimitteltherapien gibt. **Die Vorgehensweise der Kostenkalkulation im Rahmen der frühen Nutzenbewertung im AMNOG gemäß der Verfahrensordnung des G-BA entspricht somit nicht den im Gesetz geforderten „internationalen Standards der Gesundheitsökonomie“** – sowohl im Hinblick auf die wissenschaftliche Literatur als auch im Hinblick auf die Vorgehensweise anderer europäischer Bewertungsinstitutionen. Deutschland nimmt damit eine absolute und nicht begründete Sonderrolle ein.

Im Folgenden wird die Bedeutung von Kosteneinsparungen in Sektoren außerhalb des Arzneimittelmarkts durch die Einführung von neuen Medikationen deutlich. Anhand von ausgewählten Indikationen (Rheumatoide Arthritis, HIV-Infektion und Epilepsie) werden konkrete Beispiele aus dem deutschen Versorgungsetting aufgeführt und diskutiert.

3. Gesundheitsökonomische Bewertung der Cost-offsets anhand von drei Beispielen

3.1. Rheumatoide Arthritis: Einsparung hoher direkter und indirekter Folgekosten durch innovative Arzneimittel

Krankheitsbild und Epidemiologie

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine häufig schubweise verlaufende Autoimmunerkrankung der Gelenke, bei der es ausgehend von einer Entzündung der Gelenkschleimhäute (Synovia) zu einer **generalisierten und zerstörenden Erkrankung** sämtlicher Gelenkstrukturen kommen kann. Der Krankheitsbeginn ist oft schleichend, kann aber auch plötzlich eintreten. Typische Krankheitszeichen sind Schmerzen und Funktionseinschränkungen, vor allem der sogenannten kleinen Gelenke an Händen und Füßen, wobei auch andere Gelenke wie z.B. Knie-, Schulter-, Fuß- und Hüftgelenke betroffen sein können. Die Gelenkfunktionen und die Beweglichkeit sind dabei eingeschränkt und sie sind häufig morgens ausgeprägter („Morgensteifigkeit“). Der Gelenkbefall ist typischerweise beidseits symmetrisch und breitet sich sukzessive über den Körper des Erkrankten aus. Der chronische Krankheitsverlauf zieht sich über Jahre hin und kann schließlich zur **vollständigen Gelenkdeformation** und zum **kompletten Funktionsverlust** der Gelenke im Sinne von knöchernen und fibrösen Gelenkversteifungen führen (Westhoff 2000).

Die RA ist eine schwere und vielfach unterschätzte Erkrankung

Rheumatoide Arthritis: Key Facts

- Die **Prävalenz** in Deutschland liegt bei **ca. 0,5-1%**.
- Rheumatoide Arthritis befällt – **meist symmetrisch** – vor allem die **stammfernen Gelenke**.
- Die chronische Entzündung der Gelenkinnenhäute führt je nach Schwere der Erkrankung rasch oder schleichend zur **Zerstörung** von **Knorpel** und **angrenzendem Knochen** mit einer im Röntgenbild sichtbaren Zerstörung der betroffenen Gelenke.
- Typisch sind allgemeine Krankheitszeichen wie **Abgeschlagenheit und Kraftlosigkeit** sowie **Entzündungen von Sehnen-scheiden und inneren Organen**.
- **Körperliche Funktionseinschränkungen** sind zu Beginn der Erkrankung vor allem durch Schmerz und Gelenkschwellung bedingt.
- In späteren Stadien führt die Zerstörung des Gelenkknorpels und der Sehnen zu **bleibenden Fehlstellungen und Funktionsausfällen**.

Rheumatoide Arthritis –

Die Fingergrundgelenke sind deutlich geschwollen, an einigen Fingern finden sich Rheumaknoten. Beidseits sind die kleinen Finger deformiert.



Die RA gilt als die **häufigste entzündliche Gelenkerkrankung** und betrifft ca. 0,5-1% der Bevölkerung (Prävalenz). In Deutschland gibt es ca. **800.000 Personen mit RA**, wobei 75% der Patienten Frauen sind. Meist tritt die RA im Erwachsenenalter auf, es können jedoch auch Kinder bereits betroffen sein (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. 2012, Manger 2005). Die Lebenserwartung des Rheumapatienten ist signifikant verringert, was auf den Befall extraartikulärer Strukturen des Körpers, wie Gefäße und Herzmuskel, zurückgeführt wird (Rheinhold-Keller/Zink 2011). Häufig wird insbesondere

von Laien die **Aggressivität** der rheumatoiden Arthritis **unterschätzt**, die unbehandelt zur vollständigen Invalidität bzw. zum Tod führen kann.

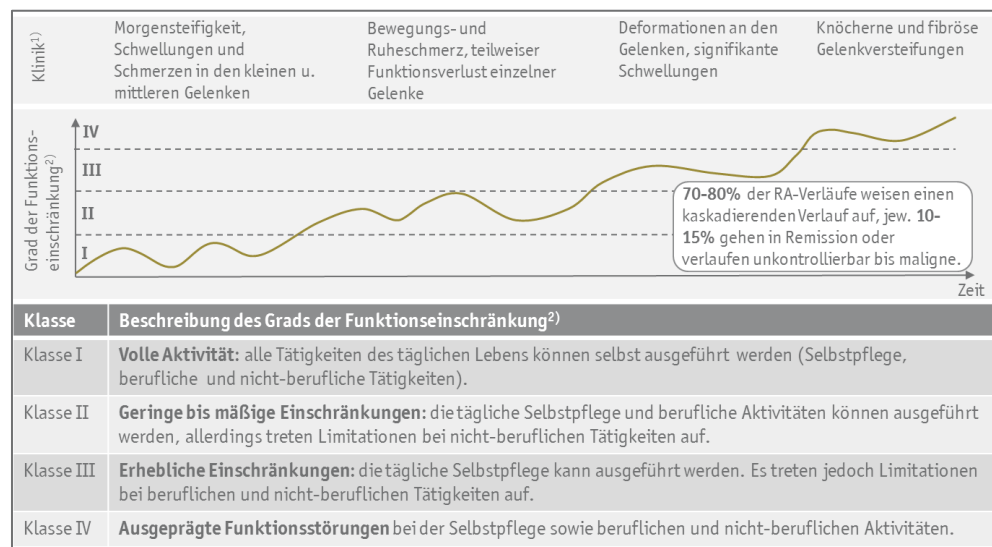
Die Ursachen der Erkrankung sind bislang nicht geklärt. Die RA gilt aber allgemein als Autoimmunerkrankung, die möglicherweise durch externe Einflüsse getriggert werden kann. Eine familiäre, das heißt genetische Disposition, wird dabei angenommen (Siegmond-Schultze 2013).

Klinische Problematik und Prognose der Erkrankung

Da bislang kein verursachendes Agens identifiziert werden konnte, erfolgt die **Therapie** der rheumatoiden Arthritis vorwiegend **symptomatisch** und auf der Basis der Autoimmun-Hypothese **immunmodulierend**. Es handelt sich um eine chronische, häufig schubweise voranschreitende Erkrankung, die auch nach einer vollständigen Remission bzw. einem Stillstand jederzeit wieder aufflammen kann. Dies liegt möglicherweise am sogenannten „Memory-Effekt“ des Immunsystems des Erkrankten. Die Stadien bzw. Schweregrade der Erkrankung werden nach dem Ausmaß der Funktionseinschränkung eingeteilt. Unbehandelt schreitet die RA nahezu regelhaft fort, wobei 70-80% der Erkrankungen einen kaskadierenden Verlauf zeigen und jeweils 10-15% in der Remission verharren oder unkontrollierbar bis maligne verlaufen, das heißt in relativ kurzer Zeit bis zum vollständigen Funktionsverlust und zum Tod führen (Manger 2005).

Die Therapie der RA zielt auf das Aufhalten der Krankheitsdynamik und den Erhalt der schmerzlosen Funktion der Gelenke.

Abbildung 6: Die Therapie der rheumatoiden Arthritis verfolgt das Ziel, den progredienten Verlauf der Erkrankung aufzuhalten.



Quelle: ¹⁾ in Anlehnung an: Dannhardt (1999), ²⁾ in Anlehnung an: The American College of Rheumatology (1991) / Manger (2005).

Ansatzpunkte arzneimitteltherapeutischer Interventionen

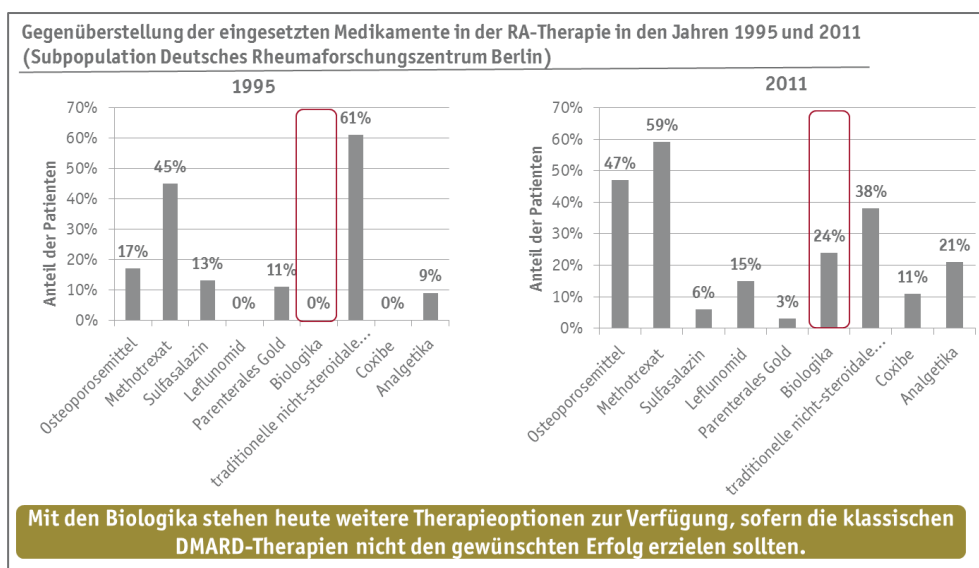
Ziel der Arzneimitteltherapie ist das **Aufhalten der Krankheitsdynamik** bzw. im Idealfall die Überführung des Patienten in die komplette Remission, die dann auch eine Therapiefreiheit erlaubt. Außerdem erfolgt die Behandlung symptomatisch zur Schmerzlinderung bzw. zum Erzielen von Schmerzfreiheit, zur Vermeidung von Deformierungen der Gelenke und zum Erhalt der Gelenkfunktion. Das Aufhalten der Erkrankung, d.h. das Vermeiden von Krankheitsstadien, die mit einem höheren und generalisierteren Funktionsverlust verbunden sind, bedeutet auch, dass intensivere Therapieoptionen, wie z.B. die stationäre Krankenhausbehandlung, nicht in Anspruch genommen werden müssen.

Dabei steht dem behandelnden Arzt **ein Portfolio** verschiedener Arzneimittelgruppen zur Verfügung: es besteht neben den Schmerzmitteln, nicht steroidalen Antiphlogistika (Entzündungshemmer) und Glukokortikoiden aus den sogenannten **Basistherapeutika**, zu denen auch die synthetischen krankheitskontrollierenden Medikamente (synthetic Disease Modifying Anti-

Rheumatic Drugs, sDMARDs) gehören. In der letzteren Gruppe gilt Methotrexat (MTX) als „Goldstandard“ (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. 2012). Seit wenigen Jahren sind hochpotente **Biologika** im Einsatz, die sehr spezifisch gegen entzündungsvermittelnde Botenstoffe gerichtet sind, die bei der RA eine maßgebliche krankheitsverstärkende Rolle spielen. Typischerweise erfolgt die Arzneimitteltherapie der RA als Kombination mehrerer Wirkstoffe, wobei der Einsatz der Biologika immer häufiger auch in den frühen Stadien der Erkrankung aufgrund vielversprechender Studienergebnisse empfohlen wird (z.B. Smolen 2013). Das IQWiG hat in seinem im Jahr 2011 veröffentlichten Vorbericht „Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis“ die **Effektivität** der Biologika festgestellt und ihre Bedeutung für die Behandlung der RA unterstrichen (IQWiG 2012).

Durch die Verfügbarkeit von Biologika konnte die Remissionsrate erheblich gesteigert werden.

Abbildung 7: Das Behandlungsspektrum bei rheumatoider Arthritis ist durch die Verfügbarkeit von Biologika größer geworden.



Quelle: in Anlehnung an: Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (2011).

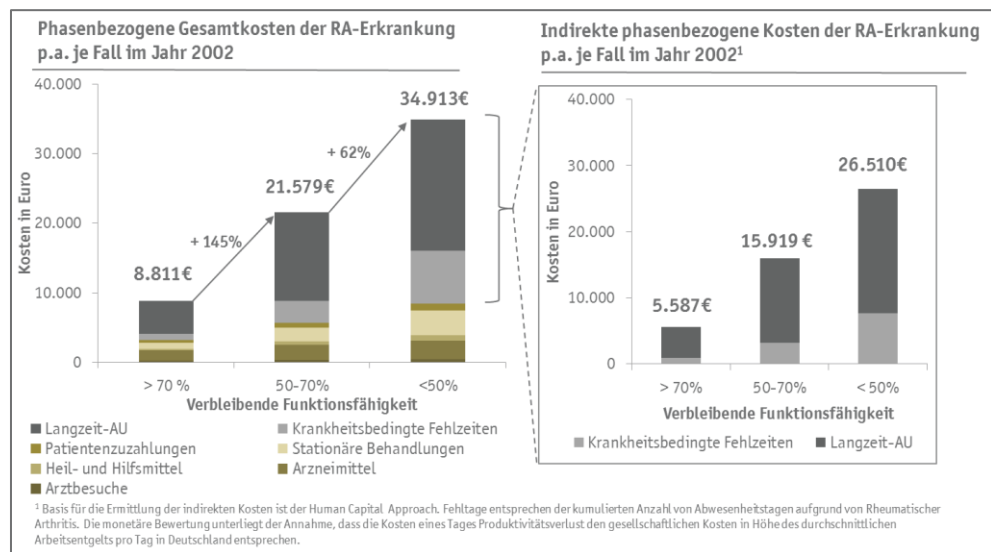
Gleichwohl stellt die **Krankheitsintensität**, das heißt das Krankheitsstadium gemessen an der Funktionseinschränkung der befallenen Gelenke, den wesentlichen Faktor für die Wahl und die Intensität des medikamentösen Therapieregimes dar.

Krankheitskosten der rheumatoiden Arthritis

Bei der Betrachtung der Kosten, die durch die Erkrankung verursacht werden, kann zwischen den **direkten**, interventionsbasierten Kosten (ambulante ärztliche Behandlung, Arzneimittel, Heil- und Hilfsmittel, Stationäre Behandlung etc.) und den **indirekten Kosten**, z.B. durch krankheitsbedingte Fehlzeiten bzw. Arbeitsunfähigkeiten, unterschieden werden (Krauth et al. 2005). Analysiert man diese Kostenblöcke in den verschiedenen Krankheitsstadien, so wird deutlich, dass es eine **direkte Korrelation** zwischen Krankheitsintensität und direkten wie indirekten Kosten gibt.

Abbildung 8: Die Krankheitsprogression spiegelt sich insbesondere in den stark steigenden indirekten Kosten wider.

Die Kosten der RA
korrelieren mit der
Krankheitsinten-
sität.



