

Regulierung und adäquate Preisbildung im Markt der Biosimilars

Dr. Sibel Altin
Cosima Bauer, M.A.
Prof. Dr. Uwe May
Dr. Anke Walendzik
Prof. Dr. Jürgen Wasem
Anissa Ziebe

IBES DISKUSSIONSBEITRAG

Nr. 220

März 2017

Regulierung und adäquate Preisbildung im Markt der Biosimilars

Projekt im Auftrag der Pfizer Deutschland GmbH

Dr. Sibel Altin (sibel.altin@medman.uni-due.de)

Cosima Bauer, M.A. (bauer@may-bauer.de)

Prof. Dr. Uwe May (may@may-bauer.de)

Dr. Anke Walendzik (anke.walendzik@medman.uni-due.de)

Prof. Dr. Jürgen Wasem (juergen.wasem@medman.uni-due.de)

Anissa Ziebe (anissa.ziebe@stud.hs-fresenius.de)

Impressum: Institut für Betriebswirtschaft und Volkswirtschaft (IBES)

Universität Duisburg-Essen

Universitätsstraße 12

45141 Essen

E-Mail: IBES-Diskussionsbeitrag@medman.uni-due.de

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung	7
1.1	Hintergrund.....	7
1.2	Zielsetzung.....	8
1.3	Fragestellungen und methodisches Vorgehen	9
2	Gesundheitsökonomische und ordnungspolitische Analyse des Biosimilarmarkts.....	10
2.1	Begriffsabgrenzung sowie arzneimittel- und sozialrechtliche Rahmenbedingungen.....	10
2.2	Akteure im Biosimilarmarkt und ihre strategischen Ansätze.....	15
2.3	Wettbewerbs- und regulierungstheoretische Einordnung von Biosimilars	16
2.3.1	Regulierungsrelevante Spezifika und wettbewerbspolitische Aspekte.....	17
2.3.2	Regulierungsziele und Zielkonflikte im Biosimilarmarkt.....	19
2.3.3	Grundlegende Konsequenzen für das Regulierungsgeschehen.....	22
3	Internationaler Vergleich von Regulierungsansätzen zu Biosimilars.....	24
3.1	Frankreich.....	24
3.1.1	Grundlagen des Krankenversicherungssystems	24
3.1.2	Erstattungs- und Preisbildungsregelungen für Arzneimittel.....	24
3.1.3	Regulatorische Handhabung von Biosimilars und Preisbildung.....	29
3.2	England.....	31
3.2.1	Grundlagen des staatlichen Gesundheitsdienstes in England	31
3.2.2	Erstattungs- und Preisbildungsregelungen für Arzneimittel.....	31
3.2.3	Regulatorische Handhabung von Biosimilars und Preisbildung.....	42
3.3	Niederlande.....	45
3.3.1	Grundlagen des Krankenversicherungssystems	45
3.3.2	Erstattungs- und Preisbildungsregelungen für Arzneimittel.....	47
3.3.3	Regulatorische Handhabung von Biosimilars und Preisbildung.....	49
3.4	Norwegen.....	51
3.4.1	Grundlagen des Krankenversicherungssystems	51
3.4.2	Erstattungs- und Preisbildungsregelungen für Arzneimittel.....	52
3.4.3	Instrumente der Nachfragesteuerung auf Generika- und Biosimilarmärkten	60
3.5	Zusammenfassende Schlussfolgerung und Implikationen für Deutschland.....	64
4	Pharmapolitische Diskussion und Empfehlung zur Gesetzgebung für den Biosimilarmarkt in Deutschland	64

4.1	Diskussion möglicher Regulierungsinstrumente	65
4.1.1	Aut-idem Substitution	65
4.1.2	Rabattverträge	66
4.1.3	Festbeträge	67
4.1.4	Open-House Verträge	68
4.1.5	Verordnungsquoten.....	68
4.1.6.	Therapiehinweise des G-BA	69
5	Gesundheitspolitische Diskussion und Empfehlungen an den Gesetzgeber.....	70
6	Literatur.....	72

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Analyseschritte zur Ableitung von Regulierungsinstrumenten im Biosimilarmarkt.....	17
Abb. 2: Regulierungsziele und Zielkonflikte.....	20
Abb. 3: Zielkonflikt: Einsparungen pro BIOS vs. Umfang des Markteintritts.....	22
Abb. 4: Regulierungstheoretische Einordnung von Biosimilars.....	23
Abb. 5: Verfahrensabläufe im Cancer Drug Fund.....	41
Abb. 6: Das Versicherungssystem der Niederlande	46
Abb. 7: Stufenmodell zur Preisbildung von Generika in Norwegen	54
Abb. 8: Entscheidungsprozess zur Erstattungsfähigkeit in Norwegen.....	56
Abb. 9: Erstattungsschema in Norwegen	58

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Vergleich von Generika, Biosimilars und biologischen Originalen	18
Tab. 2: Kriterien zur Bewertung des SMR	25
Tab. 3: Ordinalskala der SMR-Bewertung und Zuordnung der Erstattungsraten	26
Tab. 4: Kriterien zur Feststellung des ASMR.....	27
Tab. 5: Ordinalskala der AMSR-Bewertungen.....	27
Tab. 6: Bedingungen zur Einführung eines Tarif forfaitaire	28
Tab. 7: ICER Schwellenwerte, Empfehlungsgrade und entscheidungsrelevante Faktoren des NICE....	36
Tab. 8: Durch NICE verwendete Empfehlungsgrade.....	37
Tab. 9: Durch NICE verwendete Empfehlungsgrade im Rahmen des Cancer Drugs Fund	38

Abkürzungsverzeichnis

AIS	Arztinformationssystem
AM-VSG	Arzneimittel-Versorgungsstärkungsgesetz
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
APC	Area Prescribing Committee
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
BMWP	Biological Monitoring Working Party
BWP	Biologics Working Party
CAPI	Contrats d'amélioration de pratiques individuelles
CCG	Clinical Commissioning Group
CDF	Cancer Drugs Fund
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DBC	Diagnosis Treatment Combination
DDD	Definierte Tagestherapiedosis
D&TC	Secondary care drug and Therapeutics Committee
EMA	European Medicines Agency
EOL	End-of-life Kriterien
ESNM	Evidence summary: new medicines
GP	General Practitioner
HAS	Haute Autorité de Santé
HELFO	Helseøkonomiforvaltningen
ICER	Kosten-Effektivitäts-Relation
IGZ	Health Care Inspectorate
LEEM	Les entreprises du médicament
LIS	Legemiddelinnkjøpssamarbeid
MAH	Market Authorisation Holder

MEB	Medicines Evaluation Board
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
MoH	Ministry of Health
MRA	Medicines Regulatory Authority
MTA	Multiple Technology Appraisal
NHS	National Health Service
NIS	National Insurance Scheme
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NoMA	Norwegian Medicines Agency
PAS	Patient Access Scheme
PASLU	Patient Access Scheme Liaison Unit
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PPRS	Pharmaceutical Price Regulation Scheme
PSNC	Pharmaceutical Services Negotiating Committee
PTC	Pharmaceutic and Therapeutic Committee
RMOC	Regional Medicines Optimization Committee
ROSP	Rénumération sur objectif de santé public
SMR	Service Médical Rendu
STA	Single Technology Appraisal
UNCAM	Union nationale des caisses d'assurance maladie
VWS	Ministry of Health, Welfare and Sport
WGP	Wet Geneesmiddelprijzen (Price of Drugs Act)

I Einleitung

I.1 Hintergrund

Biosimilars stehen aktuell als spezifisches Segment des Arzneimittelmarkts exponiert im Lichte von Fachdiskussionen und pharmapolitischen Debatten. Dabei entzündet sich die Kontroverse um Biosimilars nicht zuletzt daran, dass diese Produktgruppe als kostenintensiv und zugleich verhältnismäßig wenig reguliert gilt. Infolgedessen werden hier von Seiten der Hersteller zukunftssträchtige Umsatz- und Gewinnchancen erhofft, während Kostenträger, verordnende Ärzte und deren jeweilige Standesorganisationen sowie Teile der Politik mit Biosimilars allem voran die Hoffnung auf Einsparpotentiale assoziieren und Hersteller von Originalpräparaten Risiken für Patientensicherheit und eigene Marktanteile verorten.

Die entsprechenden ökonomischen Potentiale werden anhand folgender Marktdaten deutlich: Der Verordnungsanteil (in DDDs) von patentfreien Biopharmazeutika am Markt der verordneten biologischen Arzneimittel lag im Jahr 2016 bei 73,4 %. Der Anteil der Biosimilars an diesen verordneten patentfreien Biopharmazeutika lag bei nur 1,8 %. Der restliche Versorgungsanteil entfiel auf patentfreie biopharmazeutische Erstanbieterpräparate. Im Hinblick auf den GKV-Umsatz von Biopharmazeutika (*AVP nach Abschlägen*) machen patentfreie Biopharmazeutika 44,5 % des Umsatzes (3,1 Mrd. €) aus. Lediglich 3,1 % (0,21 Mrd. €) entfallen auf Biosimilars. (AG Pro Biosimilars, 2016).

Vor dem Hintergrund dieser hohen ökonomischen Bedeutung und aus den gegensätzlichen Interessenlagen heraus fordern die an der Herstellung und dem Vertrieb beteiligten Akteure sowie Experten aus Wissenschaft und Wirtschaft z. T. Sonderregelungen zum Schutz der Biosimilars vor den - insbesondere im Generikamarkt - etablierten Regulierungsinstrumenten, während die Kostenträgerseite genau diese Sonderbehandlung überwiegend ablehnt.

Aus ökonomischer Sicht stehen Biosimilars in dem klassischen Zielkonflikt zwischen der Incentivierung von Innovationen und Markteinführungen einerseits und kostensenkenden Preisregulierungen andererseits. Ein Spezifikum des Biosimilarmarkts könnte dabei der mögliche Trade-off zwischen Preisnachlässen im Bereich der Biosimilars (in Relation zum Originalpräparat), dem Marktanteil der Biosimilars und dem hiermit erzielbaren Einsparpotential (Budget Impact) für die Kostenträger sein. Vor diesem Hintergrund wird in der Fachöffentlichkeit diskutiert, ob im Bereich der Biosimilars aufgrund der dort relevanten Marktzutrittskosten in stärkerem Maße als bei Generika eine zu rigide Preisregulierung einer Markteinführung entsprechender Präparate entgegenstehen oder einen wirksamen Preiswettbewerb unterbinden könnte. Auf diese Weise würde ggf. zwar auf kurze Sicht das Einsparpotential aus etablierten Biosimilar-Märkten maximiert. Insgesamt würden aber mitunter zukunftssträchtige Märkte mit erheblichen Effizienzreserven möglicherweise gar nicht erst erschlossen.

Im Rahmen dieses Forschungsprojekts ist kritisch zu diskutieren, ob die sich für die Zukunft abzeichnende Regulierungssituation im Markt der Biosimilars (d. h. weitgehend der Verzicht auf Sonderregelungen für dieses Marktsegment) dem Anspruch einer angemessenen Auflösung des Zielkonflikts zwischen Innovationsanreizen und Finanzierbarkeit der Versorgung einhergehend mit einer gleichwertigen Berücksichtigung der GKV und Herstellerperspektive gerecht werden kann. In diesem Sinne kommt einer Lösung der beschriebenen Problematik eine zentrale Bedeutung in der Arzneimittelversorgung zu.

I.2 Zielsetzung

Vor dem skizzierten Hintergrund hat das Projekt im ersten Schritt das Ziel, die spezifischen Besonderheiten des Markts der patentfreien Biologika (Biosimilars und Originale) sowie der dort tätigen Anbieter zu identifizieren und in Abgrenzung zu anderen Segmenten des Arzneimittelmarkts darzustellen. Dabei wird insbesondere auf die Spezifika abgestellt, die mit Blick auf die Wettbewerbs- und Marktsituation und den sich daraus ergebenden Regulierungsbedarf relevant sein können. Diese Vorarbeit dient der Ableitung von Anforderungen und Kriterien, die an einen geeigneten Regulierungsrahmen, nicht zuletzt im Hinblick auf ein adäquates Preisniveau von Biosimilars zu stellen sind.

Die Ableitung der Kriterien erfolgt aus der gesellschaftlichen Perspektive. Hieraus ergeben sich unmittelbar die Ziele von Kostensenkungen in der Arzneimitteltherapie, eines breiten Zugangs zur Versorgung und der Förderung potentieller Schritttinnovationen. Im Kern tut sich im Rahmen der Zielerreichung dabei der klassische Zielkonflikt zwischen dem Erhalt von Innovationsanreizen einerseits und dem legitimen Kostensenkungsinteresse der GKV bzw. des Gesundheitssystems auf. Insofern sind in der Analyse die Perspektiven der Kostenträger-, der Hersteller und der Patientenseite miteinzubeziehen.

Im Mittelpunkt der weiterführenden Überlegungen, die auf der skizzierten Analyse aufbauen, steht die Diskussion der z. Z. im deutschen Arzneimittelmarkt gegebenen Regulierungsinstrumente wie z. B. Verordnungsquoten und Rabattverträge sowie möglicher alternativer Ansätze zur Steuerung des Biosimilarmarkts. Konkret wird analysiert, wie sich die Anwendung dieser Instrumente auf die Wettbewerbssituation, den Marktzutritt, die Marktdiffusion und die Preisbildung der Biosimilars auswirkt. Da dem Preis die zentrale Steuerungs- und Anreizfunktion im Hinblick auf die o. g. Zielkonflikte zukommt, ist speziell auch zu diskutieren, wie ein adäquater Preis durch geeignete Rahmenbedingungen induziert werden kann. Eine wesentliche Bedeutung kommt im Rahmen dieser Analyse auch der Frage zu, ob und inwieweit bzw. unter welchen Bedingungen Biosimilars und die ihnen vorausgegangenen Biooriginals als Substitute im pharmazeutischen wie ökonomischen Sinne zu betrachten sind.

Alle vorausgehenden Überlegungen dienen letztlich dem Ziel, einen ggf. vorhandenen politischen Handlungsbedarf aufzuzeigen und hierzu wissenschaftlich fundierte Argumente anzubieten. Diese sollen dabei hilfreich sein, die Regulierung von Biosimilars im Sinne einer bestmöglichen und nachhaltigen Lösung für Patienten und Marktbeteiligte in der Praxis zu gestalten.

I.3 Fragestellungen und methodisches Vorgehen

Vor dem beschriebenen Hintergrund und der skizzierten Zielsetzung ergeben sich für die Untersuchung die nachfolgend genannten Fragestellungen:

- Welche produkt- und marktspezifischen Besonderheiten kennzeichnen den Markt der Biosimilars?
- Welche Relevanz ist diesen Charakteristika aus pharmakoökonomischer Sicht beizumessen?
- Welche möglichen Konsequenzen und Probleme ergeben sich hieraus für pharmazeutische Unternehmen, die GKV und für das Versorgungsgeschehen aus statischer wie auch dynamischer Perspektive?
- Welche grundlegenden Konsequenzen ergeben sich hieraus für das Regulierungsgeschehen, um diesen Besonderheiten Rechnung zu tragen?
- Wie ist die Anwendung bestehender Regulierungsinstrumente und -mechanismen im Markt der Biosimilars zu bewerten? Welche Marktentwicklungen und Konsequenzen sind ggf. zu erwarten?
- Werden im internationalen Umfeld alternative Ansätze verwendet, deren Adaption auf den deutschen GKV-Markt diskussionswürdig erscheint?
- Welche Kriterien und Maßstäbe sowie ökonomischen Erfordernisse sind zu berücksichtigen, wenn Regulierungsinstrumente etabliert werden, die zu einem adäquaten Preisniveau für Biosimilars beitragen sollen?

Zur Beantwortung der genannten Fragestellungen werden im vorliegenden Projekt die nachfolgenden drei Arbeitsschritte durchgeführt:

- 1) Gesundheitsökonomische und ordnungspolitische Analyse des Biosimilarmarkts sowie Ableitung von Regulierungszielen aus gesellschaftlicher Perspektive

Identifikation und Darstellung der spezifischen Besonderheiten des Markts der Biosimilars und der dort tätigen Anbieter einschließlich einer Abgrenzung zu anderen Segmenten des Arzneimittelmarkts. Dabei wird insbesondere auf die Spezifika abgestellt, die mit Blick auf die Wettbewerbs- und Marktsituation und den sich daraus ergebenden Regulierungsbedarf relevant sein können. Mit dem auf diese Weise vertieften Verständnis des Biosimilarmarkts werden aus dem Blickwinkel einer gesellschaftlichen Perspektive entsprechende Anforderungen und Zielkriterien einer Marktregulierung für Biosimilars formuliert.

- 2) Internationaler Vergleich von Regulierungsansätzen zu Biosimilars in ausgewählten Ländern

Betrachtung ausgewählter Vergleichsländer im Hinblick auf die dort etablierten Regelungen und/oder praktischen Prozesse zum Umgang mit Biosimilars und der Preisfindung im Biosimilarmarkt. Diskussion der Übertragbarkeit dieser Maßnahmen auf Deutschland im Lichte der in Arbeitspaket I formulierten Zielkriterien der Regulierung. Als Referenzländer werden Frankreich, England, Niederlande und Norwegen untersucht. Diese Vorgehensweise kann sowohl zur Analyse und Bewertung vorhandener Instrumente wie auch – in einem etwaigen Folgeprojekt - zur Entwicklung neuer konzeptioneller Bausteine einen Beitrag leisten.

3) Pharmapolitische Diskussion und Empfehlungen zur Gesetzgebung für den Biosimilarmarkt in Deutschland

Basierend auf der Analyse des Arbeitsschritts I werden die z. Z. im deutschen Arzneimittelmarkt gegebenen Regulierungsinstrumente wie z. B. Verordnungsquoten, Rabattverträge und Festbeträge sowie mögliche alternative oder modifizierte Ansätze zur Steuerung des Biosimilarmarkts diskutiert. Dabei wird analysiert, wie sich die Anwendung dieser Instrumente auf die Wettbewerbssituation, die Marktdiffusion und die Preisbildung der Biosimilars auswirkt. Diese Effekte werden am Maßstab der zuvor formulierten Regulierungsziele gemessen, um dementsprechend konkrete pharmapolitische Empfehlungen ableiten zu können.

Das methodische Vorgehen der Untersuchung beruht zunächst darauf, die derzeit geübte Regulierung von Biosimilars auf Basis der gesetzlichen und untergesetzlichen Regelungen sowie der tatsächlich gelebten Praxis zu diskutieren und zu bewerten. Ein normativer Bewertungsrahmen wird auf Basis einer ökonomischen Betrachtung und aus den Perspektiven der Hersteller, Versicherten und des GKV-Systems abgeleitet. Die Bewertung derzeit praktizierter oder alternativer Regulierungsinstrumente sowie die Diskussion eines adäquaten Gesamtrahmens für Biosimilars setzen konsequent an den Ergebnissen dieser normativen Analyse an. Als weiterer methodischer Baustein der Untersuchung wird im internationalen Umfeld am Beispiel ausgewählter Länder nach praktizierten Verfahren zum Umgang mit Biosimilars gesucht und ggf. vorhandene Erfahrungen werden dokumentiert und – soweit sie im Hinblick auf den deutschen Markt relevant sind - diskutiert.