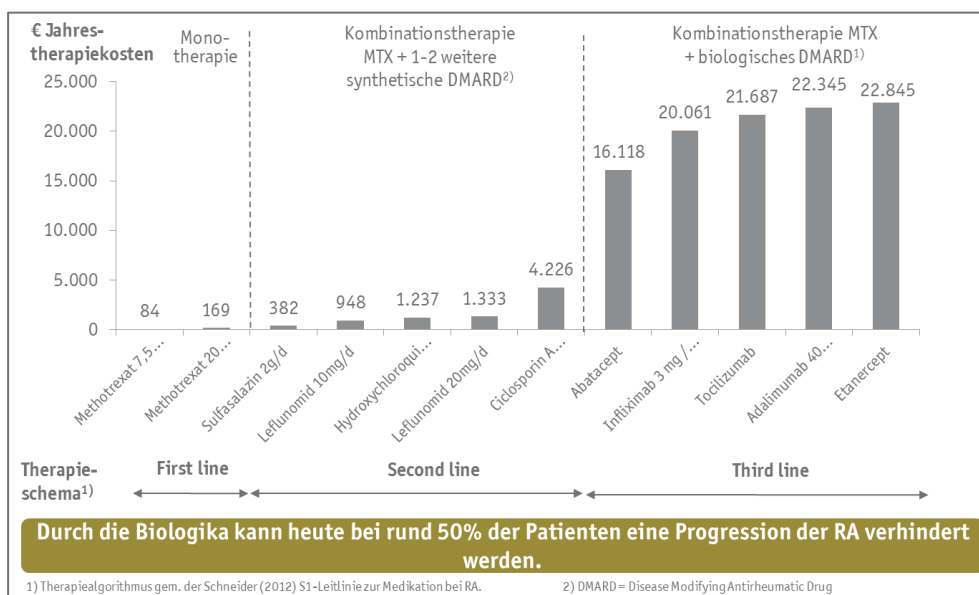
Quelle: in Anlehnung an: Huscher et al. (2006).

Auf Seiten der direkten Kosten sind es insbesondere die Arzneimittel- und Krankenhauskosten, die zu einer deutlichen Steigerung des Gesamtkostenblocks führen. Während sich die Arzneimittelkosten zwischen den beiden „Extremwerten“ über 70% Funktionsfähigkeit und unter 50% Funktionsfähigkeit knapp verdoppeln, verdreifachen sich sogar die Kosten für stationäre Behandlungen. Bei den indirekten Kosten ist die Dynamik noch deutlich höher: hier kommt es **krankheitsintensitätsbedingt** zu einer Verfünfachung

der Kosten, wenn die Funktionsfähigkeit von über 70% auf unter 50% sinkt (Huscher et al. 2006).

Die signifikante Zunahme der Arzneimittelkosten bei schwereren und späteren Krankheitsstadien ist vor allem auf den stärkeren Einsatz der wesentlich teureren Biologika zurückzuführen, die gemäß Leitlinien bislang nur in der Drittlinientherapie, das heißt bei nicht ausreichendem Effekt der Kombinationstherapie von Basismedikamenten, zum Einsatz kommen (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. 2012). Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Biologika in der Kombination mit dem Basistherapeutikum MTX hochpotent wirken und bei ca. **der Hälfte der behandelten Patienten eine Progression der RA verhindert** werden kann (Zink et al. 2010).

Abbildung 9: Der Einsatz der Biologika zur Drittlinientherapie führt zu einem deutlichen Anstieg der Jahrestherapiekosten.

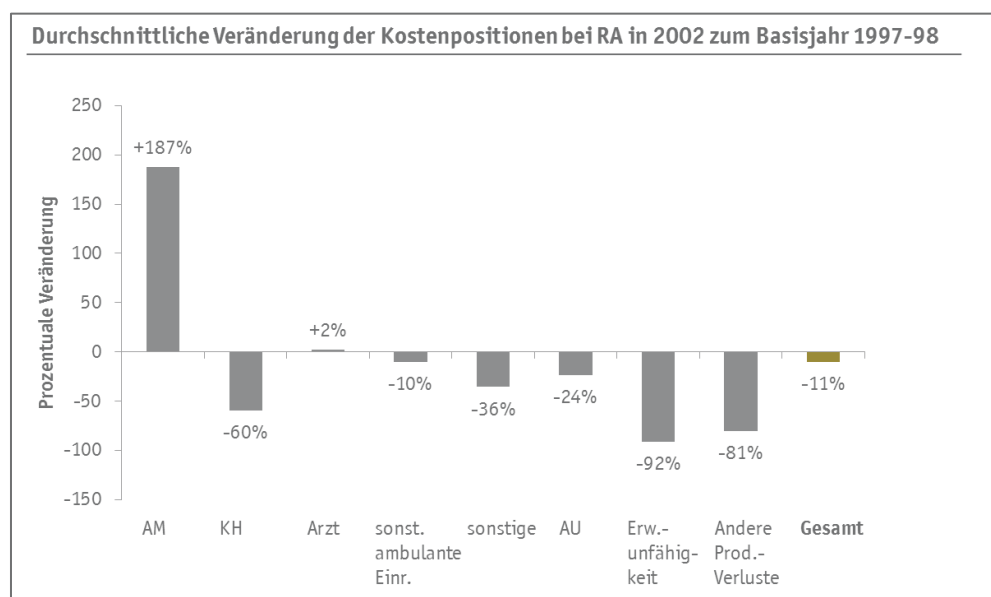


Quelle: in Anlehnung an: G-BA (2012).

Werden die Gesamtkosten der RA unabhängig von der Krankheitsprogression betrachtet, so lässt sich seit Einführung der Biologika eine deutliche Veränderung der Versorgungssituation feststellen. Die durchschnittlichen **Arzneimittelkosten pro Fall** haben sich von 1997/98 bis 2002 knapp **verdreifacht**, so dass diese mit rund 37% nun den größten Anteil an den Gesamtkosten ausmachen. Dennoch zeigt sich, dass die **durchschnittlichen Gesamtkosten**

sogar **rückläufig** sind (um ca. 10%). Zurückzuführen ist dieser Effekt auf **realisierte Cost-offsets**, insbesondere bei den Krankenhausaufenthalten. Deren Kosten konnten um rund 60% reduziert werden, so dass die höheren Arzneimittelkosten überkompensiert werden. Weiterhin sind die absoluten Produktivitätskosten innerhalb der betrachteten Zeitspanne um rund 43% zurückgegangen (Kirchhoff et al. 2010).

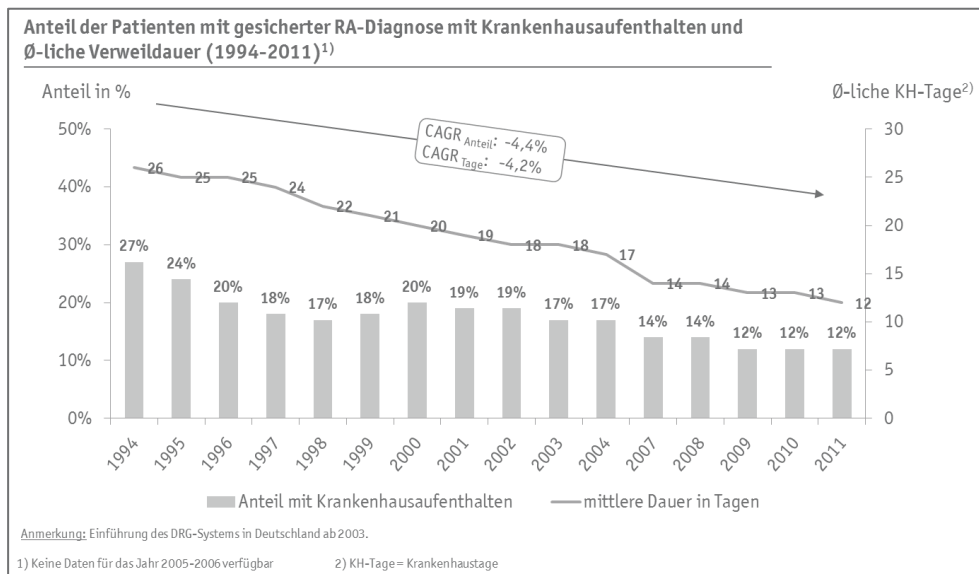
Abbildung 10: Die veränderten Versorgungsansätze nach Einführung der Biologika zeigen sich in deutlichen Veränderungen der Kostenpositionen.



Quelle: Eigene Darstellung, Datengrundlage entnommen aus: Kirchhoff et al. (2010); AM=Arzneimittel, KH=Krankenhaus, Arzt=Arztbesuche, sonst. ambulante Einr.=sonstige ambulante Einrichtungen, AU=Arbeitsunfähigkeit, Erw.-unfähigkeit=Erwerbsunfähigkeit, andere Prod.-Verluste=Andere RA bedingte Produktivitätsverluste, Gesamt=Gesamtkosten.

Es wird deutlich, dass der mildernde bzw. konkret einsparende Effekt einer potenten Therapie der RA unter Einbeziehung der modernen biologischen DMARDs auf die intensive Versorgung in anderen Sektoren bzw. die indirekten Kosten signifikant ist. Dies spiegelt sich auch in den Fallzahlen wider. So **sinken seit einigen Jahren sowohl die Krankenhausfälle** als auch die durchschnittliche Krankenhausverweildauer von RA-Patienten um über 4% p.a. (Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin 2011).

Abbildung 11: Immer weniger RA-Patienten weisen Krankenhausaufenthalte auf. Auch die durchschnittliche Verweildauer ist rückläufig.



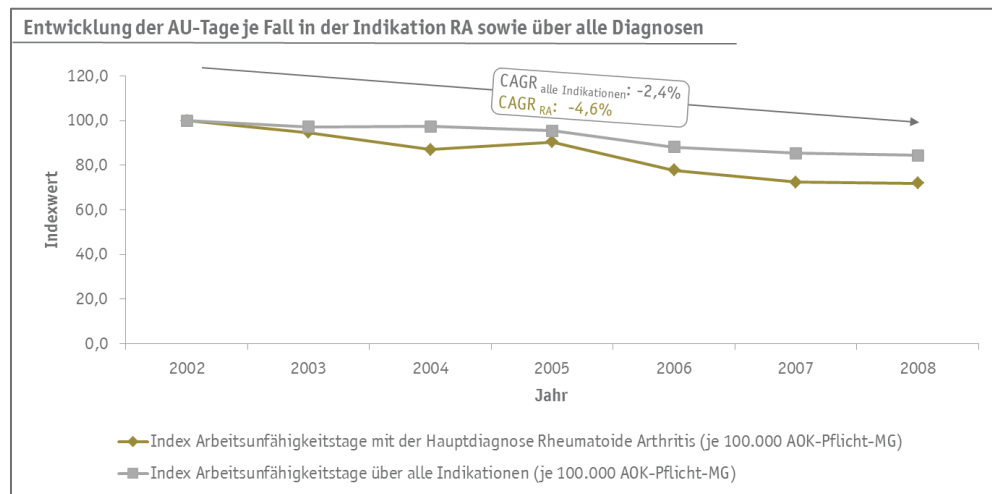
*Die schweren, im
Krankenhaus behand-
lungsbedürftigen
Krankheitsverläufe
sinken seit Jahren.*

Quelle: in Anlehnung an: Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (2011); CAGR: Com-
pound Annual Growth Rate: jährliche Wachstumsrate.

Ebenso **sinkt die Anzahl der Rheuma-bedingten Arbeitsunfähigkeitstage**
je Fall stärker als bei der Gesamtheit aller Patienten in Deutschland. Diese
sind in den Jahren 2002-2008 **um gut 30%** zurückgegangen.

Abbildung 12: Die AU-Tage je Fall sind bei RA-Patienten etwas stärker rückläufig als über alle Indikationen.

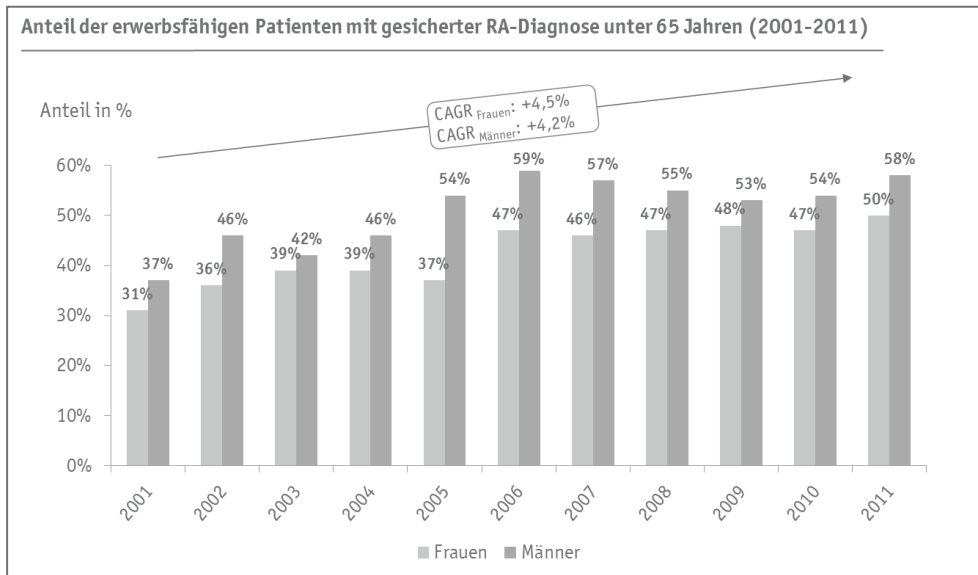
*Auch die Rheuma-
bedingten Arbeitsun-
fähigkeitstage sind
rückläufig. Die Pati-
enten bleiben deut-
lich häufiger erwerbs-
fähig.*



Quelle: GBE-Bund (2013): Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern ohne Rentner (ICD 10: M05 Seropositive chronische Polyarthritis; M06 Sonstige chronische Polyarthritis), CAGR: Compound Annual Growth Rate: jährliche Wachstumsrate, MG: Mitglieder.

In der Konsequenz ist es durch die moderne Arzneimitteltherapie gelungen, weitaus mehr RA-Patienten erwerbsfähig zu halten als vor der Einführung der neuartigen Biologika. **Über 50% der an RA erkrankten Männer und Frauen bleiben erwerbstätig.** Diese Quote wächst in den letzten 10 Jahren mit mehr als 4% jährlich (Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin 2011).

Abbildung 13: Der Anteil der Erwerbsfähigen mit gesicherter RA-Diagnose nimmt zu.



Quelle: Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (2011).

Zusammenfassung und Fazit

Die Idee der Therapie bei der RA ist neben der Symptomkontrolle das Durchbrechen der Krankheitsdynamik, so dass den Patienten Schmerzen, aber auch Krankenhausaufenthalte und die Minderung bzw. gar der Verlust der Erwerbsfähigkeit erspart bleiben. **Moderne Therapieregime** unter Berücksichtigung innovativer Arzneimittel zeigen bislang **große Erfolge**, wobei der Einsatz dieser relativ teuren Produkte zurzeit auf die schweren und späteren Krankheitsstadien beschränkt ist. Erste Studien zeigen aber, dass auch der frühzeitigere Einsatz dieser Präparate zu einer signifikanten Verlangsamung bzw. zum Stopp der Erkrankung auch in frühen Stadien führen kann (z.B. Smolen 2013).

Die Kosten der RA sind abhängig vom Krankheitsstadium und können in den schweren Fällen mittlere fünfstellige Eurobeträge pro Jahr erreichen (Huschner et al. 2006). Das Wesen der Erkrankung, ihre Dynamik und ihre direkten und indirekten Folgen zeigen allerdings eindrücklich, **dass der eine Fokus auf die Kosten der Arzneimitteltherapie zu eng ist und einer Bewertung**

Ein ausschließlicher Fokus auf den Kosten der Arzneimitteltherapie greift zu kurz, da realisierte Cost-offsets keine Berücksichtigung finden.

des Nutzens nicht gerecht werden kann. Die adäquate, medikamentöse Therapie der RA mit modernen Arzneimitteln führt durch das Aufhalten der Krankheitsprogression zu einer **erheblichen Verringerung der direkten Kosten** in anderen Sektoren. Kirchhoff et al. (2010) konnten in ihrer Studie insbesondere bei den Krankenhausaufenthalten einen **Kostenrückgang von 60%** nachweisen. Dies spiegelt sich auch in den Fallzahlen wider, wonach es zu einer Vermeidung und Verkürzung von Krankenhausaufenthalten von jeweils über 4% p.a. seit 1994 gekommen ist. Weiterhin führen die innovativen Arzneimitteltherapien zu einer **erheblichen Reduktion indirekter Kosten von 43%** aufgrund des Erhalts der Erwerbsfähigkeit bzw. der Vermeidung und Verkürzung von Arbeitsunfähigkeiten (Kirchhoff et al. 2010). Die adäquate, medikamentöse Therapie der RA mit modernen Arzneimitteln führt also durch das Aufhalten der Krankheitsprogression zu einer höchstrelevanten Verringerung der direkten Kosten in anderen Sektoren (insb. durch die Vermeidung und Verkürzung von Krankenhausaufenthalten) sowie zu einer erheblichen Reduktion indirekter Kosten aufgrund des Erhalts der Erwerbsfähigkeit bzw. der Vermeidung und Verkürzung von Arbeitsunfähigkeiten. Insofern zeigt das Beispiel RA eindrucklich, dass bei der Gegenüberstellung von Therapiekosten und bei der Bewertung des Nutzens sämtliche Aspekte, das heißt auch Cost-offsets, zu berücksichtigen sind.

3.2. HIV-Infektion: Klinische Erfolge und gesamtgesellschaftliche Kostenbetrachtungen

Krankheitsbild und Epidemiologie

Die Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) führt unbehandelt nach einer individuell unterschiedlich langen, meist mehrere Jahre dauernden Inkubationszeit zur AIDS-Erkrankung. Diese ist gekennzeichnet durch einen Zusammenbruch des Immunsystems mit der Folge, dass sogenannte opportunistische Infektionen und spezifische Tumoren generalisiert auftreten und **unbehandelt in der Regel zum Tod des Patienten** führen (Schulz 2009, Werner / Kurth 1999). Die Verbreitung der HIV-Infektion und der konsekutiven AIDS-Erkrankung kann als globale Pandemie bezeichnet werden. Nach

Schätzungen der Organisation UNAIDS sind seit Beginn der 80er Jahre weltweit etwa 28 Millionen Menschen an der Erkrankung verstorben (UNAIDS 2011). Das HI-Virus wird durch die Übertragung von Körperflüssigkeiten wie Blut, Sperma, Vaginalsekret als auch Muttermilch und Liquor übertragen. Die häufigsten Infektionswege sind der ungeschützte Geschlechtsverkehr, die Transfusion infizierten Bluts und die Benutzung inkubierter Nadeln bei der Applikation intravenöser Drogen (Robert-Koch-Institut 2012).

HIV-Infektion: Key Facts

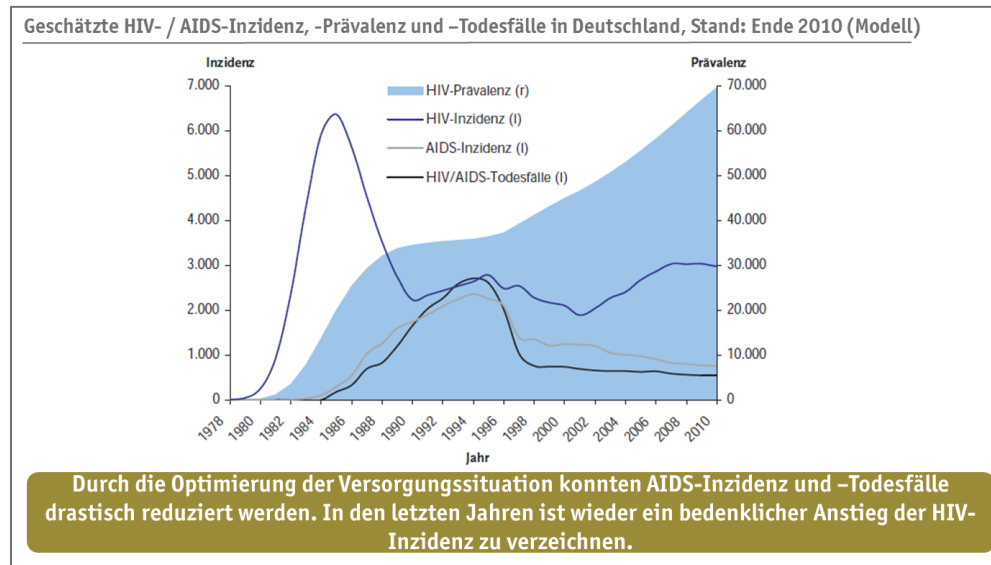
- In Deutschland leben über **70.000 HIV-Infizierte**.
- **Symptomatik:**
 - **Akutphase:** In 50-90% der Fälle treten 10 bis 30 Tage nach Erstinfektion grippeartige Symptome auf, wie bspw. Fieber, Abgeschlagenheit, geschwollene Lymphknoten, „grippale“ Muskelschmerzen.
 - **Latenzphase:** Die Patienten sind meist ohne Beschwerden.
 - **Symptomatische Phase:** Die Immundefizienz ist relativ weit fortgeschritten und zeigt sich bspw. durch Pilzkrankungen, Herpesviren, erhöhte Anfälligkeit für Infektionen.
 - **AIDS-Stadium:** Es ist charakterisiert durch die Auswirkungen eines geschwächten Immunsystems. Dazu gehören bspw. opportunistische Infektionen und seltene, aber für AIDS typische Tumore (z.B. Kaposi-Sarkom).
- Zwar ist eine HIV-Infektion **bis heute nicht heilbar**, dennoch ist diese mittlerweile gut behandelbar.
- **Therapieziel ist eine dauerhafte Suppression der HIV-RNA** unterhalb der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml-Plasma.
- Die neuen Therapien ermöglichen den Patienten ein **weitgehend normales Leben**.

Die **Prävalenz** in Deutschland ist über die Jahre ständig angestiegen und liegt derzeit nach Schätzung des Robert-Koch-Instituts bei knapp über **70.000 infizierten Patienten**. Die **HIV-Inzidenz** ist in den letzten drei Jahren stabil geblieben und liegt bei ca. **3.500 Neuerkrankten im Jahr 2012**. Die Konversion von HIV zu AIDS nimmt beständig ab, so dass die AIDS-Inzidenz seit den letzten 10 Jahren kontinuierlich fällt und ebenso hat die Zahl der an AIDS Verstorbenen laufend abgenommen und stabilisiert sich nunmehr auf einem

niedrigen Niveau (ca. **500 HIV-Todesfälle pro Jahr**) (Robert-Koch-Institut 2012).

Abbildung 14: In Deutschland lebten Ende 2010 ca. 70.000 Menschen mit HIV/AIDS.

Insbesondere die hohen Inzidenzraten der HIV-Infektion sind bedenklich.



Quelle: Robert Koch Institut (2010).

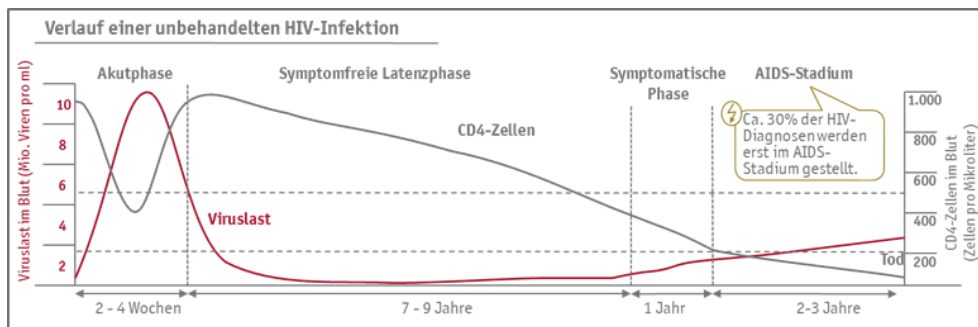
Die **Klassifikation** der verschiedenen Stadien einer HIV-Infektion wird sowohl anhand des klinischen Bildes als auch anhand von Laborkategorien (CDC-I bis CDC-III), welche die Konzentration der CD4-T Lymphozyten im Blut wiedergeben, vorgenommen. Ab der Klassifikation CDC-III steigt das Risiko für das Auftreten AIDS-definierender Erkrankungen, da dann die Konzentration der CD4-T Lymphozyten stark abgefallen und somit das Immunsystem des Patienten erheblich geschwächt ist (Centers for Disease Control and Prevention 1992).

Klinische Problematik und Prognose der Erkrankung

Die HIV-Infektion verläuft chronisch fortschreitend, wobei die klinische Symptomatik **direkt abhängig** ist von der Anzahl bzw. der Konzentration immunkompetenter CD4-T Lymphozyten im Blut. Das Klassifikationsschema der Centers for Disease Control and Prevention kombiniert deshalb auch die La-

Die Kategorie der CD4-Zellzahl mit klinischen Kategorien wie beispielsweise dem Auftreten typischer opportunistischer Infektionen oder AIDS-korrelierter Tumoren (Centers for Disease Control and Prevention 1992). Die **Immunkompetenz** des erkrankten Patienten kann unmittelbar an dem Laborparameter der CD4-Zellzahl abgelesen werden. Diese steht in direkter Korrelation mit der klinischen Symptomatik. Mit abnehmender **Immunkompetenz** steigt auch wieder die Viruslast, so dass zu Beginn der symptomatischen Phase beide Laborparameter gegenläufig imponieren.

Abbildung 15: Ohne Behandlung verläuft eine HIV-Infektion binnen 10 bis 14 Jahren tödlich.



Quelle: in Anlehnung an: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (2012); Vogel et al. (2010).

Ansatzpunkte arzneimitteltherapeutischer Interventionen

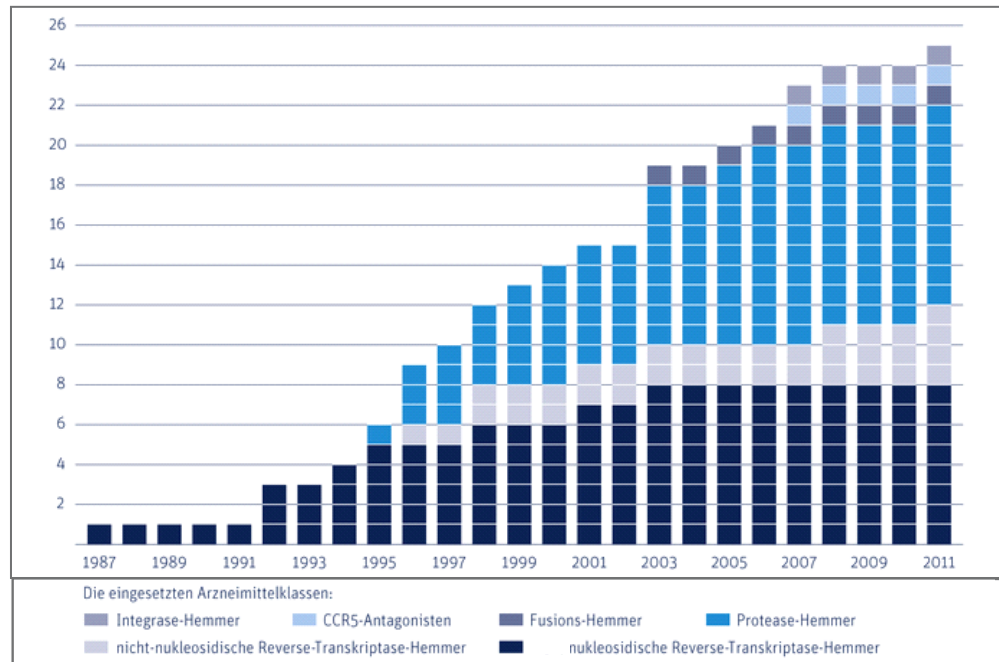
Auf Grund der intensiven, weltweit vernetzten Forschung zu HIV und AIDS steht dem Therapeuten mittlerweile ein **umfangreiches Arsenal an Wirkstoffen** zur Verfügung, die er für die gezielte antiretrovirale Therapie kombiniert einsetzen kann (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. 2012).

Das Ziel der Therapie ist, die **Immunkompetenz des infizierten Patienten so lange wie möglich zu erhalten**, damit die Viruslast verringert wird, die Progression der Erkrankung hin zum AIDS-Vollbild unterbleibt und Symptome nicht auftreten bzw. zurückgeführt werden können (Vogel et al. 2010). Das gelingt durch eine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) oder auch cART (combined Anti-Retroviral Therapy), die darauf abzielt, die Vermehrung

Ziel der medikamentösen Therapie ist die Suppression der Viruslast und der Erhalt der Immunkompetenz des Patienten.

des Virus in den T-Zellen, die zur Vernichtung der Immunzellen führt, zu unterbinden.

Abbildung 16: Ende 2011 standen 25 Medikamente unterschiedlicher Wirkstoffklassen für die Behandlung der HIV-Infektion zur Verfügung.



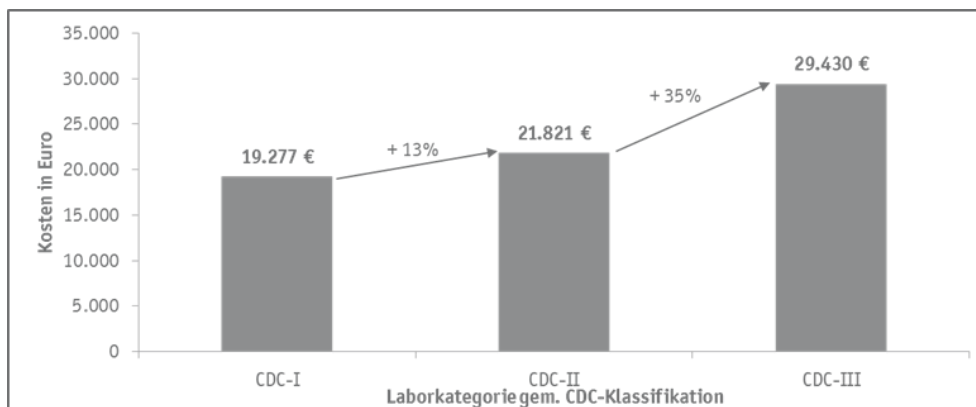
Quelle: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (2012).

Dies führt zu einer **Wiederherstellung** der Immunkompetenz des Patienten (Immunrekonstitution) und damit zu einer **Rückbildung** HIV-bedingter **Symptome**. Die Viruslast kann unter der HAART teilweise bis unter die Nachweisgrenze sinken, gleichwohl wird das Virus nicht vollständig eliminiert, sondern kann auch im späteren Verlauf bzw. bei einem Absetzen der Therapie erneut „aktiv“ werden. Solange die Infektion durch die Therapie unter Kontrolle gehalten wird und die T-Zellen in ausreichender Zahl und adäquater Funktionalität im Körper des Infizierten vorhanden sind, schreitet die Erkrankung nicht fort und die Therapie verbleibt **in einem ambulanten, niedrigschwelligen** Intensitätskorridor. Teure Eskalationen, die häufig mit Hospitalisierungen und Intensivbehandlungen verbunden sind, werden so vermieden.