2 Gesundheitsökonomische und ordnungspolitische Analyse des Biosimilarmarkts

2.1 Begriffsabgrenzung sowie arzneimittel- und sozialrechtliche Rahmenbedingungen

Bei biologischen Arzneimitteln, auch Biologika bzw. Biologicals genannt, handelt es sich in der Regel um komplexe Proteinmoleküle, die nicht auf synthetischem Wege, sondern nur mit Hilfe gentechnologischer Methoden hergestellt werden können. Seit Einführung des ersten Vertreters dieser Wirkstoffklasse vor über 30 Jahren – Humaninsulin – nimmt der Anteil von Biologicals an den neu in den Markt eingeführten Wirkstoffen stetig zu. Heute sind Biologicals in der Therapie einer Reihe von Erkrankungen von großer Bedeutung. Mittlerweile sind laut Angaben des Herstellerverbands vfa (Verband forschender Arzneimittelhersteller) mindestens 240 Arzneimittel zugelassen, die gentechnisch hergestellt werden. Zudem befinden sich 627 Präparate in der klinischen Entwicklung (BCG und vfa bio, 2016).

Darüber hinaus werden seit 1996 sog. Biosimilars entwickelt (Sandoz o. J.), die von der European Medicines Agency (EMA) ebenfalls im Rahmen eines zentralen Verfahrens für die europaweite Vermarktung zugelassen werden (Anour 2014). Hierbei handelt es sich um Nachfolgeprodukte von Biologicals, deren Patentschutz abgelaufen ist.

Im Gegensatz zu generischen Arzneimitteln sind Biosimilars aufgrund der komplexen Natur und des Herstellungsverfahrens jedoch nicht identisch mit ihren Referenzarzneimitteln, sondern ähneln diesen (VFA 2009). Erweisen sich die Nachahmerprodukte gegenüber ihren Originalen als überlegen, liegen keine Biosimilars vor. In diesen Fällen spricht man von „Biobetters“ (Anour 2014).

Kennzeichnend für Biologicals ist, dass es sich in der Regel um Moleküle mit einem hohen Molekulargewicht und einer komplexen Struktur handelt, die eine nachgewiesene biologische Aktivität besitzen, die für das angestrebte therapeutische Ziel entscheidend ist. Die Herstellung dieser Moleküle erfolgt mit Hilfe von lebenden Zellen, wie Hefen oder Bakterien, im Rahmen eines aufwändigen Herstellungsprozesses, der jedoch von den Herstellern der Referenzpräparate nicht publiziert wird. Im Unterschied zu chemisch-definierten Wirkstoffen sind Biologicals aufgrund der Variabilität der lebenden Prozesse im Herstellungsverfahren auf der molekularen Ebene demzufolge heterogen. Hierdurch kann es zu Veränderungen der antigenen Eigenschaften sowie der Pharmakokinetik und -dynamik kommen (Hartmann, F. 2016). Insofern können Biosimilars, die auf ein Referenzarzneimittel Bezug nehmen, nicht identisch mit dem entsprechenden biologischen Wirkstoff sein, da sie ebenfalls in lebenden Zellen hergestellt werden. Sie sind jedoch ähnlich („similar“) und werden aus diesem Grund Biosimilars genannt (VFA 2013).

Biosimilars müssen aus den genannten Gründen als eine spezielle Produktklasse betrachtet werden, die auf der einen Seite von komplexen biologischen Arzneimitteln gebildet wird, denen ein aufwändiges Entwicklungsprogramm in Kombination mit einem komplizierten Herstellungsverfahren zugrunde liegt, auf der anderen Seite jedoch bereits existierenden Arzneimitteln ähneln, auf die sie im Rahmen des Zulassungsverfahrens Bezug nehmen. Um diesen Besonderheiten Rechnung zu tragen, hat die EU bereits im Jahr 2005 verbindliche Vorgaben zur Entwicklung und Zulassung von Biosimilars beschlossen, die als weltweit führend bezeichnet werden. So müssen beispielsweise umfassende Studien durchgeführt werden, die die Vergleichbarkeit der Produkte in Bezug auf die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit zeigen. Aufgrund der fortschreitenden wissenschaftlichen und technischen Entwicklung geben CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use), BWP (Biologics Working Party) und BMWP (Biological Monitoring Working Party) zahlreiche konkrete Richtlinien heraus, die einer stetigen Überarbeitung unterliegen.¹ So ist im Jahr 2015 eine überarbeitete „Guideline on similar biological medicinal products“ in Kraft getreten. Sie veröffentlicht generelle Prinzipien, die auf Biosimilars angewendet werden sollen. Darin ist festgelegt, dass Qualitätseigenschaften, biologische Aktivität, Sicherheit und Wirksamkeit der Biosimilars im Vergleich zu dem originalen Referenzprodukt nachgewiesen werden müssen.

¹ Insbesondere sind in diesem Zusammenhang die Richtlinien „Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues“ (CHMP/42832/05), „Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues“ (CHMP/49348/05) und „Similar biological medicinal product“ (CHMP/437/04) sowie zahlreiche produktspezifische Richtlinien zu nennen.

Nach der EMA wird der Erfolg eines Nachahmerpräparates immer davon abhängen, wie überzeugend die Ähnlichkeit mit dem Original dargestellt werden kann. Neben detaillierten Vorgaben, die die Hersteller von Biosimilars erfüllen müssen, um die Ähnlichkeit ihres Produkts mit dem Referenzprodukt aufzuzeigen, sind weitergehende Studien erforderlich. Einer umfassenden Studie zu physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften des Produkts folgen nicht-klinische und klinische in vivo Studien. Hierdurch sollen auch kleine Abweichungen zwischen dem Biosimilar und dem Originalpräparat angezeigt werden. Insgesamt sollen diese Studien dazu dienen, die Vergleichbarkeit der Produkte zu überprüfen und gegebenenfalls relevante Unterschiede aufzudecken (EMA 2014). Bei vergleichbarer Effizienz und Sicherheit mit dem Originalpräparat auf Basis der zuvor dargestellten Studien können europaweit Biosimilars für die Indikationen der Originale zugelassen werden. Bisher wurden 22 Biosimilars von der EMA zugelassen, und es ist absehbar, dass weitere folgen werden (Hartmann, F. 2016). Nach der Zulassung der Biosimilars für das Infliximab-Präparat Remicade, Inflectra und Remsima, äußerte sich die EMA zwar positiv zum Einsatz der Biosimilars für die unterschiedlichen therapeutischen Indikationen, für die auch Remicade zugelassen ist, jedoch machte sie keine Angaben zur Substituierbarkeit von Original und Nachahmer. Aufgrund des besonderen Charakters von Biosimilars, die sich maßgeblich von Generika unterscheiden, da letztere einfachere chemische Strukturen aufweisen und identisch mit ihren Referenzarzneimitteln sind, während es sich bei den Wirkstoffen von Biosimilars und denen der entsprechenden Referenzarzneimittel im Grunde genommen um dieselbe biologische Substanz handelt, aufgrund der o.g. komplexen Natur und der Herstellungsverfahren dieser Arzneimittel jedoch geringfügige Abweichungen möglich sind, betonen die europäischen Zulassungsvorgaben folgerichtig die bestehenden Unterschiede (EMA 2012). Die Verantwortung, diese Unterschiede zu bewerten, tragen die Mitgliedsstaaten der EU individuell (Bocquet, F., Paubel, P. 2016). Die EMA weist zudem auch ausdrücklich darauf hin, dass ihre Evaluationen keinerlei Empfehlungen zur Austauschbarkeit von Originalen und Biosimilars beinhalten, sondern die Substitutionsregulierung ist den jeweiligen sozialrechtlichen Vorgaben in den EU-Mitgliedstaaten unterworfen (EMA 2014). In Deutschland finden sich hierzu beispielsweise Regelungen zu Festbetragsgruppen, zur Aut-idem-Substitution von Arzneimitteln und zu Therapiehinweisen für neuere Wirkstoffe. Allen diesen Regelungen gemein ist die Tatsache, dass von einer grundsätzlichen Übereinstimmung ausgegangen und somit im Gegensatz zur Zulassung, bei der nur der hinreichenden Ähnlichkeit Rechnung getragen wird, die Austauschbarkeit hervorgehoben wird.

Die jedoch für die weiteren Überlegungen der vorliegenden Untersuchung grundlegende Frage, inwieweit eine vollständige Substituierbarkeit von Biologicals durch Biosimilars, über Neueinstellungen hinaus, auch bei Therapieumstellungen, aus medizinischer und pharmazeutischer Sicht als gegeben anzusehen ist, bleibt, wie beschrieben, seitens der Zulassungsbehörden auf europäischer und nationaler Ebene unbeantwortet und wird derzeit in Wissenschaft und Fachkreisen z. T. kontrovers diskutiert.

Insbesondere Fragen der Sicherheit und der Wirksamkeit von Biosimilars beschäftigen hierbei die Institutionen und die Fachkreise im Gesundheitswesen (Bocquet, F., Paubel, P. 2016). Die WHO definiert beispielsweise Biosimilars als „biotherapeutische Produkte, die hinsichtlich ihrer Qualität, Sicherheit und therapeutischen Effektivität einem bereits zugelassenen biotherapeutischen Produkt entsprechen“.

Diese Einschätzung der WHO impliziert einen hohen Grad an Austauschbarkeit. Unterstützt wird diese Positionierung der WHO durch die Tatsache, dass es auch bei den Referenzpräparaten zu Veränderungen im Herstellungsprozess kommt, wodurch heute hergestellte Präparate unter Umständen nicht mehr exakt mit den ursprünglichen Arzneimitteln übereinstimmen können (Hartmann, F. 2016). Der Grund hierfür ist, dass auch die Originalhersteller durch neue Produktionsverfahren eine Abweichung vom Originalprodukt und damit eine Biosimilarität erzeugen können. Im Rahmen einer „comparability exercise“ muss dann der Nachweis erbracht werden, dass das so entstandene neue Produkt biosimilar zum Original des Unternehmens ist. In diesem Zusammenhang bleibt eine Diskussion bezüglich der Austauschbarkeit dieser beiden Varianten des Produkts jedoch regelmäßig aus. Dies lässt beispielsweise auch die Österreichische Pharmakologische Gesellschaft in ihrem Positionspapier zum Thema Biosimilars die ärztlichen Bedenken bezüglich eines Austauschs von Original und Biosimilar als „etwas überzogen“ einschätzen.

Dennoch verweist auch sie darauf, dass Risiken der Medikamentenumstellung vom behandelnden Arzt zu tragen sind und empfiehlt daher eine sorgfältige Dokumentation (Freissmuth, M., Sitte H. H. 2014).

In Anbetracht der oben beschriebenen, immer noch mit Unsicherheit behafteten Aussagen, gibt es in den einzelnen EU-Mitgliedsstaaten zwar Empfehlungen zur Austauschbarkeit, aber keine diesbezüglichen gesetzlichen Regelungen. Die meisten Staaten unterscheiden zwischen der Substitution bei bisher unbehandelten Patienten, also Neueinstellungen, und der bei zuvor mit dem Originalpräparat behandelten, also Wechseln. Eine Empfehlung besteht zunächst nur für Neueinstellungen. Nur Frankreich hat diese Auffassung bisher gesetzlich verankert. Da es keine einheitliche Haltung von Regierungen und nationalen Behörden zum Thema der Substitution gibt und es sich vorrangig um Verschreibungen durch Krankenhäuser handelt, wird die Entscheidung über eine mögliche Substitution hauptsächlich durch die Krankenhäuser oder andere Gesundheitseinrichtungen übernommen (Bocquet, F., Paubel, P. 2016).

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft rät ihren Mitgliedern dazu, Patienten bei einer Neueinstellung mit Biosimilars oder nach einem Wechsel von Originalpräparaten zu einem Biosimilar engmaschig zu überwachen. Außerdem wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass es Veränderungen bezüglich der Dosierung und den Darreichungsformen geben kann (Hartmann, F. 2016).

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) als zuständige Zulassungsbehörde für biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in Deutschland weist demgegenüber darauf hin, dass zugelassene Biosimilars genauso eingesetzt werden können, wie die Originale. Dies gelte sowohl für Neueinstellungen, als auch für Umstellungen vom Originalpräparat auf ein Biosimilar. Hierbei beruft sich das Institut auf die Ergebnisse verschiedener Studien zur Austauschbarkeit, bei denen sowohl während der Studie als auch während der Nachbeobachtung die Wirksamkeit und Sicherheit der Patienten, bei denen ein Austausch des Originals mit einem Biosimilar stattgefunden hat, vergleichbar mit denen erscheinen, die weiterhin das Originalpräparat erhalten haben (PEI 2015).

Verschiedene Fachgesellschaften und Verbände, unter anderem der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller (vfa), weisen darauf hin, dass es dennoch wichtige, bislang unberücksichtigte oder nicht geregelte Aspekte in Bezug auf Biosimilars gibt. Beispielsweise die Extrapolation von Indikationen, aber auch die Austauschbarkeit und Substitution von Original- und Nachahmerpräparaten gehörten dazu.

Zudem gebe es unterschiedliche Biosimilars mit identischen Wirkstoffnamen, die sich in ihren Wirkungen und Nebenwirkungen dennoch unterschiedlich verhalten (Hartmann, F. 2016). Der Hauptbestandteil der Prüfung durch die EMA besteht im Vergleich des Biosimilars mit seinem Referenzarzneimittel, dass bereits durch die EU zugelassen ist und dessen Nutzen nachgewiesen wurde. Für die Zulassung des Biosimilars müssen Studien zur Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Präparats vorgelegt werden (EMA 2012).

Vor dem Hintergrund der kontrovers geführten Debatte werden zurzeit mehrere Studien durchgeführt, die zur Klärung der Frage der Austauschbarkeit von Biosimilars beitragen sollen (Hartmann, F. 2016). Hierzu zählt beispielsweise die Nor-Switch Studie, die zurzeit als eine randomisierte, doppel-blinde Phase 4 Parallelgruppen-Studie den Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit bei einem Austausch des Biosimilar Infliximab mit dem Originalprodukt für verschiedene Autoimmunerkrankungen erbringen soll.

Unterstützt wird dieses Projekt von der norwegischen Regierung und durchgeführt im Diakonhjemmet Hospital in Oslo, Norwegen (U.S. National Institutes of Health 2016). Weitere repräsentative Studien zur Austauschbarkeit sind die PLANETRA-Studie, bei der ebenfalls der Austausch zwischen Infliximab Original und Biosimilar, allerdings nur für Patienten mit rheumatoider Arthritis, und die PLANETAS-Studie, bei der Switches bei Ankylosing-Spondylitis-Patienten durchgeführt wurden (PEI 2015).

Neben der Durchführung von randomisierten Studien werden auch Register zur Nachbeobachtung der Biosimilaranwendung geführt. Ein solches Register bei der Verwendung der Infliximab-Biosimilars Remsima und Inflectra gibt es bereits als deutsches und britisches Rheumaregister, zudem bestehen zwei Registerstudien in der EU und in Korea (PEI 2015).

Im Lichte des dargestellten Erkenntnis- und Diskussionsstands bezüglich des Verhältnisses von Biosimilars zu ihren Referenzprodukten ist schlussfolgernd für den weiteren Verlauf der vorliegenden Analyse und im Hinblick auf das Regulierungsgeschehen in Deutschland folgender Sachstand festzuhalten: Eine Substitution biologischer Arzneimittel untereinander ohne eine ärztliche Beteiligung, d. h. im Zuge eines „normalen“ Aut idem-Austauschs in der Apotheke, erscheint nach derzeitiger (arzneimittelrechtlicher) Gesetzeslage nur für Präparate, die derselben biologischen Zellkultur entstammen, so genannte „Bioidenticals“, denkbar. Mit Blick auf etwaige Neuregelungen im Sinne einer Erweiterung der Austauschbarkeit auch auf Biosimilars ist das Verhältnis von Biosimilar und Biooriginal nach Neueinstellung und Therapieumstellung differenziert zu betrachten. Bei der Neueinstellung eines Patienten ist nach dem aktuell verfügbaren Stand der medizinisch-pharmazeutischen Erkenntnisse davon auszugehen, dass Biosimilar und Original gleichwertige Verordnungsalternativen darstellen; anderenfalls hätte die European Medicines Agency (EMA) dem Biosimilar keine arzneimittelrechtliche Zulassung erteilt. In der mikroökonomischen Terminologie entspricht dies dem Fall perfekter Substitute. Bezüglich der Austauschbarkeit biotechnologisch hergestellter Wirkstoffe bei Patienten, die bereits auf ein Präparat (Original oder Biosimilar) eingestellt sind, sollte hingegen (z. B. durch den G-BA) eine wirkstoff- und indikationsabhängige Prüfung vorgenommen werden.²

² Der Nachweis der Austauschbarkeit wird immer auf präparate- oder indikationsbezogener Basis erfolgen müssen. Eine verallgemeinernde Aussage zur Austauschbarkeit von Biosimilars (untereinander) und deren Referenzprodukten kann auf Basis präparate- oder indikationsbezogener Studien nicht erfolgen.

Insoweit künftig im Zulassungsverfahren für Biosimilars durch die EMA auch Therapieumstellungen Gegenstand klinischer Studien werden, kann diese Prüfung sich ggf. auf wirkstoff- und indikationsabhängige Adhärenzfragen beschränken. Soweit eine Therapieumstellung unter diesen Aspekten im Allgemeinen als vertretbar bewertet wird, scheint es geboten, dem verordnenden Arzt – wie bei Generika – im individuellen Fall die Möglichkeit einzuräumen, einen Austausch des verordneten Präparates auszuschließen.

2.2 Akteure im Biosimilarmarkt und ihre strategischen Ansätze

Neben der Art des Herstellers, d. h. der Frage, ob es sich z. B. um ein forschendes Unternehmen, einen Generikaproduzenten oder ein spezielles Biotech-Unternehmen handelt, werden im Rahmen der Marktbedingungen für ein konkretes biosimilares Produkt eine ganze Reihe weiterer Faktoren die strategische Aufstellung der Akteure – sowohl der Anbieter von Biooriginals als auch von Biosimilars – beeinflussen. Dabei geht es insbesondere um Faktoren, die den möglichen Marktanteil eines Biosimilars und die Dauer der erwarteten Vermarktung betreffen.

Wesentlich ist insbesondere der Grad der erwarteten Substituierbarkeit des Originals in der konkreten Patientenkielentel. Verbleibt eine wirtschaftlich relevante Klientel für das Biooriginal, wird dessen Hersteller weniger geneigt sein, in Preiskonkurrenz mit Biosimilars zu treten. Wird davon ausgegangen, dass in erster Linie bei Neueinstellungen substituiert wird, so ist wesentlich die Inzidenz einer Erkrankung von Bedeutung. Der Anteil der Patienten, denen ein Biosimilar neu verordnet werden kann, dürfte je Indikation bei akuten Erkrankungen deutlich höher liegen als bei chronischen. Weiterhin dürfte von Bedeutung sein, in welchem Setting die Erstverordnung stattfindet. Finden Ersteinstellungen von Patienten wesentlich in Krankenhäusern statt, so wird sich das Interesse der Marktkonkurrenten stärker auf den Krankenhausmarkt richten als auf den ambulanten Markt, da das verbleibende Patientenkollektiv bei Absehen von Medikationsumstellungen dort relativ klein sein wird und die möglichen Marktgewinne und –verluste eher geringfügiger sind.

Für die Anreizkonstellation bezüglich des Markteintritts des Biosimilarherstellers ist weiterhin die individuelle zeitliche Marktdynamik hinsichtlich der zu erwartenden Konkurrenz verbesserter Produkte und weitergehender von Innovationen durch neue Wirkstoffe in der Indikation von Bedeutung. Ist mit der Einführung von Biobetter oder relevante Therapieverbesserungen durch neue Wirkstoffe für die in Frage stehende Indikation innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums zu rechnen, mögen sich Entwicklungs- und Markteinführungskosten eines Biosimilars ggfs. nicht lohnen.