Krankheitskosten der HIV-Infektion

In den letzten 30 Jahren, das heißt seit dem ersten Bekanntwerden von AIDS, hat sich der **Therapiefokus** von der Behandlung des AIDS-Vollbilds bzw. der symptomatischen Phasen in die frühe, asymptomatische Phase **verlagert**. Dennoch werden auch heute immer noch 30% aller HIV-Infektionen erst in der symptomatischen Phase erkannt (Vogel et al. 2010). Die Therapie der symptomatischen Phase und des **AIDS-Stadiums ist kostenintensiv**, wobei hier insbesondere die Krankenhausaufenthalte zu einer höheren Kostenbelastung führen. Die **Behandlung der frühen, asymptomatischen Phase** (CDC Klassifikation I) ist insbesondere durch die **Arzneimittelkosten** der HAART dominiert. Mit der Progression der Erkrankung wird die medikamentöse Therapie intensiviert, in der Regel durch eine Dosissteigerung. Zusätzlich werden symptomatische Folgeerkrankungen wie Infektionen und Tumoren therapiert. Diese Entwicklung führt zu steigenden Krankheitskosten der HIV-Infektion.

Abbildung 17: Studien zeigen, dass die Krankheitsprogression mit steigenden Kosten verbunden ist.



Die Therapie der symptomatischen Phasen der HIV-Infektion ist besonders kostenintensiv.

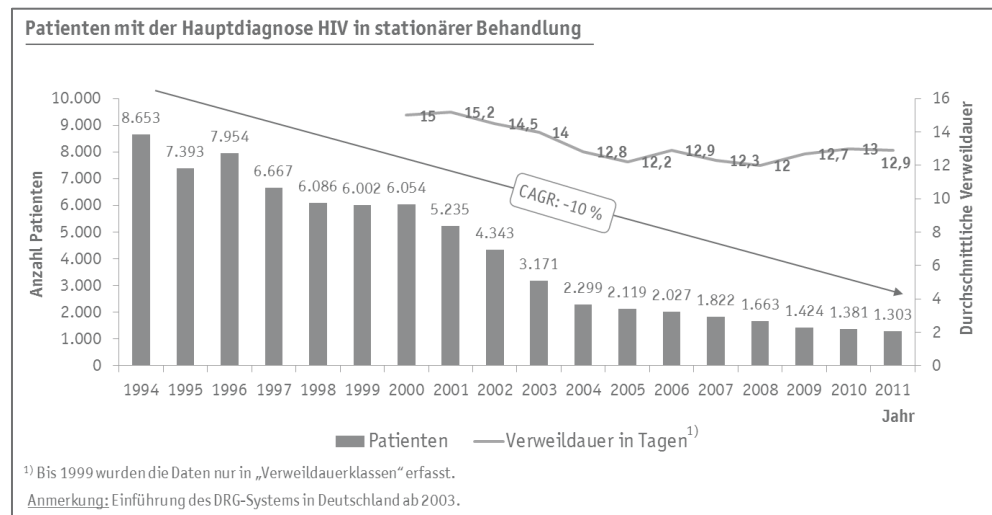
Quelle: Mostardt et al. (2012).

Die in den letzten Jahren eingeführten, innovativen antiretroviralen Therapeutika, deren Effekt mit einem Laborparameter primär gemessen wird (T-Zellzahl und Viruslast), haben eine **noch vor wenigen Jahren zwingend tödlich** verlaufende Erkrankung **heute beherrschbar** gemacht und in eine „chronische Erkrankung“ überführt. Seit ca. 10 Jahren **sinkt** die Zahl der mit einer HIV-Infektion **in Krankenhäusern behandelten Patienten** kontinuierlich um

jährlich 10%, so dass sich im Jahr 2011 nur ca. 2% aller Infizierten in stationäre Behandlung begeben mussten.

Abbildung 18: Die Anzahl der HIV-bedingten Krankenhausfälle ist stark rückläufig, wobei die durchschnittliche Verweildauer relativ konstant ist.

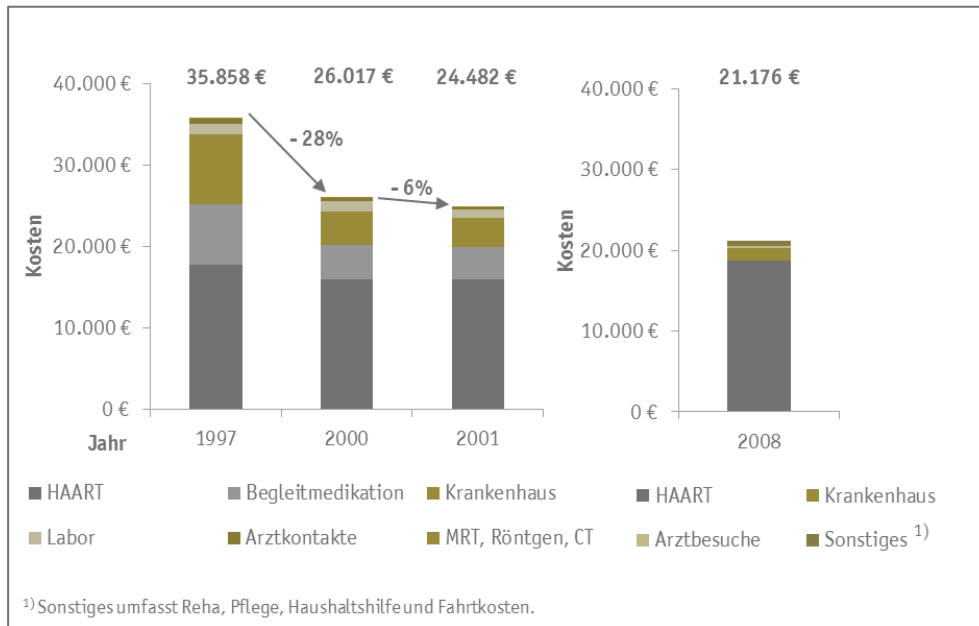
Die Anzahl an HIV-Patienten in stationärer Behandlung ist stark zurückgegangen.



Quelle: GBE-Bund (2013). Diagnosedaten der Krankenhäuser (bis 1999 nach ICD 9: 042-044 HIV-Infektion, ab 2000 nach ICD 10: B20-B24 HIV-Krankheit).

Insgesamt haben sich die durchschnittlichen direkten Kosten der HIV-Infektion verringert. Dies ist auf den deutlichen **Rückgang der Kosten für eine Begleitmedikation um 43%** und auf den **Rückgang der Hospitalisierungskosten um rund 52%** zurückzuführen, da mehr Patienten durch eine konsequente Therapie im asymptomatischen Stadium gehalten werden können (Stoll et al. 2002).

Abbildung 19: Seit 1997 haben sich die jährlichen direkten Kosten pro Fall erheblich reduziert.



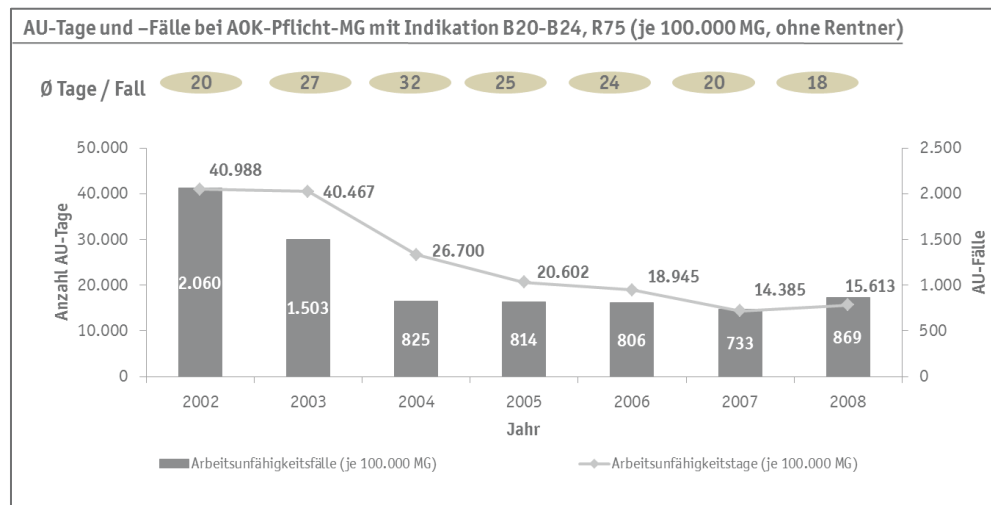
Die durchschnittlichen jährlichen Behandlungskosten haben sich im Zeitverlauf verringert, da mehr Patienten im asymptomatischen Stadium gehalten werden können.

Quelle: Stoll et al. (2002) sowie Mostardt et al. (2012).

Aber nicht nur die Progression und die Eskalation der Erkrankung hin zu hospitalisierungspflichtigen Symptomen wird durch das moderne Therapieregime verhindert, auch die Arbeitsunfähigkeit der HIV-infizierten Patienten hat sich durch die gute Kontrolle der Infektionen in den letzten 10 Jahren mehr als halbiert.

Abbildung 20: Insgesamt haben sich die HIV-bedingten Fehlzeiten seit 2002 stark reduziert.

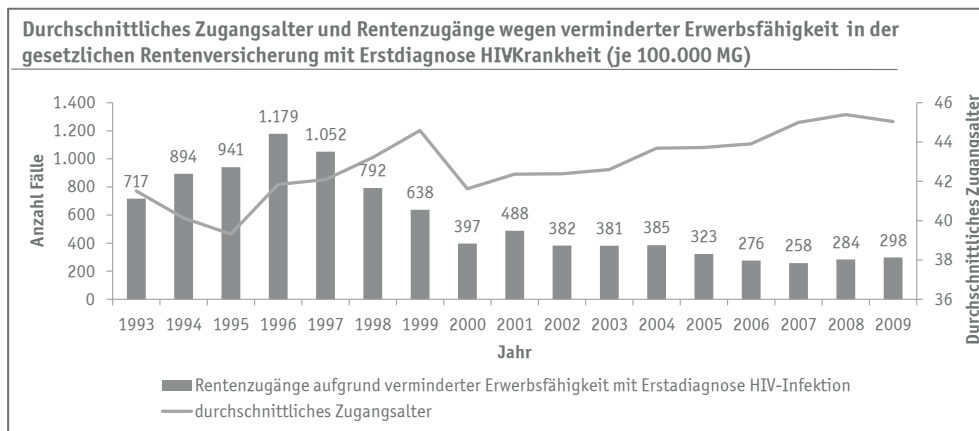
*Ebenfalls reduziert
haben sich Arbeitsun-
fähigkeitstage und -
fälle aufgrund einer
HIV-Infektion.*



Quelle: GBE-Bund (2013). Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern, MG: Mitglieder.

Dieser Erfolg spiegelt sich auch in der **nachhaltigen Erhaltung der Erwerbsfähigkeit** wider. So sind auch bei den Berentungen auf Grund der HIV-Infektionen bzw. einer symptomatischen AIDS-Erkrankung die Zahlen seit 10 Jahren stark rückläufig. Durch die modernen Therapien kann also auch die Leistungsfähigkeit bei leichten und mittelschweren Tätigkeiten sehr lange erhalten bleiben.

Abbildung 21: Die Rentenzugänge aufgrund von HIV-Infektionen haben sich seit Mitte der 1990er Jahre erheblich reduziert.



Der Erhalt der Leistungsfähigkeit durch moderne Therapieregime spiegelt sich auch in deutlich weniger Berentungen wider.

Quelle: GBE-Bund (2013): Rentenzugänge wg. verminderter Erwerbsfähigkeit sowie durchschnittliches Zugangsalter bei Renten wg. verminderter Erwerbsfähigkeit mit Erstdiagnose HIV-Krankheit (bis 1999 nach ICD 9: 042-044 HIV-Infektion, ab 2000 nach ICD 10: B20-B24 HIV-Krankheit).

Zusammenfassung und Fazit

Die HIV-Infektion und die konsekutiv entstehende Symptomatik bis hin zum Vollbild der AIDS-Erkrankung manifestieren sich in einer schweren, chronischen bzw. lebenslangen Gefährdung und Einschränkung der Immunkompetenz des infizierten Patienten. Abhängig von dieser Immunkompetenz, gemessen an der Anzahl funktionierender CD4-positiver T-Lymphozyten, entwickeln sich für die Krankheit spezifische Symptome, die schließlich bei einem vollständigen Zusammenbruch des Immunsystems unweigerlich zum Tod führen. Aufgrund intensiver Forschung ist es gelungen, moderne Therapeutika zu entwickeln, die den spezifischen Vermehrungsmechanismus des HI-Virus in den T-Zellen blockieren und dadurch die Funktionsfähigkeit des Immunsystems erhalten. Dadurch hat sich die Diagnose der HIV-Infektionen in den letzten 20 Jahren hin **von einem sicheren Todesurteil zu einer chronischen Erkrankung mit fast normaler Lebenserwartung** entwickelt. Die Therapie beginnt in den frühen, asymptomatischen Stadien und erreicht, dass der behandelte Patient in diesem Stadium über lange Zeit verharret. Das Eintreten einer symptomatischen Phase wird also verhindert bzw. lange hinausgezö-

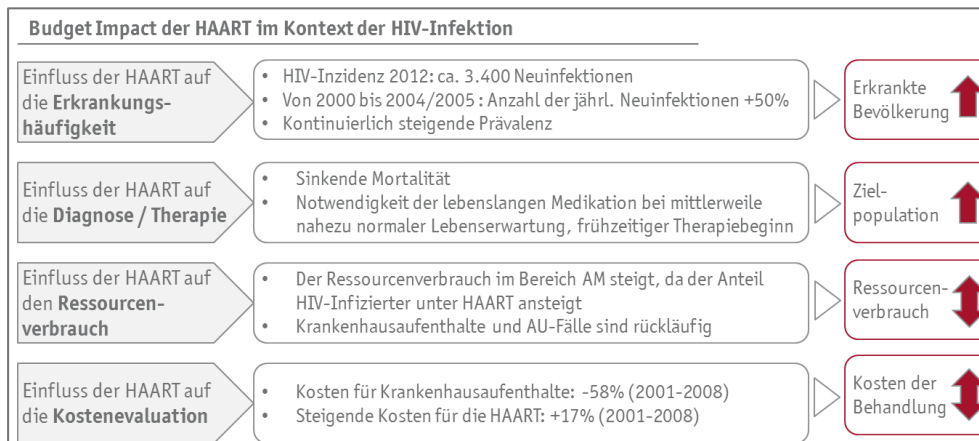
gert, so dass notwendige Krankenhausaufenthalte und die Therapie der symptomatischen Begleiterkrankungen wie opportunistische Infektionen und Tumoren unterbleiben können. Die Patienten bleiben unvermindert erwerbsfähig und müssen, im Gegensatz zu früher, nicht aufgrund der HIV-Infektion bzw. AIDS-Erkrankung früh berentet werden. **Die Gesamtkosten der HIV-Infektion pro Patient und Jahr sind deshalb über die Jahre um über 30% zurückgegangen**, wenngleich die Arzneimitteltherapie immer noch kostenintensiv ist.

Das Beispiel der Arzneimitteltherapie der HIV-Infektion durch eine Kombination moderner, retroviraler Therapeutika zeigt einerseits, dass die Diskussion von sogenannten patientenrelevanten Endpunkten bei der Bewertung des Nutzens von Medikamenten durchaus einen breiteren Horizont benötigt als dies in den gegenwärtigen Verfahren teilweise geschieht. Die Anzahl bzw. Konzentration immunkompetenter T-Zellen beim HIV-Infizierten ist der wesentliche Parameter, der ursächlich für die Symptomatik bzw. den Krankheitsprogress und damit auch für die Krankheitskosten ist. Es steht außer Frage, dass der Effekt der Therapeutika auf den Erhalt der immunkompetenten Zellen von höchster, entscheidender Patientenrelevanz ist, auch wenn dies in der gegenwärtig genutzten Definition fraglich wäre.

Das Beispiel der HIV-infektionsbedingten Kosten zeigt, dass eine **Gesamtkostenbetrachtung zur adäquaten Beurteilung** der eingesetzten Arzneimittel **notwendig** ist, da die teuren Stadien, die durch weitere Begleitmedikationen und einen Anstieg der Hospitalisierungsrate gekennzeichnet sind, mittels einer konsequenten Therapie im frühen, asymptomatischen Stadium vermieden werden können. Weniger krankheitsbedingte Fehlzeiten führen zudem zu geringen **Krankengeldzahlungen** und entlasten somit das Budget der GKV. Weiterhin profitieren andere Säulen der deutschen sozialen Sicherung von der Effektivität der Therapie: deutlich geringere **Frühberentungen** kommen der Rentenversicherung zu gute. Ebenfalls ist zu vermuten, dass es deutlich weniger HIV-bedingte **Pflegebedürftige** gibt, was der Pflegeversicherung Kosten spart. Der Erfolg des HAART-Regimes hat zu einer Steigerung der Prävalenz der Erkrankung geführt hat und damit zu einer Verdopplung der Gesamtkosten im System. Dieser auf das gesamte System bezogene **Budget-**

Impact-Effekt ist allerdings ein sozialpolitisches, systemisches Phänomen und liegt außerhalb der Einflussosphäre der Unternehmen, welche die potenten antiretrovirale Medikamente entwickelt haben und entwickeln.

Abbildung 22: Die HIV-Epidemie und der Erfolg der Therapie stellen eine erhebliche Belastung für das Gesundheitssystem dar.



Quelle: SKC-/ Herescon-Analyse; Daten entnommen aus: Stoll et al. (2002), Mostardt et al. (2012), RKI (2012).

Der Erfolg der HAART hat zu einer dramatischen Steigerung der Prävalenz der Erkrankung und somit zu einer Verdopplung der Gesamtkosten im System geführt. Dieser Effekt liegt allerdings außerhalb der Einflussosphäre der Pharmaunternehmen.

3.3. Epilepsie: Konsequenzen der Kostenkalkulation in der Nutzenbewertung für den Zugang zu Arzneimittelinnovationen

Krankheitsbild und Epidemiologie

Die Epilepsie ist ein **neurologisches Anfallsleiden**, das in aller Regel mit mindestens einem generalisierten Anfall überraschend beginnt und durch wiederholt auftretende fokale, das heißt auf einzelne Körperregionen begrenzte, oder generalisierte Anfälle charakterisiert ist. Den Krampfanfällen liegen plötzlich auftretende, synchronisierte Nervenentladungen zugrunde, die ihren **Ursprung im zentralen Nervensystem** nehmen und von dort über die peripheren Nervenbahnen die motorischen Zielstrukturen zu den typischen und für den Beobachter eindrucklichen Zuckungen und Krämpfen veranlassen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2008).

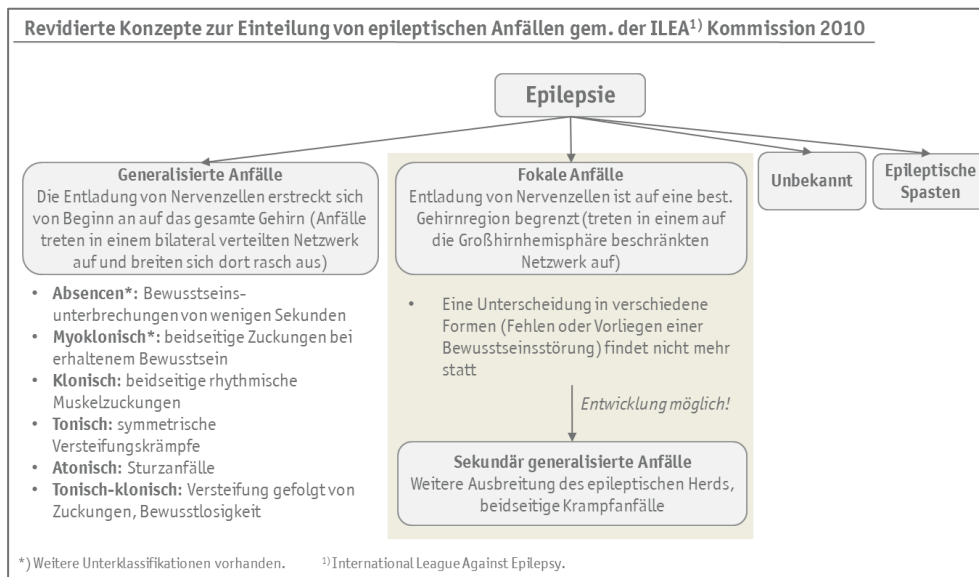
Epilepsie: Key Facts

- In Deutschland wird von ca. **800.000 Patienten** ausgegangen.
- Die Erkrankung ist durch **wiederholt auftretende Krampfanfälle** charakterisiert.
- Je nach Ausprägung der Anfälle besteht ein **Verletzungsrisiko** insb. durch Stürze; bei Anfallserien und langanhaltenden Anfällen kann **Lebensgefahr** entstehen.
- Die Anfallstypen lassen sich verschiedenen Klassen zuordnen, nach denen die Therapie ausgerichtet wird.
- Bei den fokalen Anfällen ist die Entladung von Nervenzellen auf eine bestimmte Gehirnregion begrenzt, bei den generalisierten Anfällen erstreckt sich die Entladung der Nervenzellen von Beginn an auf das gesamte Gehirn.
- Die rein **symptomatische Therapie** der Epilepsie zielt auf das Blockieren der Anfälle ab. Ziel ist die **Anfallsfreiheit bzw. Anfallskontrolle**.

Die Epilepsie ist durch wiederkehrende Krampfanfälle gekennzeichnet. Die genaue Ursache konnte bislang nicht gefunden werden.

Trotz intensiver Forschung sind die klinischen **Ursachen weiterhin unbekannt**. Es wird vermutet, dass ein Ungleichgewicht von Erregung und Dämpfung in miteinander verbundenen Nervenzellen (neuronalen Netzen) zu einer erhöhten Krampfbereitschaft führt und dass dann über spezifische oder auch unspezifische Trigger der eigentliche Krampfanfall ausgelöst wird. Zu den bekannten Risikofaktoren für das Entwickeln einer Epilepsie gehören neben einer genetischen Disposition, die nur bei einem geringen Anteil von Patienten eine Rolle spielt, vor allem Entzündungen und Verletzungen des Gehirns, frühkindliche Hirnschäden vor allem durch einen Sauerstoffmangel unter der Geburt, Hirntumoren und Durchblutungsstörungen oder auch Vergiftungen (AWMF 2008). Alkohol kann insgesamt die Krampfbereitschaft erhöhen. Die epileptischen Anfälle lassen sich in verschiedene **Klassen einteilen**, die im Wesentlichen symptomatisch abgegrenzt werden und für die sich die Therapieregime unterscheiden (Berg et al. 2010).

Abbildung 23: Die Anfallstypen lassen sich verschiedenen Klassen zuordnen, nach denen die Therapie ausgerichtet wird.



Quelle: in Anlehnung an: Berg et al. (2010) / Wolf (2008).

Die **Prävalenz** in Deutschland wird auf bis zu 1% geschätzt, so dass mit bis zu **800.000 Krampfpatienten** gerechnet werden kann (Brandt 2008). Die **Inzidenz** zeigt zwei Gipfel: in den ersten Lebensjahren – vor allem aufgrund frühkindlicher Schädigungen durch Geburtstraumata, Entzündungen oder aufgrund unreifer Hirnstrukturen bei Frühgeborenen – sowie im höheren Lebensalter jenseits des 70. Lebensjahres (Baumgartner, Pirker 2012). Die **Mortalität** des Epilepsiepatienten ist um das 2-3 fache erhöht (Pfäfflin 2011); so stellt der generalisierte Krampfanfall (Grand-mal-Anfall) immer noch eine gefährliche Situation dar, der durch den Anfall selbst oder beispielsweise durch Erstickern zum Tode führen kann. Es gilt als allgemein anerkannt, dass jeder Krampfanfall, insbesondere die generalisierten, zu einer weiteren Schädigung des Hirns führt und damit, im Sinne eines Teufelskreises, die Krampfbereitschaft weiterhin erhöhen kann (sogenannte „**Bahnung**“ der Epilepsie) (Specht 2008).

In Deutschland kann mit ca. 800.000 Krampfpatienten gerechnet werden. Die Mortalität ist um das 2-3-fache erhöht.

Klinische Problematik und Prognose der Erkrankung

Da die genauen Ursachen der Epilepsie bislang nicht klar und vermutlich individuell unterschiedlich sind, wird im Wesentlichen **symptomatisch behandelt**. Im akuten Krampfanfall bedeutet dies die **Unterbrechung des Krampfgeschehens und die Prophylaxe** krampfbedingter Folgen wie Traumata (Zungenbiss etc.). Der Hauptfokus der Therapie liegt auf der **Vermeidung der Krampfanfälle** bzw. einer Reduzierung des Krampfgeschehens und einer Unterdrückung der Generalisierung (Gallmetzer 2009). Da die generalisierten Anfälle meist als Notfälle imponieren, werden Patienten, die einen solchen Anfall erleiden in aller Regel stationär aufgenommen und entsprechend therapiert. Auch die Umstellung bzw. Einstellung auf ein Antikonvulsivum erfolgt häufig in einem stationären Setting, da Krämpfe unter der Therapie experimentell provoziert werden können, um die Wirksamkeit der verschiedenen, zur Verfügung stehenden Präparate auszutesten („trial and error“).

Ca. 60-70% der Betroffenen werden anfallsfrei. Dennoch gilt jeder vierte Patient als pharmakoresistent.

Das **wesentliche klinische Problem** ist einerseits die Unvorhersehbarkeit der auslösenden Situation, so dass ein Krampfanfall insbesondere in den ersten Stadien der Erkrankung für den Patienten und alle anderen Beteiligten völlig überraschend auftreten kann und andererseits der chronische Charakter der Erkrankung, so dass viele Patienten lebenslang therapiert werden müssen. Durch die therapeutischen Interventionen können **bis zu 60-70% der Betroffenen anfallsfrei** leben (Klamer et al. 2012). Die Remission der Erkrankung gilt als erreicht, wenn mindestens fünf Jahre kein Anfall mehr erlebt wurde (Pfäfflin 2011). Gleichwohl bleibt eine im Vergleich zur Gesamtbevölkerung erhöhte Krampfbereitschaft **lebenslang** erhalten.

Die klinische Herausforderung besteht außerdem darin, das richtige Medikament in der richtigen Konzentration für den individuellen Patienten zu finden. Auf Grund der vermuteten **hohen Heterogenität und Individualität** der Patienten, der Krampfherde und der zugrunde liegenden Ursachen kann dies mehrere Monate bis Jahre in Anspruch nehmen. **Fast jeder vierte Patient** gilt als **pharmakoresistent** (definiert als das Versagen von zwei geeigneten Behandlungsversuchen mit vertragenen sowie angemessen ausgewählten und eingesetzten Antiepileptika (Kwan et al. 2010)), wobei berücksichtigt werden

muss, dass auch die Rate der Patienten, die ihre Medikamente nicht vorschriftsmäßig einnehmen – also non-compliant sind – wie bei fast allen neurologischen Erkrankungen, sehr hoch ist (Specht 2008).

Ansatzpunkte arzneimitteltherapeutischer Interventionen

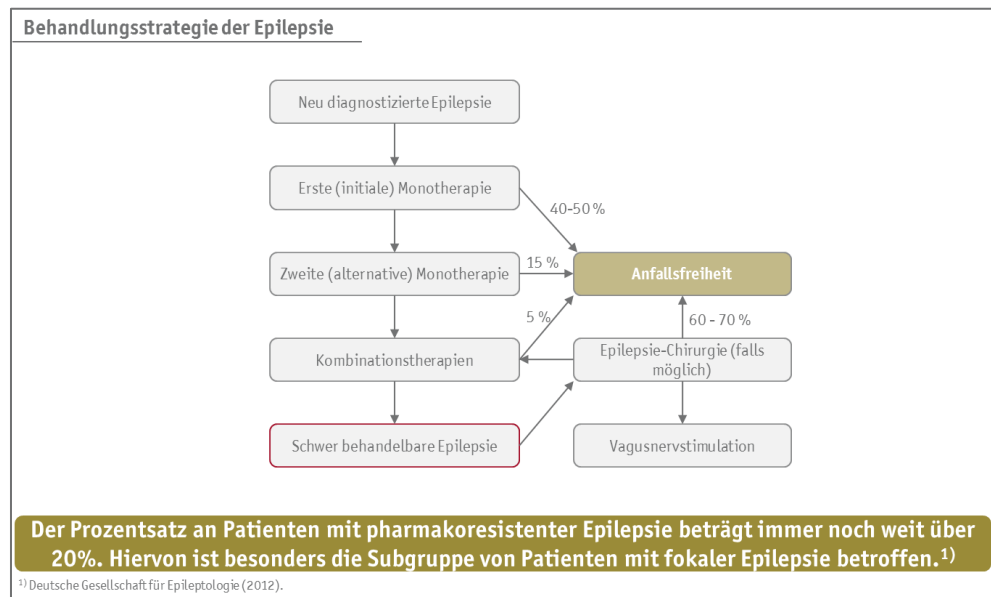
Die Arzneimitteltherapie der Epilepsie gehört historisch zu den ältesten Therapieformen in der Medizin. Die ersten als Antikonvulsiva (Krampfmedikamente) eingesetzten Medikamente kamen bereits 1912 auf den Markt (Phenobarbital) (von Wrede 2010).

Die **klassischen Antikonvulsiva**, die seit Jahrzehnten eingesetzt werden, gelten immer noch als Mittel der ersten Wahl und so wird auch knapp die Hälfte der Patienten mit diesen Präparaten behandelt (AWMF 2008, Fritze 2011). In den letzten 10 Jahren sind, ausgehend von neueren Forschungsergebnissen, **moderne Antiepileptika** auf den Markt gekommen, die andere molekulare Wirkungen verfolgen als die klassischen Antikonvulsiva. Die meisten Präparate greifen im synaptischen Spalt an, in dem sie die Übertragung der Nervenimpulse durch Neurotransmitter bzw. die Ionenflüsse an den Zellmembranen modulieren. Letztlich erfolgt die Therapiestrategie der Epilepsie nach einem kaskadierenden Vorgehen, bei dem nach Scheitern des ersten Therapieversuchs (dies ist bei bis zu 50% der Patienten der Fall) ein **zweiter, dritter oder vierter Versuch** unternommen wird bzw. eine Kombination verschiedener Wirkstoffe verschrieben wird, um eine Anfallsfreiheit bei erträglichen Nebenwirkungen zu erreichen (Baumgartner et al. 2008). Dieses einer Titration gleichkommende Verfahren des Austestens verschiedener Wirkstoffe erfolgt häufig in einem **stationären Setting**, d.h. unter der Beobachtung einer klinischen neurologischen Abteilung.

Oft gelingt eine erfolgreiche Epilepsitherapie erst im dritten oder vierten Anlauf.

Abbildung 24: Die medikamentöse Therapie der Epilepsie zielt auf das Blockieren der Anfälle ab.

Ziel der medikamentösen Therapie ist die Anfallsfreiheit bzw. -kontrolle. Die Therapiestrategie erfolgt nach einem kaskadierenden Vorgehen.



Quelle: in Anlehnung an: Baumgartner et al. (2008).