Zusammenfassend ist bei den oben stehenden Überlegungen festzuhalten, dass im Markt der Biosimilars anbieterseitig ein sehr heterogenes Feld an Unternehmen aktiv ist. Dieses Feld reicht einerseits von sehr spezialisierten biotechnologischen Nischenanbietern bis hin zu global und branchenübergreifend tätigen Großkonzernen. Andererseits ist mit speziellem Blick auf die in der pharmazeutischen Industrie klassische Rollenverteilung zwischen Generikaunternehmen und forschenden Arzneimittelherstellern erkennbar, dass Biosimilars nicht selten quasi spartenübergreifend zum Produktportfolio von Unternehmen gehören, und dass sogar die Konstellationen eines Anbieters von innovativen biotechnologischen Originalpräparaten und entsprechender Nachahmerpräparate z. T. in ein und demselben Unternehmen vorzufinden ist.

Gleichzeitig können die marktlichen Rahmenbedingungen sich je nach Produkt sehr unterscheiden, was potenzielle Marktanteile für Biosimilars und erwartete Marktzutritte von Biobetters angeht.

Es gibt demnach nicht *den* Typus eines repräsentativen Anbieters im untersuchten Marktsegment. Entsprechend fehlt es an einer Einheitlichkeit, Vorhersagbarkeit oder gar Bestimmtheit im Hinblick auf Erwartungen bzgl. der Zielsetzung und des taktischen sowie strategischen Verhaltens der Anbieter von Biosimilars. Ebenso heterogen sind die Kostenstrukturen der Anbieter. Die für eine wettbewerbstheoretische und -politische Analyse fundamentalen Nutzen- und Kostenfunktionen sind somit von Anbieter zu Anbieter unterschiedlich und nicht zuletzt deshalb für externe Beobachter schwer nachvollziehbar und bedürften einer eigenständigen vertieften empirischen und konzeptionellen Analyse. In der Folge ergibt sich daraus, dass Überlegungen zum Marktverhalten der Biosimilar-Anbieter und insbesondere deren Reaktion auf bestimmte Instrumente zur Regulierung bzw. Marktsteuerung mit einem größeren Maß an Unsicherheit belastet sind, als dies in anderen Segmenten des pharmazeutischen Markts der Fall ist. Demzufolge müssen Aussagen zur Eignung solcher Instrumente wie Festbeträge oder Rabattverträge gleichfalls sehr zurückhaltend und z. T. hypothetisch formuliert werden.

Aus dieser Situation, die nicht zuletzt für das praktische Regulierungsgeschehen und die Pharmapolitik unbefriedigend sein kann, leitet sich bereits an dieser Stelle der Untersuchung ein weiterer über das vorliegende Projekt hinausgehender Forschungsbedarf in diesem Kontext ab: Eine Typologisierung und ökonomisch-strategische Charakterisierung der Anbieter im Biosimilarmarkt wäre fundamental, um weitergehende und inhaltlich bestimmtere Aussagen zu einer adäquaten Regulierungspolitik für den Biosimilarmarkt zu treffen, als diese im weiteren Verlauf des Kapitels und der Untersuchung insgesamt bei dem z. Z. hierzu verfügbaren Informationsstand vertretbar sind.

2.3 Wettbewerbs- und regulierungstheoretische Einordnung von Biosimilars

Biosimilars stehen aktuell als spezifisches Segment des Arzneimittelmarkts exponiert im Lichte von Fachdiskussionen und pharmapolitischen Debatten. Ihre besondere Bedeutung und mithin der Stellenwert der einer Regulierung dieses Markts von interessierten Seiten beigemessen wird, leitet sich insbesondere daraus ab, dass Biosimilars als Nachahmerprodukte von patentfreien biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln („Biooriginals“) einen Wettbewerb in diesem Marktsegment induzieren können. Auf diese Weise tragen sie zur Wirtschaftlichkeit der Arzneimittelversorgung und zur Entlastung von Ressourcen auf Seiten der Kostenträger bei. Umstritten ist allerdings, welche Form der Regulierung geeignet ist um diesen Wettbewerb zu induzieren und mithin die Wirtschaftlichkeitspotentiale zu erschließen.

In den folgenden Unterkapiteln werden zunächst regulierungsrelevante Spezifika und wettbewerbsspolitische Aspekte des Biosimilarmarkts identifiziert (2.3.1). Im Anschluss daran werden Regulierungsziele und sich daraus ergebende Zielkonflikte im Biosimilarmarkt abgeleitet (2.3.2). Diese Arbeitsschritte schaffen die Voraussetzung, um unter zusätzlicher Berücksichtigung der Marktakteure und deren strategischen Zielen (2.2) grundlegende Anforderungen an den adäquaten Regulierungsrahmen für dieses Marktsegment abzuleiten (2.3.3) und Kriterien für die Preisfindung zu formulieren (2.3.4).

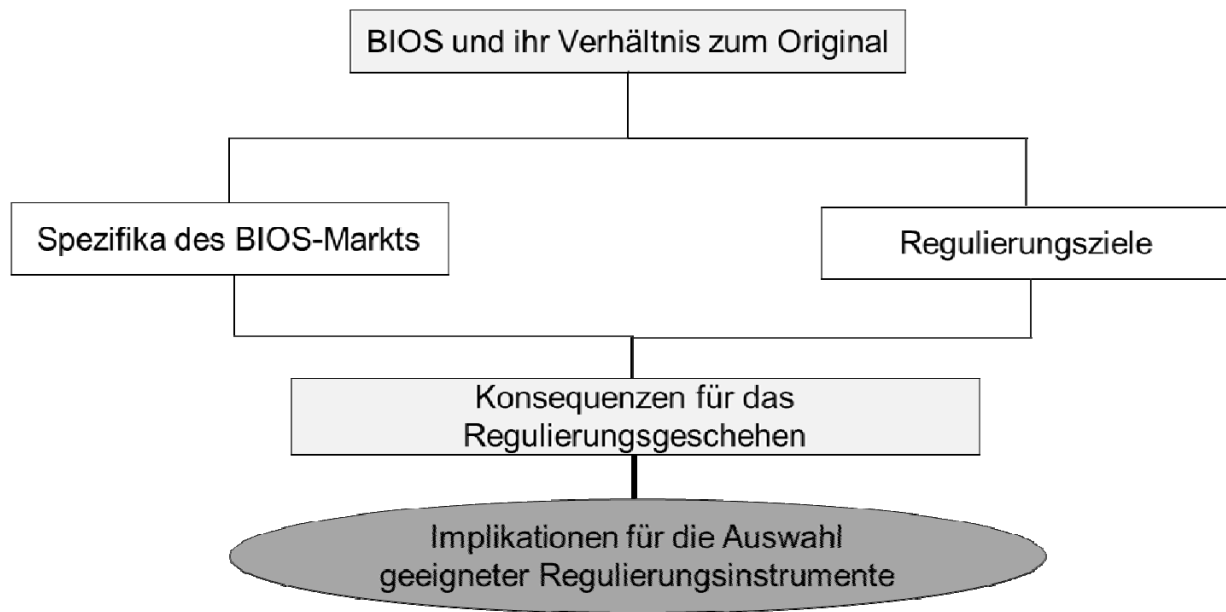


Abb. I: Analyseschritte zur Ableitung von Regulierungsinstrumenten im Biosimilarmarkt

2.3.1 Regulierungsrelevante Spezifika und wettbewerbspolitische Aspekte

Biosimilars sind keine innovativen Arzneimittel in dem Sinne, dass sie neue Wirkstoffe beinhalten oder neue Anwendungsgebiete bzw. pharmazeutische Behandlungsmöglichkeiten für Patienten erschließen. Der Aspekt der Stimulierung eines originären medizinischen Fortschritts, der bei der Regulierung innovativer Arzneimittel gesundheitsökonomisch eine maßgebliche Rolle spielt, entfällt somit für den Markt der Biosimilars sehr weitgehend; allenfalls können minimale therapierelevante Weiterentwicklungen (z.B. bei der Sicherheit) realisiert werden. Sie können aber als Nachahmerprodukte von patentfreien biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln („Biooriginals“) einen Wettbewerb in diesem Marktsegment induzieren, der selbst zum Gegenstand des Regulierungsinteresses werden kann.

Biosimilars sind darüber hinaus als Nachahmerpräparate biologischer Arzneimittel im Speziellen gegenüber Generika inhaltlich abzugrenzen und daher auch begrifflich zu trennen (Schreiberhuber 2010). Die Entwicklung und Zulassung unter Berücksichtigung der besonderen regulatorischen Anforderungen eines Biosimilars sind unter zeitlichen und finanziellen Aspekten deutlich aufwändiger, als dies bei einem Generikum der Fall ist (Daubenfeld et al. 2016). Den mit der Entwicklung verbundenen Markteintrittskosten kommt aus wettbewerbspolitischer Sicht und mit Blick auf die regulierungsrelevanten Spezifika von Biosimilars eine maßgebliche Rolle zu, auf die in Abschnitt 2.3.3 noch näher eingegangen wird.

Entwicklung / Produktion	Konventionelle Generika	Biosimilars	Biologische Originale
Wissenschaftliche Anforderungen	Niedrig	Mittel	Am höchsten
Zeit	3-4 Jahre	Ca. 8 Jahre	Mehr als 10 Jahre
Kosten	< 5 Mio. USD Bioäquivalenz ausreichend	Ca. 200 Mio. USD Verkürzte klinische Entwicklung	> 800 Mio. USD Normale klinische Entwicklung
Produktionsprozesse	Einfach, kurz	Komplex	Komplex, langwierig
Marketing & Vertrieb	Geringer Aufwand	Mittlerer Aufwand Werbung / Schulungen	Hoher Aufwand
Wettbewerber	Viele geringe Unterschiede	Einige Partielle Unterschiede	Wenige Sehr differenziert
Molekülart & -größe	Meistens kleine chemische Moleküle	Lange Polypeptid Ketten	
Herstellung	Chemische Synthese	Biotechnologische Synthese	
Applikationsform	Oral	Parenteral	

Tab. I: Vergleich von Generika, Biosimilars und biologischen Originalen

Quellen: Darstellung nach Deutsche Apotheker- und Ärztebank (2015), Daubenfeld et al. (2016)

An dieser Stelle ist allerdings darauf hinzuweisen, dass die Markteintrittskosten in bedeutenden Teilen auf internationaler Ebene anfallen und nicht an die Markteinführung in Deutschland gebunden sind. Dennoch verbleiben spezifische Markteintrittskosten für Deutschland, die für eine wettbewerbs- und regulierungspolitische Analyse relevant sind. Hierzu gehören z. B. der Kaufpreis einer durch höher eingepreiste Entwicklungs- und Zulassungskosten teureren Vertriebslizenz (im Vergleich zum Generikamarkt) sowie höhere regulatorische Vertriebsauflagen beim Monitoring, die zusätzliche Marketingaufwendungen erforderlich machen (z. B. Aufbau einer Informationsinfrastruktur für Ärzte). Gegebenenfalls, abhängig u.a. auch von der Informationspolitik seitens der Regulierungsträger, sind auch zusätzliche Marketing-Anstrengungen bezüglich der Substituierbarkeit biologischer Arzneimittel insbesondere gegenüber der Ärzteschaft notwendig.

Im Ergebnis resultieren hieraus signifikante Markteintrittsbarrieren, die im Generikamarkt so nicht vorliegen. Nicht zuletzt hieraus folgt, dass die Zahl der Anbieter von Nachahmerpräparaten in einem Biosimilar-Wirkstoffmarkt typischerweise geringer ausfällt als im Bereich der Generika. Dies kann im Einzelfall bedeuten, dass sich in Biosimilar-Wirkstoffmärkten enge Oligopole anstelle einer Anbietersituation mit einer Vielzahl konkurrierender Unternehmen, wie sie im Generikamarkt häufig zu finden ist, einstellen.

Eine Besonderheit des Biosimilarmarkts ist es auch, dass sich der Preiswettbewerb noch nicht, wie in vergleichbar reiferen Generikamärkten, eingespielt hat und somit das Ausgangspreisniveau absolut und relativ (im Vergleich zum Original) betrachtet hoch liegt. Dabei ist davon auszugehen, dass aufgrund der Herstellungskosten das Preisniveau im Vergleich zu Generika auch dauerhaft höher bleiben wird, auch wenn es bei zunehmendem Preiswettbewerb durch den Marktzutritt von Biosimilars senken wird.

Nicht zuletzt erscheint es vor dem Hintergrund der in Abschnitt 2.1 dargestellten Datenlage zumindest derzeit noch als ein relevantes Spezifikum des Biosimilarmarkts (insbesondere in Abgrenzung zum Generikamarkt), dass in den Fachkreisen gesicherte und weitgehend anerkannte Erkenntnisse zur Austauschbarkeit von Biosimilars und ihrer Referenzprodukte kaum vorliegen. Neben einem somit objektiv gegebenen Erkenntnismangel existiert in Verbindung mit diesem eine möglicherweise über das tatsächlich gebotene Maß hinausgehende Unsicherheit bei den verordnenden Ärzten und Patienten im Umgang mit Biosimilars. Sowohl die tatsächlichen Erkenntnislücken als auch die ggf. subjektiven Vorbehalte gegenüber Biosimilars sind im Rahmen eines praxistauglichen Regulierungsansatzes in Betracht zu ziehen. Aus wettbewerbstheoretischer Sicht handelt es sich hierbei – je nachdem, ob tatsächlich objektifizierbare Gründe gegen eine Austauschbarkeit sprechen oder nicht - um einen Mangel an Markttransparenz auf der Nachfrageseite (Arzt / Patient) respektive um eine Inhomogenität der Güter (Biosimilar vs. Original). Beide Aspekte begründen einen Mangel im Hinblick auf die vollumfängliche Funktionsfähigkeit des Wettbewerbs in diesem Marktsegment.

Zusammenfassend lassen sich die Spezifika und wettbewerbsspolitischen Aspekte der Biosimilars damit umschreiben, dass diese Produktgruppe sowohl Charakteristika aufweist, die für innovative Präparate kennzeichnend sind (relevanter F&E-Aufwand; Zulassungsstudien), als auch solche Eigenschaften, die sie mit Generika gemeinsam haben (gleichartiger Wirkstoff, gleiche Indikation). Im Hinblick auf die aus Wettbewerbs- und Regulierungssicht bedeutsamen Kosten eines Marktzutritts sind Biosimilars oberhalb des entsprechenden Niveaus von Generika einzuordnen, jedoch deutlich unterhalb des Volumens der F&E-Kosten eines neuen innovativen Präparats. Weitere Wettbewerbshemmnisse können in einem Mangel an Markttransparenz sowie an Homogenität der konkurrierenden Produkte bestehen.

2.3.2 Regulierungsziele und Zielkonflikte im Biosimilarmarkt

Grundlegende Regulierungsziele im Markt der Biosimilars und ihrer Originale sind Kostensenkungen in der Arzneimitteltherapie, ein breiter Zugang zur Versorgung und die Förderung potentieller Schritttinnovationen. Das Wesen der Biosimilars als nicht-originäre pharmazeutische Innovationen rückt primär das Ziel der Kostensenkung in den Vordergrund des Regulierungsgeschehens. Abgeleitete Ziele (in der Abb. 2 grau) hieraus sind zum einen der Marktzutritt von Biosimilars und zum anderen, in Verbindung damit, ein Preiswettbewerb zwischen Biosimilars untereinander und in Relation zum Originalpräparat. Hieraus ergibt sich ein Zielkonflikt, indem die sich einstellenden Preise einerseits wettbewerblichen Charakter haben und Wirtschaftlichkeitsreserven ausschöpfen sollen, andererseits aber auch Anreize für einen nachhaltigen Marktzutritt und -verbleib bieten müssen. Dieser Konflikt prägt maßgeblich die Bewertung und Auswahl adäquater Regulierungsinstrumente.

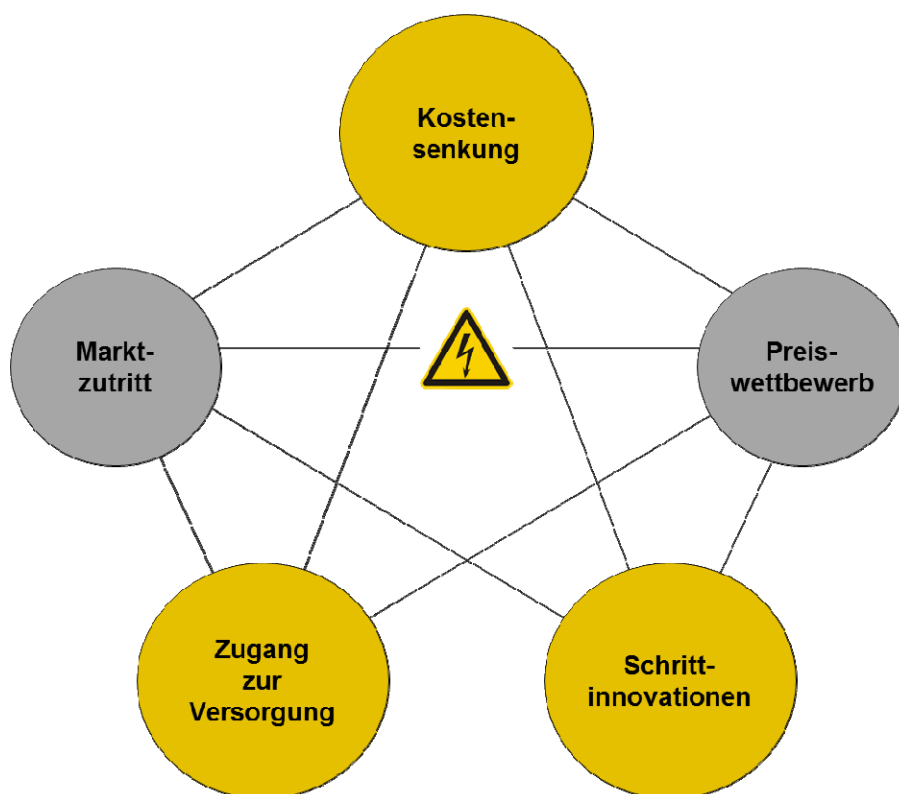


Abb. 2: Regulierungsziele und Zielkonflikte

Neben der Kostensenkung wurde als weiteres Ziel der Regulierung identifiziert, mittels der Einführung von Biosimilars und des dadurch induzierten Wettbewerbs den Zugang zur Versorgung mit modernen biotechnologischen Therapien, insbesondere für GKV-Versicherte, zu beschleunigen und zu verbessern. Dieses Ziel wird – wie die Kostensenkung selbst – mittelbar dadurch erreicht, dass durch die Kräfte des Wettbewerbs Preissenkungen bewirkt werden. Grundsätzlich hat in der GKV jeder Versicherte einen Anspruch auf die erforderliche Arzneimittelversorgung. Gleichwohl werden – wie etwa der regelmäßig vom Wissenschaftlichen Institut der PKV durchgeführte Vergleich zwischen den Verteilungen der Verordnungen in der GKV im Vergleich zur PKV und z. T. Erfahrungen mit AMNOG-bewerteten Präparaten demonstrieren – kostenintensive innovative Arzneimittel, darunter auch Biologika, in der GKV vergleichsweise zögerlich verordnet. Die Preiselastizität der ärztlichen Verordnung in der GKV ist dabei mit hoher Wahrscheinlichkeit auch im Zusammenhang mit Maßnahmen der regionalen Verordnungssteuerung, insbesondere der Wirtschaftlichkeitsprüfung, zu sehen. Im Rahmen einer solchen restriktiven Verordnungspraxis der Ärzte und unter der Annahme, dass der Patientennutzen eine wichtige Rolle in deren Zielsystem spielt, besteht prinzipiell Anlass davon auszugehen, dass beispielsweise Patientensubgruppen mit einem höheren Zusatznutzen von einer innovativen Therapie prioritär vor Patienten mit geringerem Zusatznutzen mit dieser versorgt werden. Eine solche Priorisierung, auch wenn sie in den Indikationen des Biosimilarmarkts, z. T. aufgrund gegebener budgetärer Ausnahmeregelungen (Praxisbesonderheiten), weniger zu erwarten ist als in weniger komplexen Anwendungsgebieten, könnte zu einer latenten Unterversorgung der letztgenannten Patientengruppe führen.