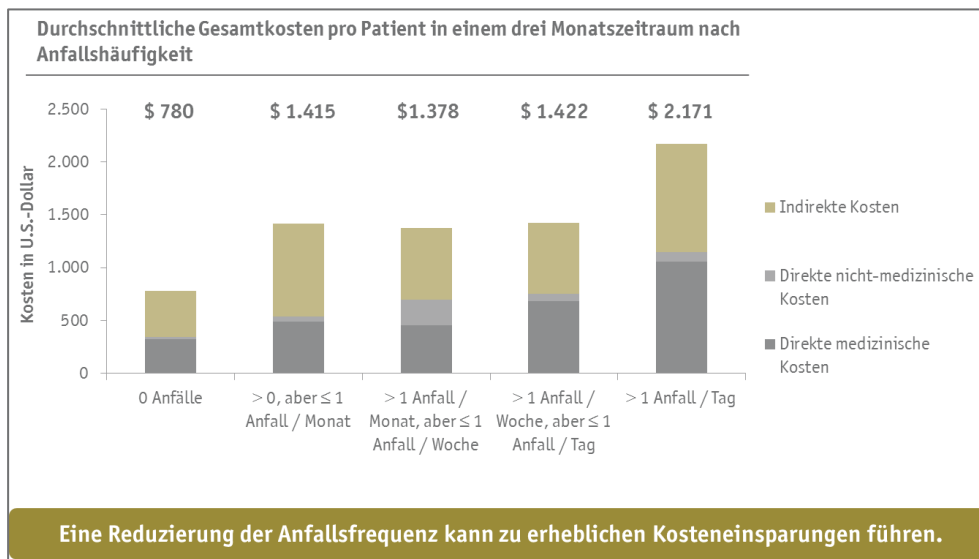
Für den behandelnden Arzt und seinen Patienten ist es also wichtig, **möglichst verschiedene Therapeutika**, die unterschiedlichen Wirkmechanismen folgen, zur Verfügung zu haben, wenn die ersten Therapieversuche scheitern. Da über 20% der Patienten als pharmakoresistent gelten, ist es von großer Bedeutung, dass Antikonvulsiva vorliegen, die an den **unterschiedlichsten Zielstrukturen** bzw. Erregungsmechanismen des zentralen Nervensystems angreifen. Aus diesem Grund ist die Weiterentwicklung und die Einführung von Präparaten mit neuartigen Wirkmechanismen für die Patienten von immenser klinischer Bedeutung (Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. 2012).

Krankheitskosten der Epilepsie

Bei der Epilepsie lässt sich **abhängig von der Krankheitsintensität und gemessen an der Anfallsfrequenz** eine Zunahme sowohl der direkten als auch der indirekten Kosten darstellen. Die Zunahme der direkten Kosten beruht dabei vor allem auf **Krankenhausaufenthalten** nach einem generalisierten Anfall als auch mehreren Therapieversuchen mit modernen und teureren Prä-

paraten. Der Anstieg der indirekten Kosten beruht auf der Zunahme der **Arbeitsunfähigkeit** aber auch krankheitsbedingten **Frühverrentungen**, da Epilepsiepatienten insbesondere bei Pharmakoresistenz bzw. hoher Anfallsfrequenz für viele Berufe ungeeignet sind bzw. erwerbsunfähig werden (van Hout 1997).

Abbildung 25: Die Gesamtkosten steigen mit zunehmender Anfallshäufigkeit deutlich.



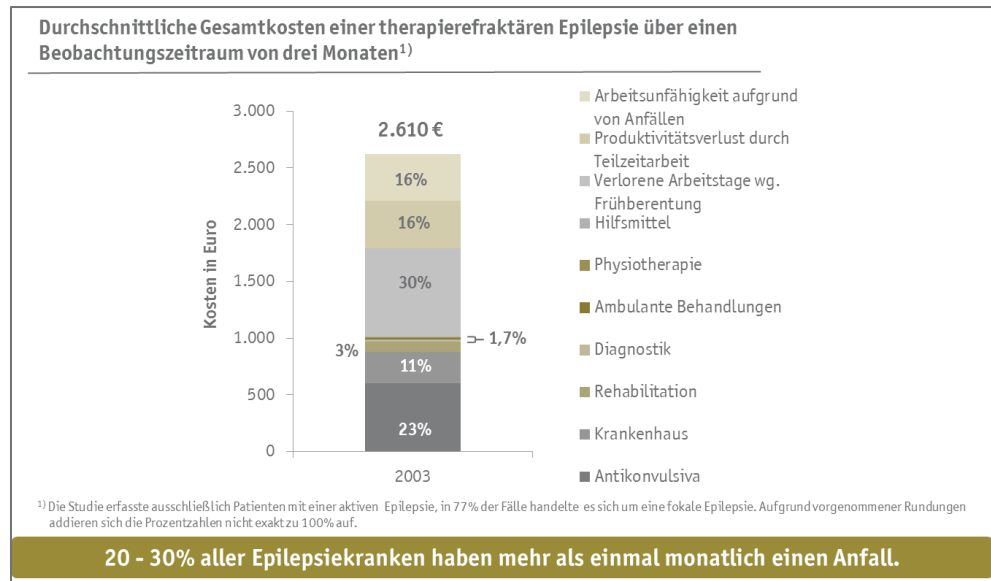
Mit steigender Anfallsfrequenz gehen steigende Kosten einher.

Quelle: van Hout et al. (1997).

Bei pharmakoresistenten Patienten **übersteigen die indirekten Kosten die direkten**, wobei die Frühberentung hierbei den größten Kostenfaktor darstellt.

Abbildung 26: Bei der therapierefraktären Epilepsie entstehen erhebliche Kosten.

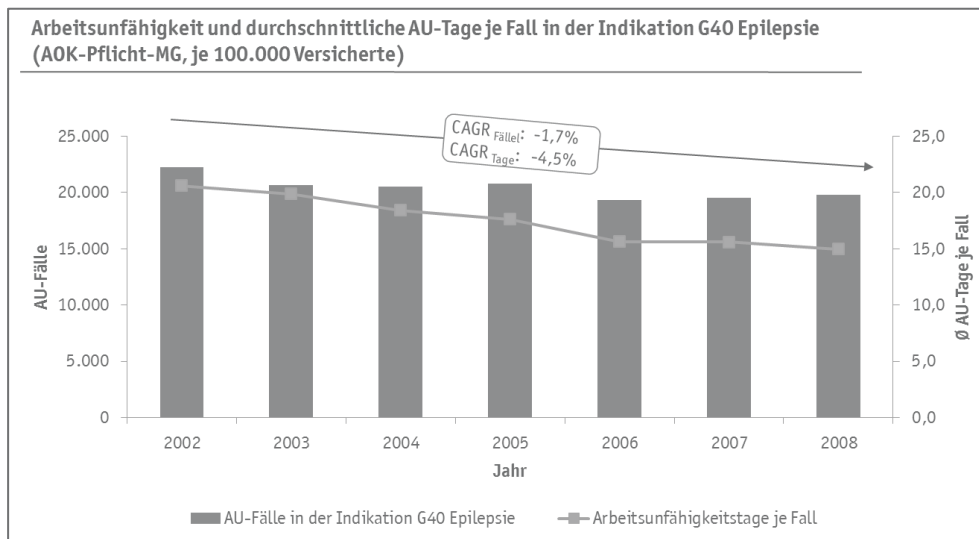
*Frühberentungen
sind bei pharmakore-
sistenten Patienten
der größte Kosten-
block.*



Quelle: Hamer et al. (2006).

Insgesamt hat sich begleitend mit der Einführung moderner Antikonvulsiva die Zahl der durch Epilepsie arbeitsunfähig gemeldeten Patienten um gut 10% reduziert. Die **Arbeitsunfähigkeitsdauer** durch Epilepsie ausgelöster Krankmeldungen ist im gleichen Zeitraum **um knapp 30% zurückgegangen** (GBE-Bund 2013). Dadurch haben sich die indirekten Kosten entsprechend reduziert. Allerdings profitiert weiterhin, wie oben beschrieben, ein erheblicher Anteil der Patienten von der Therapie aufgrund der individuellen Pharmakoresistenz nur in geringem Umfang. Hier existieren also noch **erhebliche Reserven**, wenn es gelingt, durch moderne Therapeutika die Rate und Anzahl der pharmakoresistenten Patienten entsprechend zu reduzieren.

Abbildung 27: Bei leicht sinkenden AU-Fällen pro Jahr sind die krankheitsbedingten Fehltag rückläufig.



Die krankheitsbedingten Fehltag haben sich begleitend mit der Einführung innovativer Antikonvulsiva reduziert.

Quelle: GBE-Bund (2013) – Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern (je 100.000 Versicherte); ICD 10: G40 Epilepsie, MG=Mitglieder.

Zusammenfassung und Fazit

Die Epilepsie ist eine schwere, bedrohliche und relativ häufig auftretende neurologische Erkrankung, bei der ausgehend von zentralnervösen neuronalen Herden fokale oder generalisierte Krämpfe der Motorik auftreten. Dies kann unmittelbar zur Gefährdung des Patienten führen, weshalb die **Mortalität auch um das Dreifache** gegenüber einem Gesunden erhöht ist. Des Weiteren führen **Folgeschäden** zu einer gesteigerten Arbeits- bzw. Erwerbsunfähigkeit der Patienten. Die wesentliche Problematik der Erkrankung liegt in ihrer Unvorhersehbarkeit und in dem hohen Maß an Therapierefraktärität (Pharmakoresistenz), was auf die hohe Heterogenität und Individualität der Krankheitsmechanismen im zentralen Nervensystem der Patienten zurückzuführen ist. Deshalb ist es für eine erfolgreiche Behandlung essentiell, dass dem Arzt ein Arsenal an Medikamenten zur Verfügung steht, die an **ganz unterschiedlichen Zielstrukturen** und in unterschiedlichen nervalen Reizmechanismen eingreifen, damit für den Patienten eine individuell befriedigende und klinisch erfolgreiche Lösung gefunden werden kann, die die Wirkungen mit erträglichen Nebenwirkungen in die Balance bringt. Eine Therapierefrak-

tätigkeit geht mit deutlich steigenden Kosten einher, was insbesondere durch die indirekten Kosten vor allem der Frühberentung des Patienten bedingt ist.

Da immer noch über 20% aller Epilepsiepatienten als therapierefraktär gelten, ist die **Entwicklung und Einführung moderner Antikonvulsiva**, die an bisher nicht adressierten Pathomechanismen angreifen, von entscheidender Bedeutung. Da die Epilepsitherapie ein hochindividuelles Unterfangen darstellt, bei dem vorher nicht klar ist, auf welches Präparat der Patient wie ansprechen wird, ist neben der Beurteilung einer Innovation auf Basis von erzielbaren **Cost-offsets** ein weiterer Punkt essentiell. Das Beispiel der Epilepsie zeigt, dass die statische Anwendung von Kostenevaluationen den Herausforderungen der Versorgung dieser Patienten nicht gerecht wird. Hier gilt es Verfahren zu entwickeln, um den **potentiellen Wert einer Innovation** – dadurch dass die Patienten prinzipiell eine Chance auf einen neuen Wirkmechanismus haben – in einer Kostenevaluation miteinzupreisen.

3.4. Zusammenfassung der Beispiele

Die vorangehenden klinischen Beispiele der rheumatoiden Arthritis, der HIV-Infektion und der Epilepsie zeigen eindrücklich, dass moderne medikamentöse Therapieregime **nicht nur zu einer Linderung** der teilweise schweren Symptome führen können, sondern **auch zu einer erheblichen Senkung der Kosten** in einzelnen Leistungsbereichen beitragen. Dies wird erreicht über die **Vermeidung der Krankheitsprogression** und damit die Vermeidung **kostenintensiver, höhergradiger Krankheitsstadien**, die Vermeidung der **Pflegebedürftigkeit** oder **Berentung**, aber auch durch den Erhalt der **Arbeits- und Erwerbsfähigkeit** des erkrankten Patienten.

Alle drei genannten Erkrankungen sind chronische Erkrankungen, die gemessen an ihrer Inzidenz und Prävalenz häufige, wichtige und relevante Erkrankungen sind, die auch in der nächsten Zukunft an Bedeutung gewinnen. Der ökonomische Mechanismus von Cost-offsets ist allerdings ein deutlich weiter verbreitetes Phänomen und lässt sich **auch an anderen Krankheitsbildern**, unter anderem auch bei den Volkskrankheiten Herzinsuffizienz, Diabetes mel-

litus und Asthma, nachweisen. Die insbesondere demografisch bedingte Veränderung der Morbiditätsstruktur in Deutschland mit der Zunahme chronischer Erkrankungen und der Zunahme von Multimorbiditäten der älteren Menschen verlangt nach einer stärker **sekundär präventiven Ausrichtung** der Therapien, die die Progression bzw. Eskalation der Erkrankungen möglichst hinauszögert bzw. vollständig vermeidet. Die modernen Therapeutika, die in den letzten Jahren für diese Krankheiten entwickelt wurden, verfolgen genau dieses Ziel und überzeugen in ihrer Wirksamkeit. Deshalb ist es **nicht adäquat**, die Kosten der Arzneimitteltherapie **ohne Berücksichtigung** der durch die Therapie erzielbaren **Einsparungen** in anderen Leistungsbereichen der GKV (z.B. stationäre Kosten, Krankengeld) – aber darüber hinaus auch in anderen Sozialversicherungen (z.B. Rentenzahlungen an Erwerbsunfähige zu Lasten der Rentenversicherung) – als Grundlage für die Erstattungsbetragsverhandlungen zu nehmen.

Weiterhin zeigen die oben aufgeführten Beispiele, dass der **Betrachtungshorizont** von einem Jahr bei chronischen Erkrankungen, die das Morbiditätsspektrum immer stärker dominieren, **viel zu kurz** ist. Die Perspektive, die im AMNOG und den damit verbundenen Ausführungsbestimmungen manifestiert ist, vergleicht ausschließlich die Arzneimittelkosten eines Jahres mit denen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In den drei genannten Beispielen würden die innovativen Präparate somit bei der rheumatoiden Arthritis eine Kostensteigerung um ca. 149% und bei der Epilepsie um ca. 173% zeigen. Die Arzneimittelkosten von HIV-Patienten pro Jahr sind insgesamt über die Jahre zurückgegangen, was an der geringeren Begleitmedikation für die typischen, mit dem Vollbild AIDS verbundenen Erkrankungen zurückgeht. Schon allein die Erweiterung der Kostenevaluation auf die gesamte GKV-Perspektive zeigt, dass den höheren Arzneimittelkosten beispielsweise bei der rheumatoiden Arthritis um **60% geringere Krankenhauskosten** gegenüber stehen. Bei der Epilepsie „erkaufen“ die um 173% höheren Arzneimittelkosten **69% geringere, direkte medizinische Kosten**, wenn der Patient anfallsfrei bleibt. Und auch bei der HIV-Infektion hat das moderne Therapieregime zu einer **Senkung der Krankenhauskosten der Patienten um ca. 57%** geführt. Neben Cost-offsets in der GKV zeigen sich weitere Einsparungen in anderen Sozial-

versicherungen (z.B. weniger krankheitsbedingte Frühverrentungen, welche der Rentenversicherung zu Gute kommen).

Die Ausführungen zeigen zusammenfassend deutlich: Die Kostenevaluation des AMNOG, die nur Arzneimittelkosten (inkl. Applikationskosten) für ein Jahr berücksichtigt, ist **unvollständig, greift zu kurz** und spiegelt dem Gesamtkontext nicht wider.