Es ist davon auszugehen, dass bei durch Biosimilars bewirkten Preissenkungen die Bereitschaft und Fähigkeit der GKV steigt, die vergleichsweise kostenintensiveren biologischen Arzneimittel einem erweiterten Patientenkreis zukommen zu lassen und die ihr zugänglichen Instrumente der

Arzneimittelsteuerung entsprechend auszurichten (Brekke et al. 2014). Plausibel erscheint, dass Ärzte ihre Verordnungspraxis der veränderten Regulierung und Preisgestaltung anpassen und biologische Arzneimittel verstärkt einsetzen. Dies führt jedenfalls dann zu positiven Versorgungseffekten, wenn zuvor eine latente Unterversorgung respektive suboptimale Versorgung bestand. Diese Überlegungen sind jedoch vor dem Hintergrund zu sehen, dass speziell bei biologischen Arzneimitteln eine Überweisung der Patienten zu entsprechenden Fachärzten eine wesentliche Hürde für den Zugang zu biologischen Arzneimittel darstellen kann, die vom Markteintritt von Biosimilars unabhängig ist. Im Zusammenhang mit einem verstärkten Einsatz von Biologicals sind auch gesundheitsökonomisch relevante Effekte im Sinne der Vermeidung von Krankheits- oder Krankheitsfolgekosten direkter wie indirekter Art durch den Biosimilareinsatz denkbar. Der Nachweis solcher Effekte ist unterdessen ggf. nur mit Studien der Versorgungsforschung zu erbringen.

Unter der Prämisse, dass ggfs. im Zuge der Entwicklung von Biosimilars patientenrelevante pharmazeutische Weiterentwicklungen z. B. der Darreichungsform, Applikationsmethode sowie Art und Dauer der Anwendung stattfinden können, käme einer Förderung solcher Schrittinnovationen ein eigenes Gewicht als Regulierungsziel in diesem Marktsegment zu. Tatsächlich sind jedoch solchen Entwicklungsmöglichkeiten durch die Zulassungspraxis der EMA enge Grenzen gesetzt, da eine als besser zu bewertende Abweichung vom Referenzarzneimittel regelmäßig als so genanntes „Biobetter“ eingestuft wird. Als solches muss es in einem normalen Zulassungsprozess seine Wirksamkeit und Unbedenklichkeit unter Beweis stellen.³ Unabhängig davon sind jedoch therapierelevante Weiterentwicklungen z. B. durch Aufbau von Registern oder Schulungen von Ärzten denkbar, die im Sinne von Prozessinnovationen eine Optimierung des Behandlungsverlaufs erwirken und durch den Wettbewerb induziert werden.

Während sich die aus der Kostensenkung abgeleiteten Unterziele des Marktzutritts und der Preissenkung im Sinne eines Zielkonflikts diametral gegenüber stehen, ist die Förderung von (wie gesehen: nur sehr begrenzt möglichen) Schrittinnovationen mit einer hohen Zahl an Neuentwicklungen und Marktzutritten kompatibel. Der ebenfalls gewünschte breitere Versorgungszugang wird demgegenüber nur durch ein ausgewogenes Zusammenspiel zwischen Marktzutritten und wettbewerbsinduzierten Preissenkungen erreicht.

³ Sofern es im Zuge der Entwicklung von Biosimilars letztlich zu Biobetters kommt, wäre die pharmazeutische Weiterentwicklung allerdings mittelbar dennoch dem Regulierungsrahmen und den ökonomischen Anreizen im Biosimilarmarkt zuzuschreiben.

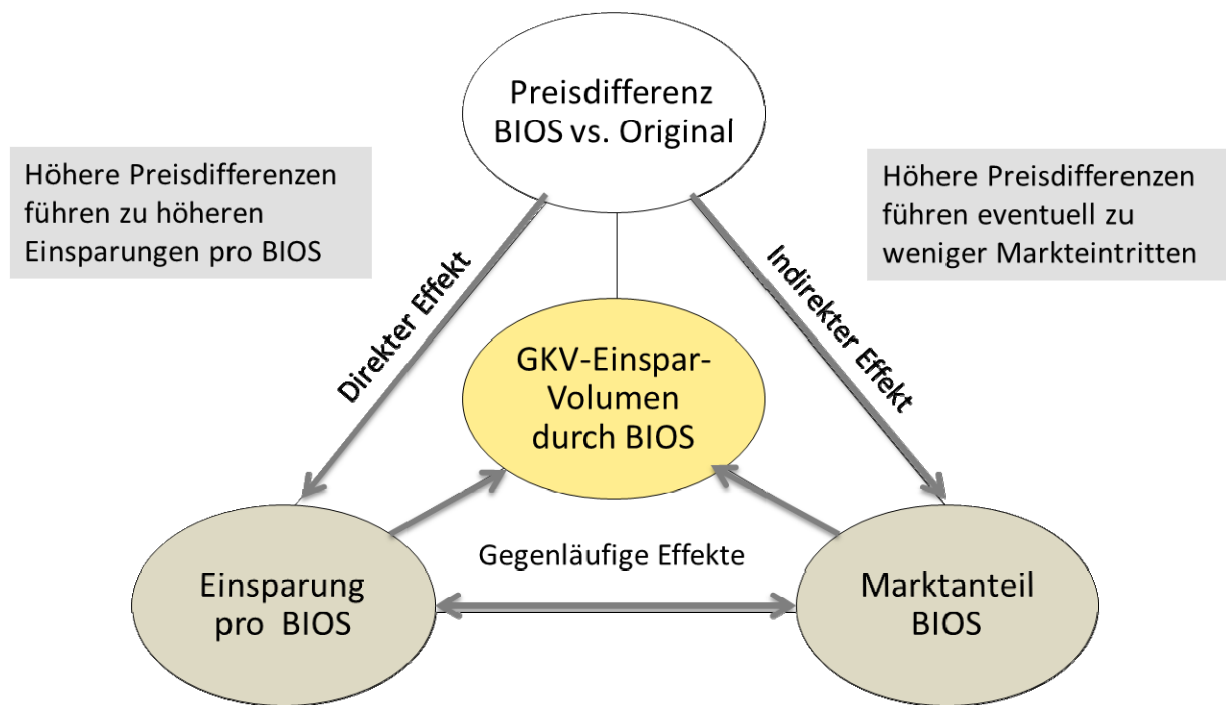


Abb. 3: Zielkonflikt: Einsparungen pro BIOS vs. Umfang des Markteintritts⁴

2.3.3 Grundlegende Konsequenzen für das Regulierungsgeschehen

Unter Berücksichtigung der beschriebenen Spezifika von Biosimilars sowie im Hinblick auf die formulierten Regulierungsziele sind angemessene Maßnahmen der Verordnungssteuerung sowie Anreize für eine adäquate Preisbildung abzuleiten. Die Verordnungssteuerung bezieht sich auf die Parameter Preis, Menge und Struktur der verordneten Präparate. Vor dem Hintergrund, dass die adäquate Preisbildung für alle drei genannten Regulierungsziele (Kostensenkung, Versorgungszugang und Schritttinnovationen) maßgeblich ist, kommt dieser hier ein besonderes Gewicht zu.

Damit der angestrebte Marktzutritt stattfindet, müssen die (zu erwartenden) regulierten Preise in Verbindung mit den voraussichtlich realisierbaren Absatzmengen derart sein, dass für potentielle markteintretende Unternehmen ein Anreiz gegeben ist, die existierenden regulatorischen und finanziellen Markteintrittshürden zu überwinden. Soll in dem betreffenden Wirkstoffmarkt ein funktionsfähiger Preiswettbewerb ausgelöst werden, müsste dieser finanzielle Anreiz i. d. R. nicht nur für einen markteintretenden Anbieter, sondern für mehrere Unternehmen gegeben sein. Der gewählte Preisregulierungsmechanismus hat diesen Anforderungen Rechnung zu tragen, da anderenfalls bei Ausbleiben des Marktzutritts die drei oben genannten grundlegenden Regulierungsziele ebenfalls verfehlt werden.

Die beschriebenen Anforderungen an die Preise müssen, um einen Marktzutritt tatsächlich zu bewirken, den potentiellen Unternehmen soweit transparent und kalkulierbar erscheinen, dass die erforderlichen finanziellen Investitionen mit einer hinreichenden Planungssicherheit getätigt werden können. Neben den Erwartungen an die Preisbildung gehört zu dieser Planungssicherheit auch eine realistische Aussicht auf tatsächliche Verordnungen bzw. erzielbare Marktanteile.

⁴ Die Preisdiffferenz zwischen Biosimilar und Original bezieht sich hier auf den Vergleich mit dem Ausgangspreisniveau des Originators

Diese Anforderung ist auch im Zusammenhang mit der Erkenntnis zu sehen, dass der Originator die Kosten von Entwicklung und Markteintritt als Sunk Costs betrachten kann, die zudem bereits während der Patentlaufzeit refinanziert wurden. Das heißt, dass er einen Kostenvorteil hat, den er je nach Ausgestaltung des Regulierungssystems nutzen könnte, um Marktzutretende zu verdrängen, respektive sie schon von vornherein mit einem glaubhaften Drohszenario vom Markteintritt abzuschrecken.

Bei der Ausgestaltung konkreter Instrumente zur Steuerung des Biosimilarmarkts sind auch die in Abschnitt 2.3.1 für das Marktsegment als charakteristisch eingestuften Erkenntnislücken hinsichtlich der Austauschbarkeit von Biosimilars zu berücksichtigen. Diese legen einerseits die schon genannten Einschränkungen bzw. Nebenbedingungen im Falle von Therapieumstellungen nahe. Andererseits sind die vor diesem Hintergrund für das reale Verordnungsgeschehen zu erwartenden Substitutionsraten zwischen Biosimilars untereinander und mit ihren Originalen im Hinblick auf tatsächlich zu erzielende Verordnungen und Marktanteile zu berücksichtigen. Diese Erwartungen hinsichtlich der Mengenkompente sind wiederum in die Überlegungen hinsichtlich ausreichender Anreize zum Markteintritt für Biosimilars einzubeziehen. Auf Zulassungs- bzw. regulatorischer Ebene ist aus den Erkenntnislücken zur Austauschbarkeit von Biosimilars die Forderung nach geeigneten Vergleichsstudien abzuleiten, die eine Austauschbarkeit der Nachahmerpräparate untereinander sowie mit ihren Originalen nachweisen oder deren Grenzen aufzeigen.

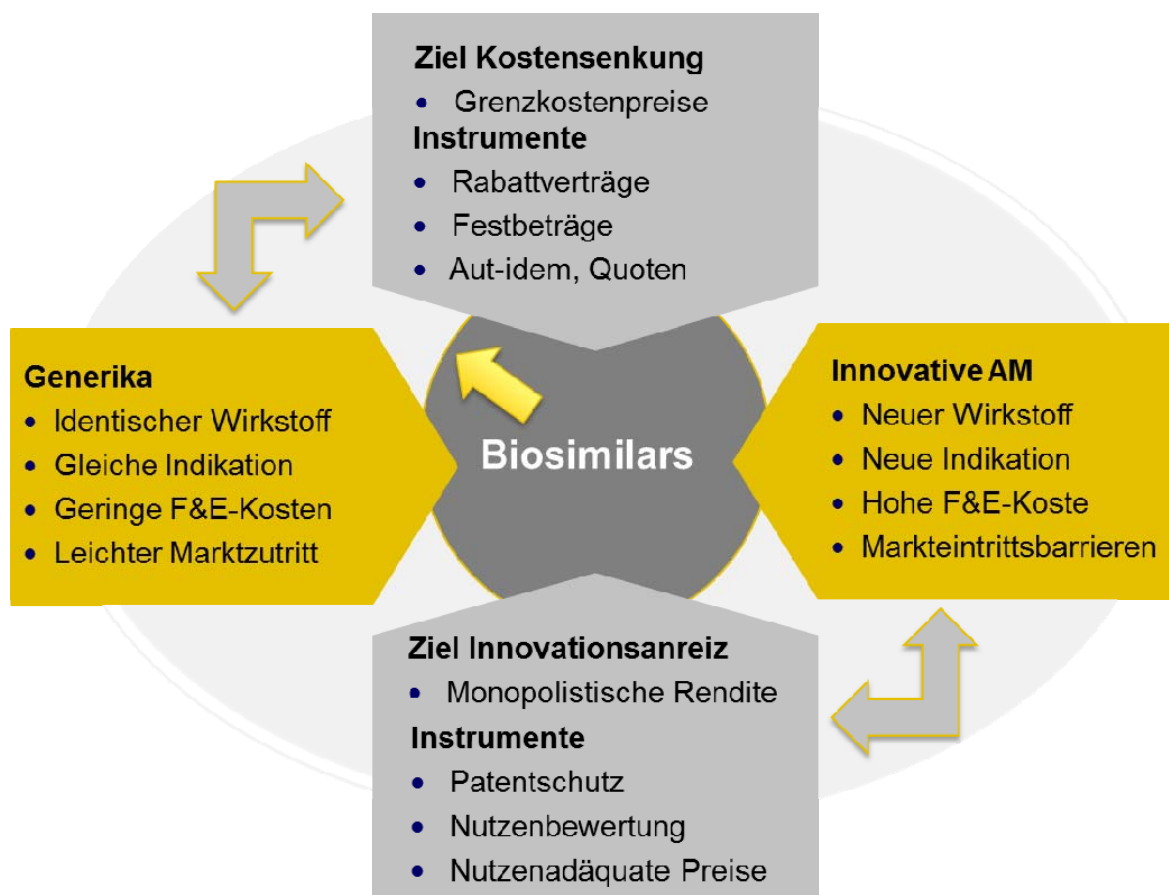


Abb. 4: Regulierungstheoretische Einordnung von Biosimilars

3 Internationaler Vergleich von Regulierungsansätzen zu Biosimilars

In diesem Kapitel werden ausgewählte Vergleichsländer im Hinblick auf die dort etablierten Regelungen und/oder praktischen Prozesse zum Umgang mit Biosimilars und der Preisfindung im Biosimilarmarkt dargestellt. Das Kapitel schließt mit einer Diskussion bzw. einem Fazit hinsichtlich des zu erwartenden Erfolgs einer Adaption vorgefundener Ansätze im deutschen Markt gemessen an den im ersten Arbeitsschritt formulierten Zielkriterien der Regulierung. Als geeignete Referenzländer hatten sich auf Basis vorangestellter Recherchen Frankreich, Großbritannien, die Niederlande und Norwegen erwiesen.

3.1 Frankreich

3.1.1 Grundlagen des Krankenversicherungssystems

Frankreich hat ein gesetzliches Krankenversicherungssystem. Seine Finanzierung basiert einerseits auf einkommensabhängigen Beiträgen von Arbeitgebern und Arbeitnehmern, andererseits auf einer allgemeinen Sozialsteuer, die sukzessive die Beiträge der Arbeitnehmer ersetzen soll, und auf weiteren Einnahmen z.B. aus Verbrauchssteuern. Die Krankenkassenarten sind nach Berufsgruppen gegliedert; dabei sind im Wesentlichen drei große Krankenkassen zu unterscheiden. Insofern besteht kein Krankenkassenwettbewerb. Die Kassen sind im nationalen Krankenkassenverband UNCAM (*Union nationale des caisses d'assurance maladie*) zusammengeschlossen. Das gesetzliche System bietet nahezu der gesamten Bevölkerung Krankenversicherungsschutz, sieht jedoch hohe Selbstbeteiligungen, auch für Arzneimittel, vor. Die weit überwiegende Mehrheit der Bevölkerung sichert das finanzielle Risiko der Selbstbeteiligungen daher über in der Regel private Zusatzversicherungen ab; für einkommensschwache Personen existiert ein staatlich subventioniertes Zusatzversicherungssystem. Das Gesundheitssystem ist verhältnismäßig stark zentralisiert und unterliegt insgesamt starkem staatlichen Einfluss.

Der Generikamarkt in Frankreich liegt in seiner Entwicklung traditionell gegenüber Deutschland zurück ([OECD 2013](#)). Ein zentraler Preissetzungsmechanismus auf dem ambulanten Markt erschwert den Preiswettbewerb. Maßnahmen der Nachfragesteuerung setzten relativ spät ein, stellen aber inzwischen einen wesentlichen Anteil der Instrumente der Arzneimittelpolitik auf den generischen Märkten dar ([Rottembourg and Nasica-Labouze 2015](#)).

3.1.2 Erstattungs- und Preisbildungsregelungen für Arzneimittel

Die Zulassung von Arzneimitteln erfolgt – soweit nicht zentral durch die EMA durchgeführt – in Frankreich durch die nationale Zulassungsbehörde ANSM (*Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*). Diese ordnet auch Generika in gemeinsame Gruppen aufbauend auf einem Originalpräparat zu ([Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé \(ANSM\) 2012](#)).

Die Preisbildung und Erstattung von generischen Arzneimitteln und von Biosimilars lehnt sich an den entsprechenden Prozess bei patentierten Arzneimitteln an, so dass in diesem Abschnitt zunächst der Gesamtprozess beschrieben wird und darauf aufbauend jeweils die Konsequenzen und Sonderregelungen für Generika und Biosimilars.

Eine Nutzenbewertung neuer Arzneimittel wird durch die HTA-Agentur HAS (*Haute Autorité de Santé*) bzw. durch die Transparenzkommission (*Commission de la Transparence*), der wissenschaftlichen Kommission der HAS, vorgenommen. Der dort festgestellte Nutzen bildet die Basis für die Erstattungsentscheidung des Krankenkassenverbandes UNCAM, während der festgestellte Zusatznutzen als Grundlage für die Preisverhandlung des staatlichen Preisbildungskomitees CEPS (*Comité Economique des Produits de Santé*) mit den Herstellern dient. Seit Oktober 2013 werden durch die HAS für neue Arzneimittel zusätzlich auch Kosten-Nutzen-Bewertungen durchgeführt und deren Ergebnisse an das CEPS weitergegeben. Hierauf wird im Folgenden wegen der bisher geringen Relevanz für die Preisbildung bei Generika und Biosimilars nicht eingegangen. Grundlage für eine Kostenerstattung im Krankenversicherungssystem sind Positivlisten von Arzneimitteln⁵; neue Arzneimittel können im Regelfall erst nach Abschluss der Nutzenbewertungs- und Preisfindungsprozesse und Aufnahme in eine Positivliste zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden. Die Prozesse der Erstattung und der Preisbildung von Arzneimitteln werden nachfolgend näher beschrieben.