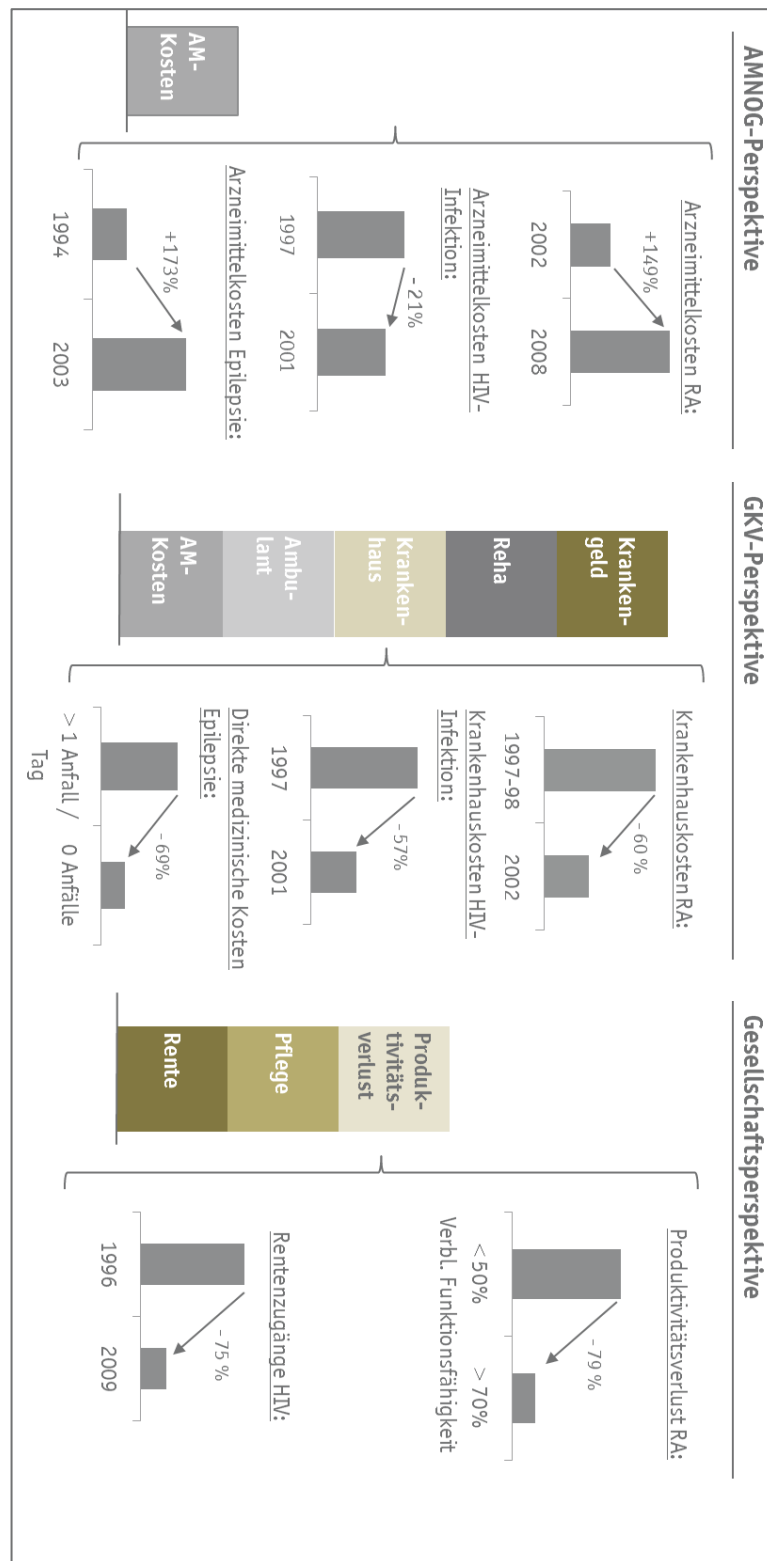
Eine adäquate Betrachtung der Kosten einer therapeutischen Intervention müsste, so wie in vielen Ländern auch, lege artis geschehen und die **Cost-offsets in anderen sozialen Sicherungssystemen** miteinschließen, z.B. der Rentenversicherung durch vermiedene Berentungen, der Arbeitsunfähigkeit und Arbeitslosigkeit aufgrund von Krankheit und der Pflege. Hierzu liegen nur sehr sporadische Daten vor. Die oben ausgeführten Studien zeigen aber beispielsweise für die rheumatoide Arthritis, dass ein konsequentes, medikamentöses Therapieregime diese „**systemischen**“ **Kosten um knapp 80% senken kann**, wenn die verbleibende Funktionsfähigkeit der Gelenke bei über 70% liegt (siehe Abbildung 28).

Es liegt nahe, dass aufgrund der Verzerrung der Kostenbetrachtung **Fehlentscheidungen hinsichtlich der Allokation von Ressourcen**, das heißt Investitionen in moderne Therapieverfahren, akzeptiert werden. Diese Gefahr wird in dem folgenden Kapitel näher thematisiert. Eine strikt sektorale Betrachtung einzelner Kostenblöcke **widerspricht** nicht nur der **Krankheitsdynamik** und der zugrunde liegenden **finanziellen Mechanik**, sondern auch der dringend notwendigen Entwicklung von **gesamthaften Versorgungsansätzen**.

Die im **AMNOG** und den damit verbundenen Ausführungsbestimmungen festgelegte **Perspektive** (in Abb. 28 links dargestellt) betrachtet ausschließlich die Kostendynamik im Arzneimittelsektor und adressiert diese Dynamik mit Mechanismen der Kostendämpfung. Allein die Erweiterung der Perspektive auf die Gesamtkosten der **GKV**, die allerdings im Verfahren auch nicht seitens der Kostenträger eingenommen wird, da dies im Gegensatz zu den Verfahren in allen anderen Ländern gar nicht vorgesehen ist (s.o.), zeigt, dass moderne Arzneimittel aufgrund der Cost-offsets einen signifikanten Einsparungseffekt auf Ebene der direkten Gesamtkosten erzielen können (Abb. 28 Mitte). Nimmt

man die **gesellschaftliche** Perspektive unter Berücksichtigung auch der anderen sozialen Sicherungssektoren ein und betrachtet die Effekte moderner Medikamente in den diskutierten Indikationen, wird dieser generelle Kostensenkungseffekt noch größer. Da diese Effekte in der Regel nicht unmittelbar, sondern mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung eintreten, wird abermals deutlich, dass die bestehende Vorgehensweise der Kostenevaluation von Arzneimitteltherapien in der Bundesrepublik Deutschland **falsch** ausgestaltet ist.

Abbildung 28: In allen drei Indikationen konnten Cost-offsets in verschiedenen Bereichen aufgezeigt werden.



Quelle: Eigene Darstellung; Daten entnommen aus: Huscher et al. (2010), Kirchhoff et al. (2010), Stoll et al. (2002), Hamer et al. (2006), GBE-Bund (2013).

4. Auf dem Weg zu einer fundierten Kostenevaluation

Die bisherigen Analysen in dieser Studie haben gezeigt, dass das Verfahren zur Kostenevaluation im AMNOG-Prozess den wissenschaftlichen Standards widerspricht und nicht vollständig ist. Fehlallokationsentscheidungen knapper Mittel im Gesundheitswesen, die auf Basis einer nicht umfassenden Bewertung im AMNOG-Prozess gezogen wurden, können die Folge sein. Dies hat negative **Auswirkungen auf die Versorgung der Patienten** in Deutschland.

Folglich besteht **dringender Handlungsbedarf**, um einer Fehlallokation entgegen zu wirken. Beispiele aus dem Ausland haben bereits verdeutlicht, dass andere Bewertungsinstitutionen adäquate Kostenevaluationen durchführen.

Auch in Deutschland existieren Bewertungsprozesse, in denen die Einbeziehung von Cost-offsets – auch über einen längeren Zeitraum – explizit gefordert werden. Auf diese wird im folgenden Abschnitt näher eingegangen.

Evaluation von Selektivverträgen gemäß den Vorgaben des Bundesversicherungsamtes

In Deutschland haben Krankenkassen die Möglichkeit, ihren Versicherten **Selektivverträge** anzubieten. Dazu gehören Verträge der besonderen ambulanten ärztlichen Versorgung nach §73c SGB V sowie integrierte Versorgungsverträge nach §140 a ff. SGB V. Seit dem 1.1.2012 sind diese Verträge gemäß §71 Absatz 4 SGB V der für die Krankenkasse zuständigen Aufsichtsbehörde vorzulegen. Das Bundesversicherungsamt (BVA), die Aufsichtsbehörde für alle bundesunmittelbaren Kassen, hat daraufhin am 6.3.2012 ein Rundschreiben versendet und darin die Anforderungen an die Verträge konkretisiert (BVA 2012). Der Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (SVR) hat dieses Rundschreiben in seinem letzten Gutachten zitiert und in eigenen Worten zusammengefasst. Demnach sieht das BVA vor, dass bei der Evaluierung von Selektivverträgen **„Mehrausgaben in einem Sektor durch vertraglich abgesicherte oder bereits erfolgte Einsparungen** mit einem Nachweis anhand konkreten Zahlenmaterials in anderen Leistungsbereichen ausgeglichen werden. Bei allen Erstvertragsabschlüssen

Das BVA fordert explizit den Nachweis von Kosteneinsparungen in anderen Leistungsbereichen und verlangt die Einbeziehung von Cost-offsets in den Kalkulationen.

soll bereits mit der Übersendung der Verträge vorab ihre **Wirtschaftlichkeit** erläutert werden.“ (SVR 2012). Diese Forderung wird anhand eines Beispiels, welches wiederum in dem Rundschreiben des BVA angegeben ist, verdeutlicht: „Soweit ein Selektivvertrag die Zahl der stationären Leistungsfälle vermindern soll, bitten wir uns, bereits mit Übersendung des Selektivvertrages darzulegen, auf welche Weise die stationäre Vergütung gesenkt wird.“ (BVA 2012).

Diese Ausführungen zeigen, dass das BVA bei der Evaluation von Selektivprogrammen den Nachweis von Kosteneinsparungen in anderen Leistungsbereichen explizit fordert und die Einbeziehung von Cost-offsets in den Kalkulationen verlangt. Wenn das BVA diesen Einbezug bei der Evaluierung von Selektivverträgen explizit fordert, stellt sich die Frage, **warum die G-BA-Verfahrensordnung Cost-offsets** in anderen Leistungsbereichen bei ihren Evaluationen im Rahmen des AMNOG-Prozesses **ausdrücklich ausklammert**. Dies ist ein **nicht begründbarer Widerspruch** in den Vorgehensweisen von deutschen Bewertungsinstitutionen. Dabei widerspricht der G-BA nicht nur dem BVA: auch das IQWiG hat sich im Jahr 2009 in seinen methodischen Leitlinien zu der Durchführung von Budget-Impact-Analysen geäußert – diesen Anforderungen, welche im folgenden Abschnitt dargelegt werden, wird die Kostenevaluation im Rahmen des AMNOG-Prozesses nicht gerecht.

Die Durchführung von Budget-Impact-Analysen gemäß der methodischen Vorgaben des IQWiG

Auch das IQWiG fordert in seinen Methodenpapieren den Einbezug von Cost-offsets und einen Analysezeitraum von mindestens zwei Jahren.

Das **IQWiG** hat sich in seinen veröffentlichten Methodenpapieren eingehend mit Budget-Impact-Analysen beschäftigt. Hierbei sind sowohl die Ausführungen des Dokuments „Allgemeinen Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten“ (IQWiG 2009) sowie das „Arbeitspapier Kostenbestimmung“ (IQWiG 2009) von Relevanz. Die folgenden Passagen wurden direkt aus den Methodenpapieren zitiert:

„Die unmittelbaren Kosten neuer Gesundheitstechnologien übersteigen oftmals die Kosten bestehender Technologien. Diese erhöhten Kosten können

durch Einsparungen in anderen Bereichen des Gesundheitssystems ausgeglichen werden (**Cost-offsets**).“

„Da sich der Einfluss auf das Ausgabengeschehen nach der Einführung der neuen Gesundheitstechnologie im Laufe der Zeit wahrscheinlich verändert – sowohl aufgrund der allmählichen Marktanpassung als auch aufgrund längerfristiger Auswirkungen auf die betreffende Krankheit –, sollte dieser für **mindestens zwei Perioden** abgeschätzt und dargeboten werden.“

„In der gesundheitsökonomischen Evaluation ist ein reiner Vergleich der Technologiekosten von neuen und bestehenden Technologien nicht hinreichend. ... Im Allgemeinen unterscheiden sich Gesundheitstechnologien jedoch nicht nur in den reinen Technologiekosten, sondern auch in den Auswirkungen auf die (nachfolgenden) Kosten durch die Inanspruchnahme anderer Gesundheitsleistungen (und natürlich auch in den Auswirkungen auf den Nutzen). Die steigenden Kosten bei neuen Technologien können eventuell durch Einsparungen bei anderen Gesundheitsleistungen kompensiert werden. **Cost-offsets** werden realisiert, wenn eine neue Technologie (z. B. Medikament A) gegenüber den bestehenden Technologien (z. B. bisher einziges Medikament B) zu Kosteneinsparungen bei anderen Gesundheitsleistungen (etwa bei Krankenhausaufenthalten und Arztkontakten) führt.“

Die Aussagen zeigen deutlich, dass **auch das IQWiG** den Einbezug von **Cost-offsets** und einen Zeithorizont von **mindestens zwei Jahren** fordert.

Zusammenfassend wird folgendes sehr deutlich: Die Kostenevaluation im AMNOG-Prozess weicht nicht nur von internationalen Standards sondern auch von etablierten Vorgehensweisen in Deutschland ab: Der BVA und das IQWiG fordern ausdrücklich den Einbezug von Cost-offsets in den Analysen. Um weiteren Fehlentwicklungen vorzubeugen, ist es **dringend geboten, die Vorgehensweise im AMNOG-Verfahren zur Kostenevaluation zu ändern:**

Cost-offsets wie vermiedene Krankenhausaufenthalte müssen in den Kalkulationen berücksichtigt werden.

Mittelfristig sollten nicht nur Cost-offsets der GKV im AMNOG-Prozess berücksichtigt, sondern die Sozialversicherungsperspektive bei der Evaluation eingenommen werden.

Der Zeithorizont von zurzeit nur einem Jahr muss verlängert werden, um mittelfristige Kostenveränderungen in den Kalkulationen insbesondere bei chronischen Erkrankungen zu berücksichtigen.

Mittelfristig sind weitere Änderungen nötig, die jedoch eine Gesetzesänderung bedingen. Laut SGB V sollen die „Kosten der gesetzlichen Krankenversicherung“ im Rahmen der frühen Nutzenbewertung kalkuliert werden. Andere Sozialversicherungen wie Pflege- oder Rentenversicherung tragen jedoch ebenfalls Gesundheitsausgaben, wie in Kapitel 3 bereits eindrücklich gezeigt wurde. Die Gesetzliche Rentenversicherung zahlt beispielsweise Rehabilitationsleistungen für die erwerbstätige Bevölkerung und Renten an Personen, die krankheitsbedingt erwerbsunfähig geworden sind. Die soziale Pflegeversicherung übernimmt die Leistungen von Pflegebedürftigen, die Pflegegeld erhalten. Einsparungen in der Pflegeversicherung durch Arzneimittel, die beispielsweise die Pflegebedürftigkeit einer Person verhindern oder hinauszögern, werden in einer Kostenevaluation, die alleinig aus der Perspektive der GKV vorgenommen werden, nicht berücksichtigt. Evaluationen, die nicht den gesamten Versorgungskontext widerspiegeln und unvollständig sind, sind daher nicht valide.

Um Fehlentwicklungen vorzubeugen, ist es daher geboten, mittelfristig nicht nur Cost-offsets der GKV im AMNOG-Prozess zu berücksichtigen, sondern die Sozialversicherungsperspektive bei der Evaluation einzunehmen (Prenzl et al. 2010). Dies reduziert eine verzerrende Bewertung zwischen den Sozialversicherungen.