Nutzenbewertung durch HAS bzw. Transparenzkommission

Die Transparenzkommission der HAS bewertet den Nutzen des Arzneimittels in zwei Dimensionen: Einerseits wird der Nutzen (*Service Médical Rendu; SMR*), andererseits anschließend auch der Zusatznutzen (*Amélioration du Service Médical Rendu; ASMR*) des Arzneimittels in seinen jeweiligen Indikationen bewertet.

Ziel der Bewertung des SMR ist die Feststellung, ob ein Arzneimittel grundsätzlich einen Wert hat, der eine Erstattung rechtfertigt ([Drummond, de Pouvourville et al. 2014](#)). Die Transparenzkommission berücksichtigt bei der Bewertung des SMR formal die Tabelle 2 dargestellten fünf Kriterien

Erkrankungsschwere und deren Einfluss auf Morbidität und Mortalität
Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels
Ziel des Arzneimittels: präventiv, symptomatisch oder kurativ
Position des Arzneimittels in der Therapiestrategie und die Existenz bzw. das Fehlen von therapeutischen Alternativen
Einfluss auf das Gesundheitswesen

Tab. 2: Kriterien zur Bewertung des SMR

Quelle: Darstellung nach ([Wasem, Weegen et al. 2015](#))

In der Praxis spielen in der Regel nur die Kriterien Wirksamkeit und Erkrankungsschwere eine Rolle.

⁵ Jeweils für den ambulanten und den stationären Bereich

Das Ergebnis der SMR-Bewertung wird auf einer vierstufigen Ordinalskala ausgedrückt, wie in Tabelle 3 dargestellt. Mit der jeweiligen Einstufung ist, wie entsprechend aufgeführt, eine Erstattungsrate bzw. ein relativer Eigenanteil der Versicherten verbunden, über die der Krankenkassenverband UNCAM entscheidet (s. unten).

Bewertung des SMR		Erstattungsrate soziale Krankenversicherung ⁶
Ausreichend für Positivliste	Wichtiger SMR	65%
	Gemäßigter SMR	30%
	Schwacher SMR	15%
Unzureichend für Positivliste	Ungenügender SMR	-

Tab. 3: Ordinalskala der SMR-Bewertung und Zuordnung der Erstattungsraten

Quelle: Darstellung nach ([Haute Autorité de Santé \(HAS\) 2014](#))

Während Biosimilars von der HAS eigens bewertet werden (siehe z.B. die Bewertung von Inflectra ([Haute Autorité de Santé \(HAS\) 2016](#)), geschieht dies bei Generika bis auf wenige Ausnahmen nicht, da von der Gleichwertigkeit zum Original ausgegangen wird und damit die Nutzenbewertung feststeht ([Haute Autorité de Santé \(HAS\) 2016](#)). Auch Biosimilars erreichen in der Regel aber die gleiche Nutzeneinstufung wie die Biooriginals.

Im zweiten Schritt bewertet die Transparenzkommission den Zusatznutzen des Arzneimittels im Vergleich zur bestehenden Versorgung ([Drummond, de Pouvourville et al. 2014](#)); Ziel ist die Beantwortung der Frage, ob und inwieweit das Arzneimittel eine Verbesserung bzw. einen Fortschritt im Vergleich zu bestehenden Alternativen darstellt. Die Kriterien zur Feststellung des ASMR sind in Tabelle 4 dargestellt.

⁶ Für bestimmte Arzneimittel gilt eine Erstattungsrate von 100%, vergleiche unten im Abschnitt über die Kostenerstattung

Primäre Effektgrößen	Mortalität
	Morbidität
	Lebensqualität
Sekundäre Kriterien	Schwere der Erkrankung
	Prävalenz der Erkrankung
	Ausmaß unmet need
	Einfluss des Arzneimittels auf die Erbringung von Gesundheitsleistungen

Tab. 4: Kriterien zur Feststellung des ASMR

Quelle: Darstellung nach ([Wasem, Weegen et al. 2015](#))

Auch das Ergebnis der ASMR-Bewertung wird auf einer in Tabelle 5 dargestellten Ordinalskala ausgedrückt.

ASMR I	Bedeutender therapeutischer Fortschritt
ASMR II	Wichtige Verbesserung in Wirksamkeit und/oder Sicherheit
ASMR III	Mäßiger Fortschritt in Bezug auf Wirksamkeit und/oder Sicherheit
ASMR IV	Geringer Fortschritt in Bezug auf Wirksamkeit und/oder Nützlichkeit
ASMR V	Kein therapeutischer Fortschritt

Tab. 5: Ordinalskala der ASMR-Bewertungen

Quelle: Darstellung nach ([Wasem, Weegen et al. 2015](#))

Die ASMR-Bewertung bildet die Grundlage für die Preisentscheidung des Preisbildungskomitees CEPS (s. unten). Bei Biosimilars wird in der Regel die ASMR-Bewertung V in einem individuellen Bewertungsprozess zugeordnet. Generika entsprechen automatisch dieser Bewertung und unterliegen dazu einem eigens regulierten Preisbildungsprozess.

Preisentscheidung durch CEPS

Während im Bereich der Krankenhäuser über Ausschreibungen Marktpreise ermittelt werden, ist im ambulanten Bereich das mit Vertretern verschiedener Ministerien sowie Krankenkassenvertretern besetzte Komitee CEPS verantwortlich für die Preisbildungsentscheidung. Über die grundlegenden Prinzipien der Preisbildung einigen sich die Regierung, vertreten durch das CEPS, und der französische Verband der Arzneimittelhersteller LEEM (Les entreprises du médicament) in einer mehrjährigen Rahmenvereinbarung (*accord cadre*), zuletzt geschlossen am 31.12.2015 ([Comité](#)

[Comité économique des produits de Santé \(CEPS\) and Les entreprises du médicament \(LEEM\) 2015](#)). Zu berücksichtigen sind bei der Preisbildung neben dem Zusatznutzen ASMR auch die Preise anderer Arzneimittel mit gleichem Behandlungsziel, das Umsatzvolumen des Arzneimittels sowie die Rahmenbedingungen der Verwendung des Arzneimittels. Das CEPS führt vor diesem Hintergrund geheime Verhandlungen mit den Herstellern und schließt auf dieser Grundlage für jedes Arzneimittel eine Vereinbarung ab ([Drummond, de Pouvourville et al. 2014](#)).

Für ein Arzneimittel mit ASMR V muss der Hersteller einen niedrigeren Preis als den der Vergleichspräparate akzeptieren ([Drummond, de Pouvourville et al. 2014](#)), grundsätzlich mindestens 5% niedriger.

Sonderregelungen gelten für Generika: hier wird der Preis des hinzukommenden Generikums mit einem Abschlag von 60% gegenüber dem Ausgangspreis des Originals belegt, während der Preis des Originals um 20% abgesenkt werden muss ([Comité économique des produits de Santé \(CEPS\) and Les entreprises du médicament \(LEEM\) 2015](#)). Nach Ablauf der in Tabelle 6 dargestellten Zeitperioden ausgehend von der generischen Markteinführung wird die generische Penetration des Marktes ermittelt. Werden die in Tabelle 6 dargestellten generischen Marktanteile nicht erreicht, so kann das CEPS einen so genannten tarif forfaitaire de responsabilité einführen. Für die Kostenerstattung durch die Krankenversicherung ist dann der niedrigste generische Preis maßgeblich. Alternativ kann das CEPS nach 18 Monaten den Preis des Originals um 12,5% und den Preis des Generikums/ der Generika um 7,5% absenken ([Comité économique des produits de Santé \(CEPS\) and Les entreprises du médicament \(LEEM\) 2015](#)).

Zeitraum nach generischem Markteintritt in Monaten	Generischer Marktanteil (Volumen in %)
12	60%
18	65%
24	70%
36	80%

Tab. 6: Bedingungen zur Einführung eines Tarif forfaitaire

Quelle: ([Comité économique des produits de Santé \(CEPS\) and Les entreprises du médicament \(LEEM\) 2015](#))

Die Preisbildung für Biosimilarmärkte unterliegt noch nicht solch klaren Regulierungen, d.h. es sind keine prozentualen Preisabschläge vereinbart. Im Aktivitätsbericht für 2014 des CEPS wird jedoch ein Preisabschlag von mindestens 15 bis 20% für das Biooriginal im Zeitablauf sowie von mindestens 30% für ein Biosimilar als angemessen angegeben ([Comité économique des produits de Santé \(CEPS\) 2015](#)). In Rahmen des letzten accord cadre wurde die Gründung einer Pilotgruppe unter Beteiligung von CEPS und LEEM zu ökonomischen Aspekten der Biosimilarmärkte (*Groupe de Pilotage de médicaments biosimilaires GPMB*) beschlossen ([Comité économique des produits de Santé \(CEPS\) and Les entreprises du médicament \(LEEM\) 2015](#)).

Entscheidung über die Erstattungshöhe durch UNCAM

Die Entscheidung über die Erstattungshöhe eines Arzneimittels trifft der Krankenkassenverband UNCAM auf Grundlage der SMR-Bewertung der Transparenzkommission. Die SMR-Bewertungen führen jeweils zu Erstattungsraten von 0% (kein Einschluss in die Positivliste), 15%, 30% und 65%, wie in Tabelle 3 dargestellt; Arzneimittel, die als unersetzlich gelten sowie Arzneimittel zur Behandlung einer von 30 schweren und chronischen Erkrankungen werden zu 100% erstattet.

Im Falle von Generika erfolgt die Zuordnung zu Erstattungsraten automatisch wie beim Original. Da bei Biosimilars die Bewertung des SMR auch in der Regel so wie beim Biooriginal ist, gilt dies normalerweise auch für Biosimilars.

Die Einsetzung eines tarif forfaitaire wie oben beschrieben kann allerdings die Höhe der Erstattung durch das soziale Krankenversicherungssystem auf generischen Märkten begrenzen.

Finale Entscheidung über die Erstattungsfähigkeit durch das Ministerium

Die finale formale Entscheidung, ob ein Arzneimittel auf die Positivliste aufgenommen wird oder nicht, trifft das für Gesundheit zuständigen Ministerium (*Ministère des Affaires sociales et de la Santé*). Sie ist für fünf Jahre gültig ([Haute Autorité de Santé \(HAS\) 2014](#)).

3.1.3 Regulatorische Handhabung von Biosimilars und Preisbildung

In diesem Abschnitt werden Instrumente zur Regulierung der Nachfrage nach Arzneimitteln in Frankreich dargestellt. Die Ausführungen beziehen sich zunächst auf Generika. Darauf aufbauend werden die Regelungen zu Biosimilars dargestellt.

Substituierbarkeit

Seit 1999, also relativ spät im internationalen Vergleich, haben französische Apotheker das Recht der Substitution durch generische Arzneimittel, wenn der verschreibende Arzt dies nicht ausschließt. Grundlage für die Austauschbarkeit ist die Aufnahme der substituierbaren Arzneimittel in die oben beschriebenen generischen Gruppen des ANSM. Da diese Gruppen auf Basis eines Marken-Arzneimittels erstellt wurden bzw. werden, sind allerdings bekannte ältere Generika von der Substitution ausgeschlossen. Seit 2008 besteht die Verpflichtung, den International Nonproprietary Name des Arzneimittels auf dem Rezept zu vermerken ([Rottembourg and Nasica-Labouze 2015](#)).

Die Wirksamkeit dieser grundsätzlichen Regelung jedoch war am Anfang begrenzt, da zunächst keine ausreichenden oder gar gegenläufige Anreize für Ärzte, Apotheken und Patienten bestanden, die erst sukzessive korrigiert wurden.

Schon seit 2014 besteht in Frankreich die Regelung, dass die Substitution biologischer Arzneimittel durch Biosimilars derselben biologischen Gruppe in Apotheken grundsätzlich gestattet ist unter der Bedingung, dass der Arzt den Austausch nicht ausschließt. Diese Austauschbarkeit gilt jedoch nur für den Neubeginn einer Behandlung, nicht jedoch, wenn der Patient schon auf ein biologisches Arzneimittel eingestellt ist. Hier ist eine Umstellung nur unter restriktiven Bedingungen möglich, nämlich bei Information des Patienten und mit seiner Zustimmung, unter angemessener medizinischer Beobachtung und Nachprüfbarkeit des Behandlungsverlaufs mit den verschiedenen Arzneimitteln ([Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé \(ANSM\) 2016](#)).

Anreize zur Substitution für Ärzte

Während das Ordnungsverhalten der Ärzte zunächst wesentlich über Vorgaben wie z.B. über Form und Begründungsnotwendigkeit des Vermerks der Nicht-Substituierbarkeit im Rezept gesteuert wurde, werden seit 2009 P4P-Arrangements mit freiwilliger Beitrittsmöglichkeit durch niedergelassene Ärzte genutzt, um auch die Verordnung von Generika anzureizen. Für die dreijährigen Contrats d'amélioration de pratiques individuelles (CAPI) von 2009 betrafen 5 Zielgrößen Verordnungsquoten von Generika. Auch im neuen fünfjährigen Vertragswerk Rénumération sur objectif de santé public (ROSP) sind 5 von 26 zu erreichenden Zielen Generikaquoten ([Coste 2014](#)). Biosimilarquoten sind bisher nicht vorgesehen.

Anreize zur Substitution für Apotheken

Die Vergütungsmargen der Apotheken bei Generika richten sich nach dem Preis des Originals, so dass keine Anreize gegenüber den Generika zu höheren Preisen entstehen können ([Dylst, Vulto et al. 2014](#)). Zusätzlich können Apotheker für Generika höhere Rabatte auf die Einkaufspreise erhalten. Seit 2012 existiert außerdem für Apotheken ein P4P-Arrangement mit Zielen der generischen Substitution analog zum ROSP für Ärzte ([Coste 2014](#)). Auch hier richten sich die Maßnahmen bisher nur auf den Bereich der Generika, nicht aber der Biosimilars.

Anreize zur Substitution für Patienten

Der oben beschriebene Tarif forfaitaire im Bereich der Generika setzt alleine schon Anreize für Patienten, das preisgünstigste voll erstattete Generikum zu erwerben. Zusätzlich sind Patienten seit 2012 bei Nicht-Akzeptanz der generischen Substitution vom so genannten „tiers payant“, der direkten Sachleistung durch die Apotheke, ausgeschlossen – d.h. sie müssen im Rahmen der Kostenerstattung den Vergütungsanteil der sozialen Krankenversicherung vorstrecken ([Dylst, Vulto et al. 2014](#)).

Fazit

Der französische Generikamarkt ist charakterisiert durch eine zentrale Preissetzungspolitik. Preiswettbewerb findet in erster Linie im stationären Bereich statt; im ambulanten Bereich finden sich wettbewerbsstimulierende Elemente nur begrenzt über die Möglichkeit von Rabatten auf die Einkaufspreise der Apotheken und den tarif forfaitaire mit seinem Erstattungshöchstpreis. Ein Schwerpunkt der Regulierungsinstrumente des Generikamarkts liegt auf der Steuerung der Nachfrage.

Frankreich hat frühzeitig die Substituierbarkeit von biologischen Arzneimitteln durch Biosimilars bei Neubehandlungen eingeführt. Die Regulierungsinstrumente der Preispolitik und der Nachfragesteuerung befinden sich noch in der Ausarbeitung.

3.2 England

3.2.1 Grundlagen des staatlichen Gesundheitsdienstes in England

England verfügt mit dem National Health Service (NHS) über einen überwiegend steuerfinanzierten staatlichen Gesundheitsdienst. Dieser umfasst die gesamte englische Bevölkerung und gewährt einen weitgehend kostenfreien Zugang zu Gesundheitsleistungen. Das NHS untersteht dem nationalen Gesundheitsministerium (Department of Health), welches einen Großteil des NHS Budgets an über 200 lokale Gesundheitsbehörden, die so genannten Clinical Commissioning Groups (CCGs) verteilt ([Naylor et al. 2013](#)), die wiederum für die ansässige Bevölkerung Gesundheitsleistungen, inklusive der Arzneimittelversorgung, bei staatlichen (insb. NHS Krankenhäusern) und nicht-staatlichen Leistungsanbietern einkaufen ([Boyle 2011](#)).

Großbritannien verfügt mit einem Verordnungsanteil von 84,3 % und einem Umsatzanteil von 34,9% in 2014 über den europaweit mengenmäßig und wertmäßig stärksten Generikamarkt ([OECD 2016](#)). Dies geht in erster Linie auf die eingesetzten Instrumente der Nachfragesteuerung bei Ärzten und Apothekern zurück ([Dylst, Vulto, & Simoens 2013](#); [Sturm, Austvoll-Dahlgren, & Aaserud 2007](#)). Im Vergleich dazu liegt Großbritannien beim Einsatz von Biosimilars hinter dem europäischen Durchschnitt. So ergeben Analysen der Biosimilar-Marktanteile am Gesamtmarkt (Behandlungstage/DDD) in den vier am stärksten etablierten Therapiegebieten in Europa, weit unterdurchschnittliche Marktanteile bei den Epoetinen (GB 1% vs. EU =19%), den humanen Wachstumshormonen (HGH) (GB=9% vs. EU=19%) und den Anti-TNF Medikamenten (GB=3% vs. EU 5%) ([IMS 2016b](#)). Lediglich im Therapiegebiet der G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor) konnten sich Biosimilars in Großbritannien im Vergleich zum europäischen Durchschnitt stärker durchsetzen (GB=46% vs. EU=23%). Mögliche Ursachen für die unterschiedliche Entwicklung des Generika- und Biosimilarmarktes in England, liegen möglicherweise in den sich unterscheidenden Mechanismen der Preis- und Nachfragerregulierung. Diese sollen im Folgenden dargestellt werden.

3.2.2 Erstattungs- und Preisbildungsregelungen für Arzneimittel

Die Zulassung von Arzneimitteln erfolgt - soweit nicht zentral durch die European Medicines Agency (EMA) durchgeführt - durch die britische Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). Die unmittelbar nach der Zulassung einsetzende Preisbildung und Erstattung von Markengenerika (branded generics) und Biosimilars lehnt sich an den entsprechenden Prozess bei patentierten Markenarzneimitteln (branded medicines) an, so dass in diesem Abschnitt zunächst der Gesamtprozess beschrieben und darauf aufbauend jeweils Sonderregelungen für Generika und Biosimilars dargestellt werden. Der Preisbildungs- und Erstattungsprozess für Generika ohne eigene Markenidentität (unbranded generics) weicht von den hier dargestellten Regelungen ab und wird im Weiteren ebenfalls dargestellt.

Die gesetzliche Grundlage für die Preisbildung bei neu zugelassenen Markenarzneimitteln (branded medicines) sowie Biosimilars, stellt der National Health Service Act 2006, sections 261-266 dar. Danach wird zwischen einem freiwilligen System („voluntary scheme“) und einem gesetzlichen System („statutory scheme“) zur Kontrolle der Preise von Arzneimitteln unterschieden. Basis des freiwilligen Systems ist eine zwischen dem Gesundheitsministerium und dem Verband der britischen pharmazeutischen Industrie (Association of the British Industry, ABPI) ca. alle fünf Jahre neu geschlossene Vereinbarung, das Pharmaceutical Price Regulation Scheme (PPRS). Das derzeit gültige PPRS 2014 sieht eine Kontrolle der Gewinne vor, welche einzelne pharmazeutische Unternehmen mit ihren im NHS umgesetzten Markenarzneimitteln („branded medicines“) erwirtschaften dürfen und verlangt bei der Überschreitung zulässiger Gewinnsätze entsprechende Rückzahlungen oder Preissenkungen von dem betreffenden Unternehmen⁷ ([Department of Health 2013b](#)). Unter diesen Rahmenbedingungen gewährt das PPRS Herstellern von Markenarzneimitteln eine freie Preissetzung für das von ihnen neu auf den Markt gebrachte Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Insofern können Hersteller den NHS-Listenpreis für Ihr Markenarzneimittel frei festlegen ([Department of Health 2013b](#)). Ein Großteil der Pharmaunternehmen ist dem PPRS beigetreten; auf die Arzneimittel dieser Unternehmen waren in 2014 rund 75% der Umsätze mit Markenarzneimitteln (£ 8,290 Mio.) im NHS zurückzuführen ([Barber, Harker & Rhodes 2016](#)).

Pharmaunternehmen, die dem freiwilligen PPRS nicht beitreten, unterliegen automatisch den Vorschriften des gesetzlichen Systems zur Kontrolle der Markenarzneimittelpreise, den Health Services Branded Medicines Regulations (Control of Prices and Supply of Information No. 2). Dieses sieht Preiskontrollen vor und kann bei Zustimmung des Parlaments jederzeit durch die Regierung geändert werden⁸ ([ABPI 2014](#)). Das staatliche System umfasste in 2014 ca. 6% aller Umsätze mit Markenarzneimitteln (£ 710 Mio.), die im NHS eingesetzt wurden ([Barber et al. 2016](#)). Da das staatliche System im Vergleich zum PPRS nur geringfügige Einsparungen bei Markenarzneimitteln generieren konnte, ist es derzeit Gegenstand des im parlamentarischen Beratungsverfahren befindlichen Health Services Medical supplies (Costs) Bill, welches für Markenarzneimittel im staatlichen System zusätzliche direkte Preis- und Gewinnkontrollen und die Ausweitung der Kontrolle der Arzneimittelpreise auf generische Arzneimittel ohne Markenidentität (unbranded medicines) vorsieht ([Barber et al. 2016](#)).

⁷ Das PPRS 2014 (Department of Health 2013) gibt den maximal zulässigen Anstieg der NHS-Ausgaben für Markenarzneimittel vor (0% in 2014 und 2015; 1,8 % in 2016 und 2017 und 1,9% in 2018) und verlangt bei Überschreitung - von allen dem PPRS beigetretenen Unternehmen prozentuale einheitliche- Ausgleichszahlungen an das Gesundheitsministerium.

⁸ Das staatliche System sieht für alle Markenarzneimittel, die zum 01. Dezember 2013 auf dem Markt erhältlich waren eine Preissenkung von 15% vor. Alle Markenarzneimittel die nach diesem Zeitpunkt zugelassen wurden unterliegen nicht dieser Regelung ([Barber et al., 2016](#)).

Hintergrund der letztgenannten Ausweitung ist der Umstand, dass die Preisbildung für generische Arzneimittel ohne Markenidentität, derzeit nicht im Rahmen des PPRS oder des gesetzlichen Systems erfolgt, sondern eine freie Preisfestsetzung ohne Preiskontrollen angewendet wird⁹. Dabei orientieren sich Hersteller bei der Festlegung ihrer Preise an den Kriterien des Gesundheitsministeriums bzw. Pharmaceutical Services Negotiating Committee (PSNC), welche zur Bestimmung des Apotheken-Erstattungspreises von Generika ein internes Referenzpreissystem (Drug Tariff Scheme) einsetzen. Der Erstattungspreis wird dabei ermittelt, indem ein Durchschnittspreis aus den NHS-Listenpreisen der absatzstärksten 2 Großhändler und 3 Hersteller des Generikums gebildet wird ([NHS Business Service Authority 2016a](#); [Posner & Griffin 2011](#)). Als Folge der freien Preisbildung sind in den vergangenen Jahren deutliche Preissteigerungen bei generischen Arzneimitteln zu beobachten, die insbesondere auf Generika zurückgehen, die ausschließlich von einem Hersteller hergestellt oder vertrieben werden (single source generic medicines) ([Barber et al. 2016](#)).

In der Gesamtbetrachtung können Arzneimittelhersteller in England derzeit den NHS Listenpreis ihres Arzneimittels grundsätzlich frei bestimmen, wobei je nach Zugehörigkeit zu Markenarzneimitteln oder Generika ohne Markenidentität unterschiedliche Ansätze zur Preisbildung bzw. Erstattungspreisbildung greifen. Bei Herstellern von Markenarzneimitteln, Biologika und Biosimilars, für die das PPRS System gilt, ist zu berücksichtigen, dass deren frei festgelegter Preis, auch die Grundlage für die sich an die Preisfestlegung anschließende Kosten-Nutzenbewertung durch das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) darstellt, von deren Ergebnis die Verordnung des Arzneimittels maßgeblich abhängt.

Erstattungs- und Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln

Grundsätzlich ist ein mit einem NHS-Listenpreis versehenes Markenarzneimittel zu Lasten des NHS verordnungs- und vollständig erstattungsfähig ([Kullmann 2010](#)). Demnach sind auch Biologika bzw. Biosimilars, deren NHS-Listenpreis bzw. Erstattungspreis im Rahmen des freiwilligen Systems PPRS festgesetzt wird, grundsätzlich verordnungs- und erstattungsfähig ([Renwick, Smolina, Gladstone, Weymann & Morgan 2016](#)). Neben dieser generellen Verordnungsfähigkeit, bestehen für einige wenige Bereiche auch Verordnungseinschränkungen. So besteht durch die untergesetzlichen Vorschriften der National Health Services (General Medical Services Contracts) (Prescription of Drugs etc.) Regulations 2014, eine englandweit gültige Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln zu Lasten des NHS durch Hausärzte (General Practitioner, GP) ([NHS Business Service Authority 2016b](#)). Allerdings enthält die dort aufgestellte Negativliste („blacklist“) überwiegend Marken OTC-Präparate für Bagatellerkrankungen. Zudem besteht eine zweite Liste („restricted list“ bzw. „grey list“) mit Arzneimitteln, die nur an bestimmte Patientengruppen oder zu bestimmten Behandlungszwecken vom Hausarzt zu Lasten des NHS verschrieben werden können. Diese Liste umfasst jedoch nur wenige – aktuell nur 11 – Arzneimittel, bspw. fünf zur Behandlung erektiler Dysfunktion ([NHS Business Service Authority 2016c](#)).

⁹ Hersteller von generischen Arzneimitteln ohne Markenidentität (unbranded generics) sind derzeit nicht Teil des staatlichen Systems und unterliegen somit keinen Preiskontrollen und können Arzneimittelpreise frei festsetzen. Hersteller mit einem diversifizierten Produktportfolio bestehend aus Markenarzneimitteln und Generika ohne Markenidentität, die dem PPRS beigetreten sind, unterliegen bei ihren generischen Arzneimitteln keinen Preiskontrollen. Somit bestehen derzeit in beiden Systemen keine Preiskontrollen für generische Arzneimittel ohne Markenidentität.

Wesentlich bedeutsamere Einschränkungen der Verordnungsfähigkeit werden auf lokaler Ebene von den CCGs als Leistungseinkäufern und den NHS-Krankenhäusern – die in England auch die ambulante Facharztbehandlung verantworten - vorgenommen, indem von ihnen teils gemeinsame Positivlisten aufgestellt werden ([Panteli et al. 2016](#)). Als Mindestinhalt dieser Listen werden Arzneimittel berücksichtigt, die vom NICE eine positive Empfehlung erhalten haben ([Kullmann 2010](#)). Dies ist darauf zurück zu führen, dass Leistungseinkäufer im NHS seit 2003 verpflichtet sind, vom NICE empfohlene Arzneimittel innerhalb von drei Monaten nach der Veröffentlichung der Empfehlung für die Versorgung von NHS Patienten verfügbar zu machen, d.h. zu finanzieren wenn ein Arzt diese verschreibt ([Department of Health 2013a](#)). Diese Finanzierungsverpflichtung ist (untergesetzlich) in den *National Institute for Health and Care Excellence (Constitution and Functions) and the Health and Social Care Information Centre (Functions) Regulations 2013, regulations 7 und 8*, festgeschrieben. Die Erstellung einer solchen Positivliste bzw. „Drug Formulary“ erfolgt durch die CCGs, welche hierbei durch regionale Gremien („Area Prescribing Committees“ (APCs); „Secondary care drug and Therapeutics Committees“ (D&TCs)) unterstützt werden. Ergänzend bereitet das NHS England derzeit die Einrichtung von „Regional Medicines Optimization Committees“ (RMOCs) vor, welche für Arzneimittel, die nicht vom NICE bewertet werden, Evidenzbewertungen durchführen und Empfehlungen zur Aufnahme von Arzneimitteln in die Drug Formulary aussprechen sollen, die nicht bindend aber indikativ sind ([NHS England 2016d](#)). Grundsätzlich sind die CCGs dazu angehalten Ihre Entscheidungen rational, unter Berücksichtigung bestehender Evidenz und auf Basis des medizinischen Bedarfs und Kosteneffektivität zu treffen.

Nutzenbewertung durch das NICE

Das NICE bewertet auf der Grundlage einer Beauftragung durch das Gesundheitsministerium ausgewählte Arzneimittel sowie seit der Reform des Cancer Drugs Fund (CDF)¹⁰ alle ab dem 1. April 2016 zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen ([NHS England 2016c](#)) im Hinblick auf ihre Kosten-Effektivität und gibt darauf basierend eine Empfehlung ab, ob das Arzneimittel eine kosteneffiziente Nutzung von NHS Ressourcen darstellt, d.h. im NHS verwendet werden sollte. Dieser Bewertungsprozess wird als Technology Appraisal bezeichnet und mündet in die Erstellung einer Technology Appraisal Guidance. Im Falle ausgewählter Arzneimittel hängt die Entscheidung darüber, ob ein Arzneimittel Gegenstand eines Technology Appraisals wird u.a. davon ab, ob Unklarheit im Hinblick auf den Nutzen und die Kosteneffektivität eines Arzneimittels besteht oder das Arzneimittel bei einem Einsatz im NHS hohe Kosten verursachen könnte ([NICE 2013](#)). Zumeist sind es Arzneimittel mit einem hohen Preis und unklarer Effektivität, welche durch das NICE bewertet werden ([Epstein 2014](#)), wobei in der Vergangenheit mehr als ein Drittel Krebsmedikamente waren ([Drummond et al. 2014](#)). Da biotechnologisch hergestellte Arzneimittel (Biologika und Biosimilars) häufig im Indikationsbereich der Krebserkrankungen eingesetzt werden ([IMS 2011, 2016a](#)), führt die oben dargestellte Reform des CDF dazu, dass viele neu zugelassenen Biologika und Biosimilars einer Bewertung durch das NICE unterzogen werden ([NHS England 2016b](#)).

¹⁰ Der Cancer Drug Fund (CDF) wurde 2011 als ein zeitlich befristetes steuerfinanziertes Programm durch das englische Parlament eingeführt ([NHS England 2016c](#)). Durch das Programm erhalten Patienten einen schnellen Zugang zu Krebsmedikamenten, die aufgrund einer nicht ausreichenden Kosten-Effektivität eine negative Bewertung durch das NICE erhalten haben oder keiner Bewertung unterzogen wurden. Durch massive Überschreitungen des Budgets des CDF über die Jahre 2011 bis 2016 (2011/12 £200 Mio.; 2015/16 £ 466 Mio) wurde in Juli 2016 eine Reform des CDF beschlossen und dieses zu einem Patient Access Scheme mit Preiskontrollen umgewandelt ([NHS England 2016a](#)).

Zwei Arten von Technology Appraisal unterscheidet das NICE. Im Rahmen eines Single Technology Appraisal (STA) wird ein Arzneimittel für eine Indikation bewertet, wohingegen in einem Multiple Technology Appraisal (MTA) in der Regel mehr als ein Arzneimittel für eine Indikation oder ein Arzneimittel für mehr als eine Indikation bewertet werden ([NICE 2014a](#)). Sowohl MTA als auch STA lassen sich in drei Phasen des Scoping (Festlegung des zu bewertenden Themengebiets/Technologie unter Einbezug maßgeblicher Parteien), des Assessment (Bewertung von Kosten und Nutzen durch wissenschaftliche Einrichtungen) und des Appraisal (Entscheidung bzw. Empfehlung durch ein NICE Appraisal Committee) unterscheiden. Auch wenn in den einzelnen Phasen zwischen STA und MTA zum Teil Unterschiede bestehen, sind die Methoden der Bewertung und die Prinzipien bei der Entscheidungsfindung einheitlich ([NICE 2013](#)).

Ein in 2015 erschienenes Positionspapier des NICE konkretisiert die spezifische Vorgehensweise bei der Bewertung von Biosimilars ([NICE 2015](#)). Demnach werden auch Biosimilars durch das NICE einem Technology Appraisal unterzogen, wobei diese ausschließlich einen MTA durchlaufen, indem sie gemeinsam mit dem Originalpräparat für die betreffende Indikation bewertet werden. Bei bereits vorliegenden Technology Appraisals für das betreffende Originalpräparat, folgt NICE den Vorgaben des Gesundheitsministeriums, wonach das Bewertungsergebnis des Originalarzneimittels auf das betreffende Biosimilar übertragen wird. In Fällen unklarer Evidenz bei einem Biosimilar im Hinblick auf die klinische Effektivität und Vergleichbarkeit mit dem Originalprodukt (interchangeability), kann NICE jedoch auch eine zusammenfassende Evidenzbeschreibung (Evidence summary: new medicines; ENSM) durchführen und die vorhandene Evidenz unter Verwendung des Markennamens des Biosimilars hinsichtlich Nutzen und Kosteneffektivität bewerten. Das Ergebnis eines ENSM hat nicht den Status einer NICE Empfehlung inne, sondern dient lediglich als Informationsgrundlage für CCGs und weitere Entscheidungsträger.

Die Bewertung des zusätzlichen Werts eines Arzneimittels erfolgt mittels einer Kosten-Nutzwert Analyse, durch die die Kosten-Effektivität eines Arzneimittels bestimmt wird. Zur Nutzwertermittlung findet dabei das Konzept der qualitätsadjustierten Lebensjahre (QALY-Konzept) Anwendung ([NICE 2013](#)). Der im Rahmen der Analyse verwendete Preis für das Arzneimittel ist der vom Hersteller festgelegte NHS-Listenpreis ([Claxton, Sculpher & Carroll 2011](#)). Ergebnis der Analyse ist die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation (ICER), welche die Kosten pro gewonnenem QALY (für das neue Arzneimittel im Vergleich zu relevante/r Alternative/n) ausdrückt. Anschließend wird die ermittelte ICER mit einer Schwellenwert verglichen und darauf basierend unter Berücksichtigung bestimmter Faktoren eine Empfehlung ausgesprochen (siehe Tabelle 7).

ICER Schwellenwerte	Empfehlung	Relevante Entscheidungsfaktoren
ICER < £20.000 pro QALY	Es kann von einer positiven Empfehlung durch das NICE Appraisal Committee ausgegangen werden.	
ICER zwischen £20.000 - £30.000 pro QALY	Eine positive Empfehlung ist möglich unter Berücksichtigung spezifischer Faktoren.	• Ausmaß der Unsicherheit bzgl. der ICER Kalkulation • Starke Gründe, die auf eine unzureichende Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und dadurch inadäquate Abbildung zusätzlichen Nutzens hindeuten • Innovativer Charakter des Arzneimittels • Erfüllung der Kriterien zur Berücksichtigung als lebensverlängernde Behandlung am Lebensende („end of life“ Kriterien)
ICER > £ 30.000 pro QALY	Für eine Empfehlung müssen weitere gewichtige Gründe für die Nutzung des Arzneimittels im NHS sprechen.	• Die Behandlung ist für Patienten mit kurzer Lebenserwartung (<24 Monate) indiziert • Ausreichend Gründe, die darauf hindeuten, dass die Behandlung das Leben im Vergleich zur aktuellen NHS-Behandlung um mind. Drei Monate verlängert • Das Arzneimittel ist für eine kleine Population zugelassen; in Summe über alle zugelassenen Indikationen nicht mehr als 7000 Patienten in England
Alle Medikamente mit einem ICER von über £20.000 - £30.000 pro QALY (ICER zwischen £20.000-£30.000 sowie ICER >£30.000 inbegriffen)	Für eine Empfehlung müssen neben den „end of life“-Therapie Faktoren, weitere gewichtige Gründe, welche gesellschaftliche Wertvorstellungen berücksichtigen, berücksichtigt werden.	• Einbezug nicht-gesundheitsbezogener Ziele des NHS • Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung • Einschätzung der betroffenen Patienten • Bedeutung der Innovation Benachteiligte Populationen (insb. Ärmere Bevölkerungsgruppen und ethnische Minderheiten • Kinder als Betroffene

Tab. 7: ICER Schwellenwerte, Empfehlungsgrade und entscheidungsrelevante Faktoren des NICE

Quelle: Darstellung nach ([Drummond et al. 2014](#); [NICE 2013](#); [Rawlins, Barnett & Stevens 2010](#))

Die Entscheidung des Appraisal Committee kann sich in vier abgestuften Empfehlungen hinsichtlich des Einsatzes des Arzneimittels im NHS niederschlagen, die in Tabelle 8 dargestellt sind.

Empfehlungsstatus	Empfehlung
Recommended (Empfohlen)	Der Einsatz des Arzneimittels wird empfohlen – in Übereinstimmung mit der Zulassung oder mit der derzeitigen Verwendungspraxis im NHS oder beiden.
Optimised (Empfohlen mit gewissen Einschränkungen)	Der Einsatz des Arzneimittels wird für eine kleinere Patientengruppe empfohlen als in der Zulassung angegeben. In manchen Fällen wird diese Empfehlung ausgesprochen, wenn das Appraisal Committee ein Arzneimittel nur für bestimmte Patientengruppen, bspw. mit bestehender Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber anderen Arzneimitteln, als eine kosteneffiziente Behandlungsoption erachtet.
Only in reseach (Nur zu Forschungszwecken empfohlen)	Der Einsatz des Arzneimittels wird nur im Rahmen einer Forschungsstudie, bspw. einer klinischen Studie empfohlen.
Not recommended (Nicht empfohlen)	Der Einsatz des Arzneimittels wird nicht empfohlen. Dies ist meist dann der Fall, wenn es an Evidenz hinsichtlich klinischer Effektivität mangelt oder das Arzneimittel – im Vergleich zu gegenwärtigen Alternativen im NHS – als nicht kosteneffizient angesehen wird.

Tab. 8: Durch NICE verwendete Empfehlungsgrade

Quelle: Darstellung nach ([NICE 2014a](#), [2014b](#))

Neben den oben dargestellten Bewertungsverfahren des NICE, besteht seit dem 01. April 2016 ein beschleunigtes Verfahren zur Bewertung aller neu zugelassenen oder im Zulassungsprozess befindlichen Markenarzneimittel, Biologika und Biosimilars zur Behandlung von Krebserkrankungen ([NHS England 2016a](#)). Dieses im Rahmen des Cancer Drug Fund (CDF) angewandte Verfahren ermöglicht es Herstellern den Bewertungsprozess durch das NICE bereits vor der Zulassung eines Arzneimittels einzuleiten. Im Falle einer vorläufigen positiven Erstbewertung (draft recommendation for routine commissioning - yes) oder einer eingeschränkten positiven Erstbewertung (recommended for use in CDF) durch das NICE, welche noch vor der Zulassung erfolgt, können betroffene Arzneimittel direkt im Anschluss an die Zulassung und bis zur Veröffentlichung des finalen Technology Assessments (90 Tage nach der Zulassung) vorläufig aus Mitteln des CDF – Budgets (interim funding) erstattet werden und Patienten somit innovative Arzneimittel schneller erhalten¹¹ ([NHS England 2016a](#)).