5. Fazit

Die Ergebnisse dieser Studie können wir in den folgenden fünf Punkten zusammenfassen:

1. Bei der Kalkulation der „Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung“ im Rahmen des AMNOG-Prozesses werden lediglich die Kosten der Therapie und Applikation für den Zeitraum von einem

Jahr berücksichtigt. Ressourcen, die durch die Einführung von innovativen Arzneimitteltherapien gespart werden, finden in den Bewertungen des G-BA keine Berücksichtigung. Diese Vorgehensweise entspricht nicht den im Gesetz geforderten „internationalen Standards der Gesundheitsökonomie“ – sowohl im Hinblick auf die wissenschaftliche Literatur als auch im Hinblick auf die Vorgehensweise anderer europäischer Bewertungsinstitutionen. Deutschland nimmt damit eine absolute und nicht begründete Sonderrolle ein.

Deshalb sollte das bestehende Verfahren auch unter dem Aspekt der europäischen Harmonisierung weiterentwickelt und an die internationalen Standards angepasst werden. Hierzu müssen einerseits Cost-offsets wie zum Beispiel vermiedene Krankenhausaufenthalte in den Kalkulationen berücksichtigt werden, und andererseits muss der Zeithorizont der Kostenkalkulationen von zurzeit nur einem Jahr verlängert werden, um auch die mittelfristigen Kosteneffekte einer innovativen Therapie angemessen zu berücksichtigen.

2. Der AMNOG-Prozess entspricht nicht anderen Vorgehensweisen in Deutschland: Der BVA und das IQWiG fordern ausdrücklich den Einbezug von Cost-offsets in ihren Bewertungen.

Deshalb sollten die Bewertungsmodalitäten von Innovationen im Gesundheitswesen - seien es innovative Arzneimittel, moderne medizintechnische Verfahren oder Prozessinnovationen im Sinne neuer Versorgungsmodelle - die in Deutschland von den verschiedenen Institutionen eingesetzt werden, methodisch harmonisiert werden, um die Innovationsfähigkeit des Systems zu erhalten und weiter zu fördern.

3. Die ausgewählten klinischen Beispiele zeigen eindrucklich, dass 1. durch moderne Arzneimittel Cost-offsets erzielt werden, 2. dass eine nicht umfassende Bewertung zu Fehlentscheidungen führt.

Deshalb sollte bei der Betrachtung und Evaluation von Krankheitskosten die spezifische Dynamik der Erkrankung berücksichtigt

werden. Hierzu zählt auch die breitere, gesellschaftlich relevante Perspektive wie die Morbiditätslast und die Notwendigkeit der Entwicklung von Therapiealternativen.

4. Bei der Betrachtung der Krankheitskosten werden bislang die Effekte systematisch ausgeklammert, die eine Heilung oder Linderung der Erkrankung auf Arbeits- bzw. Erwerbsfähigkeit oder Pflegebedürftigkeit hat. Vermiedene Pflegekosten- und Krankengeldzahlungen sowie vermiedene Berentungen bleiben bislang unberücksichtigt.

Deshalb ist es inhaltlich geboten, nicht nur die GKV-Kosten in den Kalkulationen zu berücksichtigen, sondern bei der Evaluation eine integrierte Perspektive auf die gesamten Sozialversicherungskosten einzunehmen.

5. Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung und insbesondere die sich anschließende Preisfindung in den Erstattungsbetragsverhandlungen folgt der Perspektive der Kostenträger und bedingt Allokationsentscheidungen der knapper werdenden finanziellen Ressourcen.

Deshalb ist es zur Vermeidung von weitreichenden Fehlentscheidungen geboten, dass eine notwendige Anpassung und Weiterentwicklung des AMNOG-Verfahrens gemeinsam mit allen Beteiligten erfolgt und die weit über den Arzneimittelpreis hinausreichenden Sichtweisen aller im Gesundheitssystem Handelnden, insbesondere aber die der Patienten, berücksichtigt.

6. Literaturverzeichnis

AQUA-Institut GmbH (2012). Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2011. NTX – Nierentransplantation. www.sqg.de

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2008). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie – Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter; www.awmf.org

Baumgartner C, Pirker S (2012). DFP: Aktuelles zur Diagnostik und Therapie der Epilepsie, Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie, 13 (2), 64-80.

Berg AT, Berkovic SF, Brodie M et al. (2010). Revidierte Terminologie und Konzepte zur Ein-teilung von epileptischen Anfallen und Epilepsien: Bericht der Klassifikations- und Terminologiekommission der Internationalen Liga gegen Epilepsie, 2005-2009. Akt Neurol 37 120-130.

Belgian Healthcare Knowledge Centre (KCE) (2012). Belgian Guidelines for economic evaluations and budget impact analysis: second edition. KCE reports 183C. www.kce.fgov.be

Brandt C (2008): Epilepsien in Zahlen, Informationszentrum Epilepsie (ize) der Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V, www.izepilepsie.de

Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2010). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach §130b SGB V (Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV) vom 28. Dezember 2010. Bundesgesetzblatt 68, 2324-2328.

Bundesversicherungsamt (2012). Rundschreiben vom 6.3.2012: Selektivverträge nach §§ 73c, 140a ff. SGB: Vorlagepflicht nach § 71 Abs. 4 SGB V in der Fassung des GKV-Versorgungsstrukturgesetzes. Bonn.

Centers for Disease Control and Prevention (1992). 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults; <http://www.cdc.gov>

College voor zorgverzekeringen (CVZ) (2006). Guidelines for pharmaeconomic research. Diemen. www.cvz.nl

Dannhardt G (1999). Rheumatische Erkrankungen – Grundlagen und Therapie. Springer: Berlin.

Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. (2012): Stellungnahme zu Retigabin/Trobalt; <http://www.dgfe.info>

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (2012): S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie: Handlungsempfehlungen der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus, www.dgrh.de

Deutsches Rheuma Forschungszentrum Berlin (2011). Daten der Kerndokumentation 2011; <http://dgrh.de>

Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW et al. (2005). Methods for the Economics Evaluation of Health Care Programmes. 3. Auflage. Oxford: Oxford.

Eisenreich S, Bierbaum M, Sohn S et al. (2011). Budget Impact Analysen. In: Schöffski O, von der Schulenburg JM (Hrsg.). Gesundheitsökonomische Evaluation. Springer: Berlin, 181-193.

Fritze J (2011). Psychopharmaka-Verordnungen: Ergebnisse und Kommentare zum Arzneimittelreport 2011, Psychopharmakotherapie 18, 245-256.

Gallmetzer P (2009): Medikamentöse Therapie der Epilepsie. Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 10, 16-22.

G-BA (2012). Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung. www.g-ba.de

GBE-Bund (2013). Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern ohne Rentner (HIV-Krankheit); www.gbe-bund.de

GBE-Bund (2013). Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern ohne Rentner (Rheuma); www.gbe-bund.de

GBE-Bund (2013). Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern ohne Rentner (Epilepsie); www.gbe-bund.de

GBE-Bund (2013). Diagnosedaten der Krankenhäuser bis 1999 (HIV-Krankheit, ICD 9), www.gbe-bund.de

GBE-Bund (2013). Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (HIV-Krankheit, ICD 10); www.gbe-bund.de

GBE-Bund (2013). Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit mit Erstdiagnose HIV-Krankheit bis 1999 (ICD 9), www.gbe-bund.de

GBE-Bund (2013). Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit mit Erstdiagnose HIV-Krankheit ab 2000 (ICD 10), www.gbe-bund.de

GBE-Bund (2013). Durchschnittliches Zugangsalter bei Renten wegen verminderter Erwerbsfähigkeit mit Erstdiagnose HIV-Krankheit bis 1999 (ICD 9), www.gbe-bund.de

GBE-Bund (2013). Durchschnittliches Zugangsalter bei Renten wegen verminderter Erwerbsfähigkeit mit Erstdiagnose HIV-Krankheit ab 2000 (ICD 10), www.gbe-bund.de

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012). Verfahrensordnung, zuletzt geändert am 6. Dezember 2012. www.g-ba.de

Greiner W, Damm O (2011). Die Berechnung von Kosten und Nutzen. In: Schöffski O, von der Schulenburg JM (Hrsg.). Gesundheitsökonomische Evaluation. Springer: Berlin, 2011, 23-42.

Hamer HM, Spottke A, Aletsee C et al. (2006). Direct and indirect costs of refractory epilepsy in a tertiary epilepsy center in Germany. *Epilepsia* 47, 2165-2172.

Haute Autorité de Santé (HAS) (2011). Medical Devices - Associated Products and Services covered by the LPP. Guide to the application dossier for inclusion, for modification of the conditions for inclusion and for the renewal of inclusion of a product or service under a brand name on the list referred to in Article L.165-1 to be submitted to the National Committee for the Evaluation of Medical Devices and Health Technologies (CNEDiMTS). www.has-sante.fr

Howard K, Salkeld G, White S et al. (2009). The cost-effectiveness of increasing kidney transplantation and home-based dialysis. *Nephrology* 14, 123-132.

Huscher D, Merkesdal S, Thiele K et al. (2006). Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis* 65, 1175-1183.

Huscher D, Thiele K, Sengler C et al. (2010). Kostenveränderung für rheumatoide Arthritis, ankylosierende Spondylitis, Psoriasis-Arthritis und systemischen Lupus erythematosus bei rheumatologisch betreuten Patienten zwischen 2002 und 2008. Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin 2010.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2009). Arbeitspapier Kostenbestimmung. Version 1.0 vom 12.10.2009

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2009). Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Kosten und Nutzen. Version 1.0 vom 12.10.2009. www.iqwig.de

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2012). Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis. www.iqwig.de

Jürgensen SJ, Arns W, Haß B (2010). Cost-effectiveness of immunosuppressive regimens in renal transplant recipients in Germany: a model approach. *Eur J Health Econ* 11, 15-25.

Kirchhoff T, Ruof J, Mittendorf T et al. (2010). Cost of illness in rheumatoid arthritis in Germany in 1997-98 and 2002: cost drivers and cost savings. *Rheumatology* 50, 756-761.

Klamer S, Weber YG, Lerche H (2012). Epilepsie – Wichtige Therapieempfehlungen für Praxis und Klinik. *Nervenheilkunde* 31, 263–269.

Kleophas W, Reichel H (2007). International study of health care organization and financing: development of renal replacement therapy in Germany. *Int J Health Care Finance Econ* 7: 185-200.

Krauth C, Hessel F, Hansmeier T. et al. (2005): Empirische Bewertungssätze in der gesundheitsökonomischen Evaluation - ein Vorschlag der AG Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation (AG MEG). *Gesundheitswesen* 67, 736-746.

Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT et al. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 51, 1069-1077.

Manger B (2005). Checkliste XXL – Rheumatologie, Verlag C.H. Beck oHG: München.

Mauskopf JA, Sullivan S, Annemans L et al. (2007). Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices – Budget Impact Analysis. *Value in Health* 10, 336-347.

Mostardt S, Hanhoff N, Wasem J et al. (2012). Cost of HIV and determinants of health care costs in HIV-positive patients in Germany: results of the DAGNÄ K3A Study. *Eur J Health Econ*, September 2012 (accepted).

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2008). Guide to the methods of technology appraisal. www.nice.org.uk

Norwegian Medicines Agency (NOMA) (2012). Guidelines on how to conduct pharmaeconomic analyses. www.legemiddelverket.no

Nuijten MJC, Mittendorf T, Persson U (2011). Practical issues in handling data input and un-certainty in a budget impact analysis. *Eur J Health Econ* 12, 231-241.

Österreichische Sozialversicherung (2009). Formularsatz für die Aufnahme in den Erstattungskodex. www.sozialversicherung.at

Pfäfflin M (2011). Epidemiologie der Epilepsien. Informationszentrum Epilepsie (ize) der Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V, www.izepilepsie.de

Pharmaceutical Benefits Board (PBB) (2003). General guidelines for economic evaluations from the Pharmaceutical Benefits Board (LFNAR 2003:2). www.tlv.se

Prenzler A, Reddemann S, von der Schulenburg JM (2010). Die Wahl der Perspektive bei gesundheitsökonomischen Evaluationen – eine interdisziplinäre Analyse. *Gesundheits- und Sozialpolitik* 64 , 30-37.

Prenzler A, von der Schulenburg JM (2011). Institutionen der Vierten Hürde. In: Schöffski O, von der Schulenburg JM (Hrsg.). *Gesundheitsökonomische Evaluation*. Springer: Berlin, 2011, 437-456.

Rheinhold-Keller E, Zink A (2011). Morbidität und Mortalität bei entzündlich-rheumatischen Krankheiten: Wie haben sie sich verändert? *Z Rheumatol* 70, 462-463.

Robert Koch Institut [Hrsg.](2012): Epidemiologisches Bulletin zum Welt-AIDS-Tag 2012, Nr. 47, 465-480.

Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (SVR) (2012). Sondergutachten 2012 des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen: Wettbewerb an der Schnittstelle zwischen ambulanter und stationärer Gesundheitsversorgung. www.svr-gesundheit.de

Schwartz F, Glennerster H, Saltman RB (1996). Fixing Health Budgets, Experience from Europe and North America, Chichester: Wiley 1996

Scottish Medicines Consortium (SMC) (2013). Budget Impact Template. www.scottishmedicines.org.uk

Siegmund-Schultze N (2013). Rheumatoide Arthritis: Wie früh therapieren und womit? Dtsch Arztebl 110, A 663-A 664.

Smolen JS, Nash P, Durez P et al. (2013). Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. Lancet 381, 918-929.

Specht U (2008). Medikamenten-Compliance bei Epilepsie. Der Nervenarzt 79, 662-668.

Statistisches Bundesamt (2009). Bevölkerung Deutschlands bis 2060. 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Wiesbaden. www.destatis.de

Statistisches Bundesamt (2013). Gesundheitsausgabenrechnung. www.gbe-bund.de

Stoll M, Claes C, Schulte E, Graf von Schulenburg et al. (2002). Direct costs for the treatment of HIV-Infection in a German cohort after the introduction of HAART. Eur J Med Res 7, 463-471.

UNAIDS (2011): World AIDS Day Report 2011, www.unaids.org

Van Hout B, Gagnon D, Souëtre E et al. (1997). Relationship between seizure frequency and costs and quality of life of outpatients with partial epilepsy in France, Germany, and the United Kingdom. Epilepsia 38, 1221-1226.

Verband forschender Arzneimittelhersteller (2012): Virus im Fadenkreuz – Therapien gegen AIDS; www.vfa.de.

Vogel M, Schwarze-Zander C, Wasmuth JC (2010) Therapie der HIV-Infektion. Deutsches Ärzteblatt 107, 507-516.

Von Wrede RD (2010). Aktuelle Studienlage zur Pharmakotherapie bei Epilepsie. Fortbildungstelegramm Pharmazie, 117-129.

Webster AC, Lee VW, Chapman JR et al. (2006). Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Transplantation 81, 1234-1248.

Werner A, Kurth R (1999): Die HIV-Infektion als Beispiel einer erworbenen Immunmangelerkrankung. Ganten D, Ruckpaul K (Hrsg.): Handbuch der Molekularen Medizin. Band 4, Springer: Berlin, Heidelberg, 1999, 3-39.

Westhoff G, Listing J, Zink A (2000). Loss of physical independence in rheumatoid arthritis: interview data from a representative sample of patients in rheumatologic care. Arthritis Care and Research 13, 11- 22.

Zink A, Minden K, List SM (2010): Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Robert Koch Institut (Hrsg.): Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 49.

Kontakt



schönermark
kielhorn
collegen

Schönermark Kielhorn Collegen

Beratungsgesellschaft mbH

Pelikanplatz 21

30177 Hannover

Fon +49 511 64 68 14-0

Fax +49 511 64 68 14-18

 **herescon gmbh**
health economic research & consulting

Herescon GmbH

Königsworther Straße 2

30167 Hannover

Fon + 49 511 897 093-10

Fax + 49 511 897 038-48