¹¹ Im regulären Bewertungsverfahren des NICE werden Arzneimittel mit einer positiven oder eingeschränkt positiven Empfehlung (recommended und optimised) erst nach Vorliegen des Technology Appraisal erstattet. Im beschleunigten Verfahren hingegen können Arzneimittel bereits nach der Zulassung und einer positiven Bewertung vorläufig erstattet werden ([NHS England 2016a](#)).

Bei Inanspruchnahme der vorläufigen Erstattung müssen Hersteller der Anwendung von Ausgabenkontrollmechanismen zustimmen¹². Arzneimittel die aufgrund einer nicht zufriedenstellenden Kosten-Effektivität nicht empfohlen werden, erhalten keine vorläufige Erstattung und stehen NHS Patienten nicht zur Verfügung. Bei der Bewertung von Arzneimitteln im Rahmen des CDF werden neben den bereits dargestellten Kriterien in Tabelle 7, insbesondere die end-of-life Kriterien (EOL) berücksichtigt ([NHS England 2016a](#)). Demnach muss das Arzneimittel zum einen für Patienten indiziert sein, die eine Lebenserwartung von weniger als 24 Monaten aufweisen. Darüber hinaus, muss das Arzneimittel bei diesen Patienten eine durchschnittliche Verlängerung der Lebensdauer um mindestens 3 Monate im Vergleich zur im NHS vorgehaltenen Therapie bieten.

Empfehlungsstatus	Empfehlung
Recommended for routine commissioning – yes (Empfohlen)	Der Einsatz des Arzneimittels wird empfohlen.
Not recommended for routine commissioning – no (Nicht empfohlen)	Der Einsatz des Arzneimittels wird nicht empfohlen.
Recommended for use within the CDF (Eingeschränkt empfohlen)	Der Einsatz des Arzneimittels wird nur eingeschränkt empfohlen, da grundsätzlich zwar Potential für den Einsatz besteht, aber gleichzeitig Unsicherheit im Hinblick auf die klinische Effektivität und Kosten-Effektivität des Arzneimittels vorherrscht.

Tab. 9: Durch NICE verwendete Empfehlungsgrade im Rahmen des Cancer Drugs Fund

Quelle: Darstellung nach ([NHS England 2016a](#))

Zwischen März 2000 und November 2016 hat das NICE insgesamt 654 Technology Appraisals durchgeführt (242 STAs und 412 MTAs)([NICE 2016d](#)). Insgesamt wurde bei 60% (395) der bewerteten Arzneimittel ein Einsatz bei allen indizierten Patienten empfohlen, wohingegen bei 21% (135) der Arzneimittel gewisse Einschränkungen vorgenommen wurden (optimised). Arzneimittel die nur zu Forschungszwecken eingesetzt werden sollen machten 4% (26) der bewerteten Arzneimittel aus und 15% (98) der Arzneimittel wurden nicht empfohlen und stehen NHS Patienten demnach nicht zur Verfügung. Im Rahmen des zum April 2016 neu eingeführten beschleunigten Bewertungsverfahrens im Rahmen des CDF wurden bisher 8 Arzneimittel – allesamt Biologika - zur Behandlung von Krebserkrankungen durch das NICE positiv bewertet und in das CDF Programm aufgenommen ([NHS England 2016b](#)). Bei sieben dieser Medikamente wurde eine vorläufige Erstattung aus CDF Mitteln (interim funding) bewilligt. Für ein Medikament, welches eine eingeschränkte Empfehlung erhalten hat und in der Folge nur innerhalb des CDF eingesetzt werden kann, wurde ein Managed Access Agreement (siehe Managed Access Schemes) abgeschlossen.

¹² Das CDF Budget, aus dem die Arzneimittel vorläufig erstattet werden, ist gedeckelt (2016/2017 £ 340 Mio.). Bei Überschreitung des Budgets zum Ende eines Jahres müssen die Hersteller der aus dem Budget finanzierten Arzneimittel -entsprechend ihrem Ausgabenvolumen am Budget- Rabatte auf Ihr Arzneimittel im Folgejahr gewähren, so dass die Risiken einer Budgetüberschreitung bei den Herstellern liegen ([NHS England 2016a](#)).

Umsetzung der NICE Empfehlung

Auch wenn das NICE nicht direkt in den Prozess der Preisbildung involviert ist, sind der NICE Prozess und die Preisbildung insofern miteinander verbunden, als dass Hersteller das voraussichtliche Ergebnis des Technology Appraisal – durch Kenntnis angewandter Kriterien – bei Festsetzung des NHS-Listenpreises berücksichtigen, um durch das NICE positiv bewertet zu werden ([Department of Health 2013b](#); [Drummond et al. 2014](#)). Grund für diese Strategie ist die Bedeutsamkeit einer positiven NICE Bewertung für die Verwendung eines Arzneimittels im NHS. So ist die positive Bewertung für die lokalen Leistungseinkäufer (CCGs) mit der Verpflichtung verbunden, das betreffende Arzneimittel innerhalb von 3 Monaten in ihrer Region und für die Patienten verfügbar zu machen bzw. auf die Positivliste aufzunehmen ([Department of Health 2013a](#)). Es steht den CCGs aufgrund der festgelegten Verschreibungsfreiheit auch frei, auch nicht oder negativ bewertete Arzneimittel auf ihre Positivliste zu setzen ([Epstein 2014](#)). Dieses Vorgehen gilt jedoch als sehr unwahrscheinlich, da es dem Primat der Kostenkontrolle und Budgeteinhaltung entgegen wirken würde ([Department of Health 2013a](#); [Kullmann 2010](#)).

Patient Access Schemes

Im Falle eines zu hohen NHS-Listenpreis und einer hierdurch eintretenden Überschreitung des Schwellenwertes und einer darauf folgenden negativen Empfehlung durch das NICE, haben Hersteller - sofern sie dem PPRS beigetreten sind - die Möglichkeit in einem zweiten Schritt, über das Instrument des Patient Access Scheme (PAS) den effektiven Preis für das Arzneimittel abzusenken, um den Schwellenwert zu erreichen und eine positive Empfehlung durch das NICE zu erhalten. Patient Access Schemes wurden formal mit dem PPRS 2009 eingeführt ([Department of Health 2008](#)) und unter dem PPRS 2014 fortgeführt ([Department of Health 2013b](#)). Diese mit dem Gesundheitsministerium (unter Einbezug von NICE bzw. der dort ansässigen Patient Access Scheme Liaison Unit (PASLU)) abgeschlossenen Vereinbarungen, geben Herstellern die Möglichkeit die Kosten-Effektivität Ihres Arzneimittels zu verbessern, indem Preissenkungen vereinbart werden, die auch die Form von vertraulichen Rabatten gewährt werden können, die den NHS-Listenpreis unverändert lassen ([Spoors 2012](#)). Grundsätzlich lassen sich zwei Typen von PAS unterscheiden ([Department of Health 2013b](#)):

- Simple discount schemes: Diese sehen einfache Rabatte in Form prozentualer oder absoluter Abschläge vom NHS-Listenpreis oder in Form eines fixen Preises unterhalb des NHS-Listenpreises vor. Die Rabatte gelten dabei für alle (aktuellen und zukünftigen) Indikationen des Arzneimittels. Es entsteht wenig administrativer Aufwand für den NHS und den Hersteller ([NICE PASLU 2016](#)).
- Complex discount schemes: Diese können potentiell ein breites Spektrum an (Rabatt-) Mechanismen beinhalten. Bislang werden Freimengen (stock supplied at zero cost), Mengenbegrenzungen (dose capping), outcome-basierte Mechanismen und auch einfache Rabatte angewendet. Im Gegensatz zum simple discount scheme kann sich ein complex scheme auf eine oder mehrere bestimmte Indikationen eines Arzneimittels beziehen. Complex schemes sind mit großem administrativem Aufwand für den NHS und den Hersteller verbunden ([Department of Health 2013b](#)).

PAS wurden in den letzten Jahren zunehmend genutzt und sind mittlerweile ein fester Bestandteil des Preisbildungs- und Erstattungssystems in England ([Claxton et al. 2011](#); [Drummond et al. 2014](#); [Spoors 2012](#)). Sie stellen einen Mechanismus dar, welcher es ermöglicht, dass sich der Wert eines Arzneimittels stärker im Preis widerspiegelt und stellen damit eine Form von value-based pricing (VBP) dar ([Claxton et al. 2011](#)). Einige Hersteller nutzen PAS, um über mehr Flexibilität bei der Preissetzung zu verfügen ([Drummond et al. 2014](#)). NICE listete bisher 96 PAS, von denen in 75% der Fälle (72 PAS) einfache Rabatte beschlossen wurden ([NICE 2016a](#)).

Managed Access Schemes für Onkologika

Das Ergebnis des beschleunigten NICE Bewertungsverfahrens für Krebsmedikamente im Rahmen des Cancer Drug Fund hat ebenfalls weitreichende Konsequenzen für Hersteller. So können, wie in Abbildung 1 dargestellt, nur Arzneimittel die im Rahmen der Erstbewertung positiv (recommended for routine commissioning – yes) oder eingeschränkt positiv (recommended for use within the CDF) bewertet werden, bereits ab der Zulassung des Arzneimittels und bis zum Vorliegen des abschließenden Technology Appraisal (90 Tage nach der Zulassung des Arzneimittels), unter der Voraussetzung der Anwendung eines Ausgabenkontrollmechanismus, vorläufig zu 100% erstattet werden (interim funding) ([NHS England 2016a](#)). Krebsmedikamente die eine positive Erstempfehlung (Appraisal Consultation Document) sowie Bewertung (Final Appraisal Determination) und Empfehlung (Final Guidance CDF) durch das NICE erhalten, werden 90 Tage nach Vorlage der Empfehlung (Final Guidance CDF) aus der vorläufigen Erstattung aus dem CDF Budget herausgeführt und erhalten eine reguläre Erstattung (baseline funding) ohne einen Ausgabenkontrollmechanismus. Krebsmedikamente die nach der Erstempfehlung, auch im Rahmen der Bewertung und letztendlichen Empfehlung durch das NICE eine eingeschränkte Empfehlung erhalten, werden weiterhin nur im Rahmen des CDF Budgets erstattet und erhalten keine reguläre Erstattung ohne Ausgabenkontrollmechanismus. Stattdessen vereinbaren Hersteller und der NHS England bei diesen Medikamenten mit einer eingeschränkten Empfehlung ein CDF Managed Access Agreement, welches ein spezifisches PAS für Krebsmedikamente darstellt und maximal zwei Jahre Anwendung finden darf. Dieses besteht aus zwei Komponenten, einer Vereinbarung zur Sammlung von Daten zur klinischen Effektivität und Kosten-Effektivität (Data collection Agreement) zur Reduzierung der unsicheren Datengrundlage und einem Handelsabkommen (CDF Commercial Agreement) zur Vereinbarung der Erstattungshöhe, wobei der Ausgabenkontrollmechanismus bestehen bleibt ([NHS England 2016a](#)). Letzteres wird im Rahmen einer vertraulichen Vereinbarungen zwischen dem Hersteller und dem NHS England festgelegt und berücksichtigt zum einen die Unsicherheit der Informationsgrundlage der NICE Empfehlung und zum anderen die Kosten-Effektivität des Arzneimittels, wobei als Zielmarke ein ICER zwischen £20.000 - £30.000 pro QALY und maximal £ 50.000 pro QALY für Arzneimittel die am Lebensende zum Einsatz kommen (end of life care drugs), verwendet werden ([NHS England 2016a](#)).

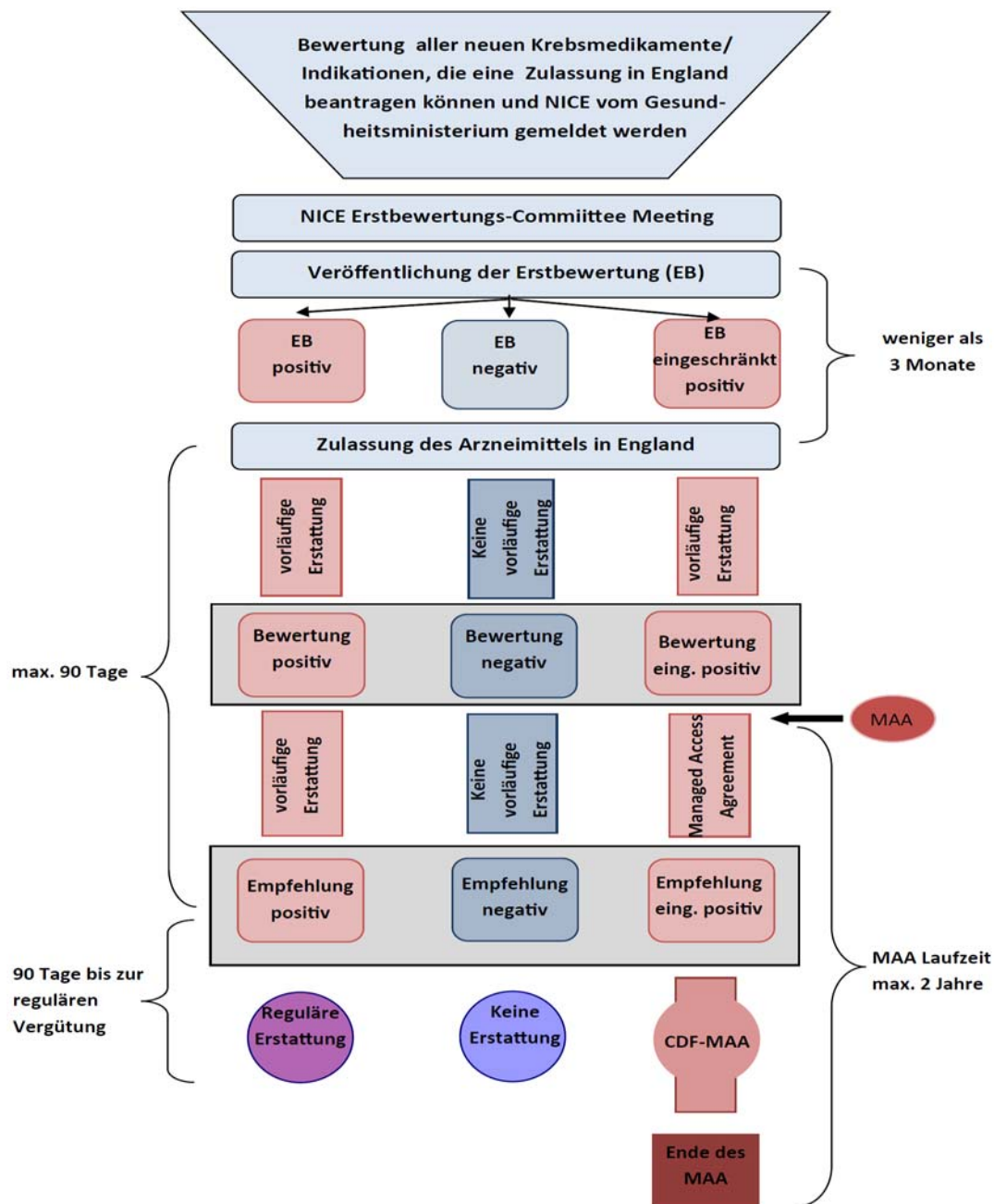


Abb. 5: Verfahrensabläufe im Cancer Drug Fund

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an ([NHS England 2016a](#))

Hersteller mit einer eingeschränkt positiven Empfehlung, die kein Managed Access Agreement (MAA) abschließen, scheiden aus der Erstattung aus und stehen NHS Patienten nicht zur Verfügung. Hersteller, die im Rahmen des Managed Access Agreement durch die Maßgabe der Sammlung von Daten zur klinischen Effektivität eine akzeptable Kosten-Effektivität nachweisen können, erhalten durch eine erneute Bewertung durch das NICE eine positive Empfehlung und können in die reguläre Erstattung überführt werden.

Mit Hilfe des Cancer Drug Fund erhalten Hersteller von Krebsmedikamenten mit hohem Nutzenpotential, aber noch nicht ausreichendem Kosten-Effektivitätsnachweis, im NHS die Möglichkeit, ihr Medikament frühzeitig in die Versorgung einzuführen und durch eine kontinuierliche Generierung von Ergebnissen zur klinischen Effektivität (real world data) des Arzneimittels lediglich den Erstattungsstatus zu verändern, aber grundsätzlich für Patienten zugänglich zu sein. Insofern stellt der CDF einen weiteren Schritt hin zum value based pricing bei kostenintensiven – häufig der Arzneimittelgruppe der Biologika angehörenden - Arzneimitteln dar.

Zusammenfassend haben NICE – Bewertungen einen großen Einfluss auf Erstattung und die Verschreibungspraxis von Arzneimitteln in Großbritannien.

3.2.3 Regulatorische Handhabung von Biosimilars und Preisbildung

In diesem Abschnitt werden Instrumente zur Regulierung der Nachfrage nach Arzneimitteln in England dargestellt. Die Ausführungen beziehen sich zunächst auf Generika. Darauf aufbauend werden die Regelungen zu Biosimilars dargestellt.

Substituierbarkeit

Eine automatische Substitution von Markenarzneimitteln durch Generika ist in NHS-Krankenhäusern gängige Praxis ([M. G. Duerden & Hughes 2010](#)). Im Gegensatz dazu ist im Kontext der ambulanten Versorgung (primary care) eine generische Substitution bei der Abgabe des Arzneimittels in der Apotheke zum gegenwertigen Zeitpunkt nicht erlaubt ([Department of Health 2009](#)). Im Falle biotechnologisch hergestellter Arzneimittel trägt das NHS England der besonderen Rolle des verschreibenden Arztes im hohen Maße Rechnung. So soll die Verschreibung von Biologika und Biosimilars auf der Grundlage einer durch den verschreibenden Arzt erfolgenden klinischen Bewertung des Arzneimittels unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens des Arzneimittels für den betreffenden Patienten erfolgen. In dem Zusammenhang ist eine automatische Substituierbarkeit von Biologika durch Biosimilars bei der Herausgabe des Arzneimittels in der Apotheke nicht erlaubt ([MHRA 2008](#); [NHS England 2015](#)). Da das Referenzprodukt sowie das Biosimilar eine identische INN (international non-proprietary name) aufweisen, ist es zur Unterbindung einer Substitution – entgegen der gelebten Praxis bei Generika – verschreibenden Ärzten nicht gestattet, die INN des betreffenden Arzneimittels zu nutzen. Stattdessen müssen Biologika und Biosimilars unter ihrem Handelsnamen verschrieben werden ([NHS England 2015](#)). Der Wechsel von einem Referenzprodukt zu einem Biosimilar (switching) ist grundsätzlich möglich, wobei ein enges Monitoring des Patienten durch den behandelnden Arzt vorgeschrieben ist.

Nichtdestotrotz bestehen trotz des Verbots der Substitution weitere Steuerungsinstrumente für Ärzte und Apotheker, die sich weitgehend positiv auf die Verschreibung von Generika auswirken und im Weiteren beschrieben werden.

Anreize zur Substitution für Ärzte

Einen bedeutsamen Faktor für den Einsatz von Generika im NHS stellt die Verschreibung von Arzneimitteln mittels international non-proprietary name (INN) dar ([Panteli et al. 2016](#)). So werden Ärzte generell dazu angehalten, Arzneimittel unter Nennung der INN zu verschreiben (generic prescribing) und Medizinstudierende erlernen dies bereits während des Studiums ([M. G. Duerden & Hughes 2010](#); [Simoens & De Coster 2006](#)). Zur Unterstützung der Ärzte bei der Verschreibung mittels INN wurden elektronische Systeme (generic prescribing systems) eingeführt, welche die Angabe der spezifischen INN eines Arzneimittels automatisiert durchführen ([Vogler & Schmickl 2010](#)). Im Ergebnis wurden in 2008 insgesamt 82% aller ambulanten Arzneimittelverschreibungen mittels Angabe der INN verschrieben ([Department of Health 2009](#)). Durch die Möglichkeit des „generic prescribing“ erhalten Apotheker trotz des Substitutionsverbots die Möglichkeit, statt Markenarzneimittel Generika abzugeben ([Panteli et al. 2016](#)). Weitere besondere Faktoren bestehen in dem Einsatz von Arzneimittelbudgets auf Praxisebene sowie der Anwendung finanzieller Anreize zur Einhaltung des Budgets ([Mossialos, Walley & Rudisill 2005](#); [Panteli et al. 2016](#); [Sturm et al. 2007](#)). Diese erhöhen den Anreiz zur Verschreibung preisgünstiger Generika. Ergänzt werden diese Ansätze durch Verschreibungs-Anreizsysteme der CCGs (Prescribing Incentive Schemes) ([Secretary of State for Health 1995](#)), welche Verschreibungsquoten für Generika beinhalten¹³ ([M. Duerden, Millson, Avery & Smart 2011](#)) sowie Verschreibungsrichtlinien des NICE ([NICE 2016c](#)) und zukünftig auch von „Regional Medicines Optimization Committees“ (RMOCs) ([NHS England 2016d](#)), die den verschreibenden Ärzten im Rahmen der Praxissoftware (z.B. SkriptSwitch) zugänglich gemacht werden ([Optum 2016](#); [Vogler & Schmickl 2010](#)). Eine generische Substitution oder die Verschreibung mittels INN ist bei Biologika und Biosimilars nicht erlaubt, so dass diese Mechanismen, welche bei der Verschreibung von Generika eine große Wirkung erzeugen, bei biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln nicht wirken können. Die Einführung der Substitution oder des generischen Verschreibens mittels INN ist derzeit nicht geplant ([NHS England 2015](#)). Darüber hinaus werden derzeit auch keine Verschreibungsquoten für Biosimilars eingesetzt, um die Verschreibungsanteile zu erhöhen ([Remuzat et al. 2016](#)). Trotz dieser Einschränkungen wird das Kostensenkungspotential durch den Einsatz von Biosimilars weitgehend anerkannt ([NICE 2016b](#)) und CCGs sind dazu angehalten, diese bei einer positiven Bewertung durch das NICE in die regionalen Positivlisten (Drug Formulary) aufzunehmen, die wiederum für verschreibende Ärzte handlungsleitend sind ([NICE 2016b](#)). Zudem hat das NICE für Biosimilars bereits eine Empfehlung zur Implementierung in die Arzneimittelversorgung entwickelt, welche vorsehen, dass Ärzte über die Charakteristika und die Verwendung von Biosimilars aufgeklärt werden ([NICE 2016b](#)).

¹³ Prescribing Incentive Schemes (PIS) wurden 1995 in das NHS eingeführt und stellen Programme zur Optimierung des ärztlichen Verschreibungsverhaltens im ambulanten Sektor (primary care) dar ([Secretary of State for Health 1995](#)). Seit Einrichtung der CCGs (zuvor lag die Zuständigkeit bei den Primary Care Trusts (PCTs)), sind diese für die Implementierung und Durchführung der PIS zuständig ([Department of Health 2010](#)). Die Programme beinhalten indikationsspezifische Verschreibungsempfehlungen und finanzielle Anreize bei Umsetzung der Empfehlungen. Die ärztliche Teilnahme an dem Programm ist freiwillig und geht mit einem Monitoring des Verschreibungsverhaltens einher. Die Programme haben zum Ziel Ärzte zu einem evidenzbasierten und kosteneffektiven Verschreibungsverhaltens anzuleiten und werden in allen CCGs eingesetzt.

Anreize zur Substitution für Apotheken

Eine automatische generische Substitution auf Ebene der Apotheken ist zwar nicht erlaubt, jedoch erhalten Apotheken durch die ärztliche Verschreibung mittels INN (generic prescribing) die Möglichkeit, Markenarzneimittel durch Generika zu ersetzen ([NHS England 2015](#)). Dieser Ansatz wird im Rahmen des NHS mit dem Einsatz finanzieller Anreize für Apotheker zur Herausgabe preisgünstiger Arzneimittel kombiniert eingesetzt. So erhalten Apotheker für die Ausgabe eines verschreibungspflichtigen Medikaments den Differenzbetrag zwischen dem NHS-Erstattungspreis und dem Einkaufspreis und haben dementsprechend einen Anreiz ein Arzneimittel abzugeben, welches preislich weit unter dem NHS-Erstattungspreis liegt ([Kanavos 2007](#); [Simoens & De Coster 2006](#)). Da Generikapreise sich durch vom Hersteller gewährte Rabatte preislich i.d.R. weit unterhalb der NHS-Erstattungspreise des Drug Tariff bewegen ([Kanavos 2007](#)), haben Apotheker einen Anreiz statt des Originalpräparats das preisgünstigste Generikum abzugeben ([Dylst, Vulto & Simoens 2012](#); [Simoens & De Coster 2006](#)). Da bei dieser Vergütungsform der Apotheken Preissenkungen und damit Ersparnisse bei Generika, nicht an das NHS weitergegeben werden können, wurden in 2005 Programme für Generikahersteller und Arzneimittelgroßhändler (Generic manufacturer (M) and Wholesaler (W) Schemes) eingeführt, bei denen Hersteller der 200 umsatzstärksten Generika quartalsweise ihre Absatzmengen und Apothekenabgabepreise (samt Rabatten) und Arzneimittelgroßhändler ihre Abgabevolumen dem Gesundheitsministerium gegenüber offen legen müssen ([Department of Health 2005a, 2005b](#)). Basierend auf diesen Informationen werden die NHS-Erstattungspreise für die 200 betroffenen Generika quartalsweise adjustiert und dabei die Vergütungsüberschüsse nachträglich durch Abschläge auf die Vergütung im Folgequartal von den Apotheken zurück verlangt (claw back) ([Macarthur 2007](#)). In der Vergangenheit wurden Abschläge in Höhe von 5.63% bis 11.5% auf die monatliche Vergütung der Apotheker veranschlagt ([Dylst et al. 2012](#)). Analysen zeigen jedoch, dass trotz dieses Mechanismus das Abschlagsvolumen geringer ausfällt als die tatsächlichen Einnahmenüberschüsse der Apotheker ([Kanavos 2007](#)), so dass der Anreiz zur Ausgabe des günstigsten Generikums weiterhin bestehend bleibt. Da Biologika und Biosimilars unter ihren Handelsnamen verschrieben werden müssen und eine Substitution somit ausgeschlossen ist, profitieren Biosimilars auf der Ebene der Apotheken derzeit nicht von den Mechanismen, die für Generika gelten.

Anreize zur Substitution für Patienten

Zum derzeitigen Zeitpunkt bestehen für Patienten keine finanziellen Substitutionsanreize, da Patienten pro verschreibungspflichtigem Arzneimittel einen Festbetrag in Höhe von 10 € (£8.20; £8.40 im April 2016) entrichten müssen ([Panteli et al. 2016](#)). Es bestehen jedoch Informationskampagnen für NHS Patienten zur Aufklärung über die Eigenschaften und den Einsatz von Generika und Biosimilars ([NICE 2016b](#)).

Fazit

England verfügt mengenmäßig und wertmäßig über den europaweit stärksten Generikamarkt ([OECD, 2016](#)). Dies wird in erster Linie auf die eingesetzten Instrumente der Nachfragesteuerung, insbesondere die Einführung der Arzneimittelbudgets ([Sturm et al. 2007](#)), die Erlaubnis des generischen Verschreibens mittels INN ([Dylst et al. 2013](#)) und die finanziellen Anreize zur Ausgabe von Generika für Apotheker ([Dylst et al. 2012](#)), zurückgeführt. Die Regulierung der Biosimilars

weicht zum gegenwärtigen Zeitpunkt stark von den Regularien bei Generika ab. So gilt für die Preisbildung und Erstattung bei Biosimilars das PPSR für Markenarzneimittel und nicht das Preisbildungs- und Erstattungsverfahren (Drug Tariff) für Generika. Darüber hinaus besteht bei Biosimilars keine Möglichkeit der Substitution oder generischen Verschreibung durch INN, so dass Anreizmechanismen zum verstärkten Einsatz von Biosimilars durch Ärzte sowie Apotheker nur geringfügig eingesetzt werden. Regionale Leistungseinkäufer (CCGs) werden zwar dazu angehalten, Biosimilars nach positiver Evaluation durch das NICE, bevorzugt auf die Positivlisten aufzunehmen, jedoch verfügen diese neben den Arzneimittelbudgets, über keine weiteren Steuerungsmechanismen gegenüber Leistungserbringern wie z.B. Verschreibungsquoten, die eine verstärkte Ausweitung der Verschreibungsanteile von Biosimilars ermöglichen würden.

3.3 Niederlande

3.3.1 Grundlagen des Krankenversicherungssystems

Das Gesundheitssystem in den Niederlanden ist nach dem Konzept der Sozialversicherung nach Bismarck organisiert und laut der WHO eines der teuersten, allerdings auch eines der am besten bewerteten in Europa. Kennzeichnend für dieses System sind gemeinnützige Krankenkassen und eine untergeordnete Rolle der Regierung (European Observatory on Health Systems and Policies o. J.). Das Gesundheitssystem basiert auf drei wesentlichen Zielen: der Gewährleistung einer qualitativ hochwertigen, effektiven, sicheren und patientenzentrierten Versorgung, der Vorhaltung erschwinglicher Leistungen samt breitem Versorgungszugang sowie der Kontrolle von Kosten und Effizienz des Systems.

Um diese Ziele umzusetzen, wurden in einer grundlegenden Gesundheitsreform im Jahr 2006 Marktelemente und die Dezentralisierung des Gesundheitssystems eingeführt. Im Rahmen dieser Reform wurde zudem die Unterteilung in private und gesetzliche Krankenversicherung aufgehoben. Seitdem gibt es in den Niederlanden eine allgemeine soziale Krankenversicherung. Zwischen den einzelnen Krankenversicherungen herrscht ein gelenkter Wettbewerb, der im Bereich des Basisariffs oder der angebotenen Versorgungsqualität stattfindet. Es besteht ein Versicherungszwang für die Einwohner in einen Basisariff, der eine grundlegende Gesundheitsversorgung abdeckt. Dieser umfasst die hausärztliche Versorgung, Schwangerschaftsvorsorge, Krankenhausversorgung, Pflege im häuslichen Umfeld, Arzneimittelversorgung und Versorgung bei psychischen Erkrankungen. In Verbindung mit einem Kontrahierungszwang herrscht freie Wahl des Versicherungsanbieters. Der Versicherungstariff besteht zur Hälfte aus einem festgelegten Basisanteil („Kopfpauschale“), die andere Hälfte der Beitragszahlung richtet sich nach dem Einkommen. Bis zu einem Alter von 18 Jahren werden die Kosten aus Steuergeldern finanziert (Kroneman et al. 2016).

Darüber hinaus besteht die Option, auf freiwilliger Basis private Zusatzversicherungen abzuschließen. Diese umfassen hauptsächlich zahnärztliche Versorgung, Physiotherapie, Sehhilfen, Kontrazeptiva und Zuzahlungen für Arzneimittel. Die Versicherungsprämien in diesem Sektor sind nicht reguliert. 84% der Niederländer nutzen dieses Angebot, wobei sie die Zusatzversicherung meistens über den gleichen Anbieter beziehen, bei dem sie auch gesetzlich versichert sind. Die private Zusatzversicherung impliziert nicht, dass ein schnellerer Zugang zur Gesundheitsversorgung oder eine größere Auswahl an Spezialisten oder Krankenhäusern zur Verfügung steht (Mossialos, Wenzl et al. 2016). Eine besondere Rolle im Gesundheitssystem nehmen die Allgemeinärzte ein, die eine Gatekeeper-Funktion innehaben (Kroneman et al. 2016).

Spezialisten, zu denen nur Allgemeinärzte überweisen können, sind in der Regel an Krankenhäuser angeschlossen. Dementsprechend werden auch notwendige Arzneimittel über das Krankenhaus bezogen (Wammes et al. 2014). Die Finanzierung des Systems erfolgt zu knapp drei Vierteln aus Versicherungsbeiträgen zur gesetzlichen Krankenversicherung, und zu 13 % aus einer allgemeinen Besteuerung (Kroneman et al. 2016).

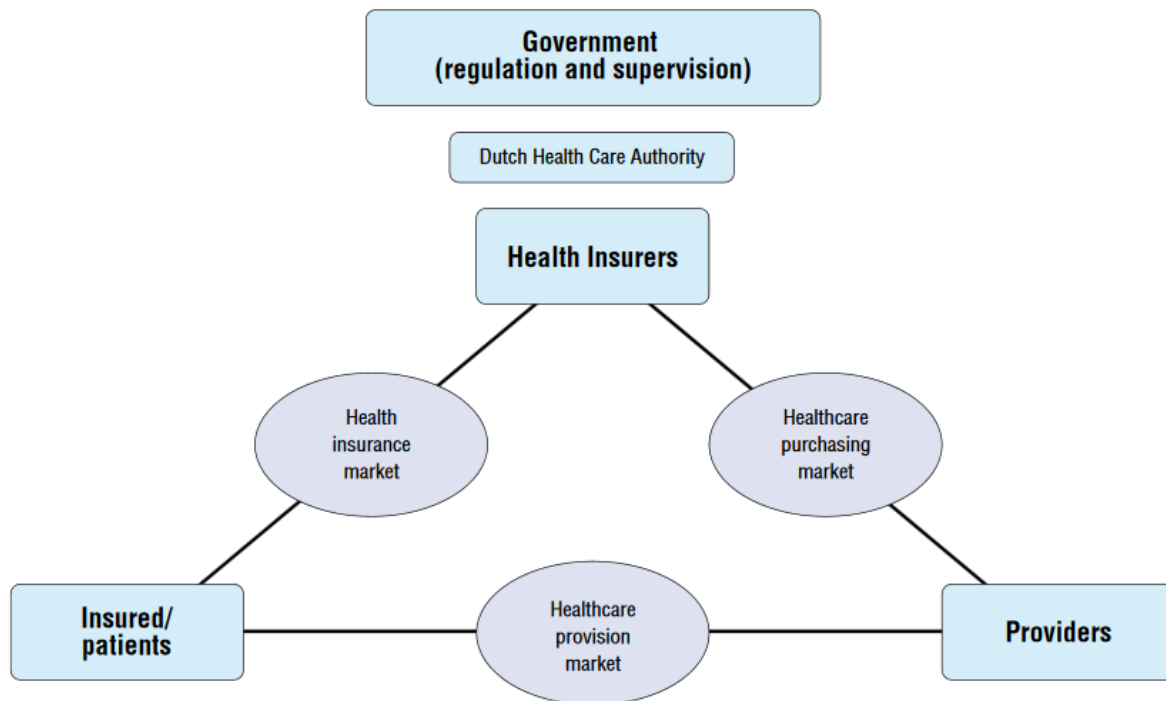


Abb. 6: Das Versicherungssystem der Niederlande

Quelle: Kroneman et al. (2016)

Die Selbstbeteiligungsraten im niederländischen Gesundheitssystem sind im internationalen Vergleich als gering einzuordnen (Kroneman et al. 2016). So muss beispielsweise für erstattungsfähige Arzneimittel grundsätzlich keine Zuzahlung geleistet werden. Von dieser Regelung ausgenommen sind allerdings verschreibungspflichtige Arzneimittel, die zwar in die Positivliste aufgenommen wurden, allerdings im Rahmen des Referenzpreis-System preislich oberhalb des maximalen Erstattungsbetrags liegen. Die Differenz zwischen dem Erstattungsbetrag und dem Verkaufspreis in der Apotheke muss in diesem Fall vom Versicherten getragen werden. Das Prinzip der Positivlisten wird im Abschnitt zu Erstattungsregelungen genauer erläutert. Einkommensschwache Versicherte erhalten staatliche finanzielle Unterstützung. Zudem gibt es ergänzende Härtefallregelungen für Patienten, die mehr als einen bestimmten Prozentsatz ihres Einkommens für Arzneimittel ausgeben (Zuidberg 2010).

Die wichtigste Behörde der Niederlande, die sich mit praktisch allen Themen im Bereich der Arzneimittelversorgung befasst, ist die „Medicines Regulatory Authority“ (MRA) als ein Teil des Ministry of Health, Welfare and Sport. Ausgenommen von ihrer Kontrolle sind lediglich die Bereiche Lizenzvergabe und Marktkontrolle (Ministry of Health, Welfare and Sport 2011). Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl von Ministerien und beratenden Gremien wie z. B. das „Health Care Inspectorate“ (IGZ), das die Qualität und den Zugang zur Gesundheitsversorgung überwacht und das „Health Council“, das die Regierung auf wissenschaftlicher Ebene zu verschiedenen Themen, die den Gesundheitssektor betreffen, berät (Kroneman et al. 2016).

3.3.2 Erstattungs- und Preisbildungsregelungen für Arzneimittel

In seinen Grundzügen ähnelt das Erstattungs- und Preisbildungssystem System der Niederlande dem anderer europäischer Staaten. Die Zulassung von Arzneimitteln erfolgt durch das Medicines Evaluation Board (MEB), sofern kein zentrales Zulassungsverfahren auf europäischer Ebene durchgeführt wird. Wird ein Arzneimittel in den Niederlanden zugelassen, ist dies jedoch nicht gleichbedeutend mit der Entscheidung über dessen Erstattungsfähigkeit. (Wasem, Weegen et al. 2015).

Erstattungsfähigkeit

In den Niederlanden entscheidet der Gesundheitsminister über die generelle Erstattungsfähigkeit von Arzneimitteln, nachdem ihm durch die „Commission for Pharmaceutical Care“ des „Health Insurance Board“, die eine Abteilung des „National Health Care Institute“ ist, ein entsprechender Vorschlag gemacht wurde. Neben dem therapeutischen Wert spielen bei dieser Entscheidung auch die Wirksamkeit, Kostenaspekte und der Schweregrad der Erkrankung eine Rolle. Konkret wird die Entscheidung über die Erstattungsfähigkeit sowohl aufgrund der Kosteneffektivität eines Arzneimittels, als auch auf Basis seiner Auswirkungen auf das Arzneimittelbudget (ISPOR 2007) getroffen. Der therapeutische Wert bemisst sich wiederum – neben den gängigen Entscheidungskriterien Mortalität und Morbidität – auch an möglichen Nebenwirkungen, der Anzahl potentieller Patienten, sowie der Verbesserung der Lebensqualität der Patienten (Garattini et al. 2007).

Nur Arzneimittel, für die eine positive Erstattungsentscheidung getroffen wird, können von Krankenkassen in deren Positivliste aufgenommen werden (Wasem, Weegen et al. 2015). Fällt die Erstattungsentscheidung positiv aus, so wird für das betreffende Arzneimittel ein Höchstpreis festgesetzt. Erst dann wird das Produkt in die Positivliste des Drugs Remuneration System (Geneesmiddelen Vergoedings Systeem, GVS) einbezogen (Garattini et al. 2007); vorher ist es in aller Regel nicht erstattungsfähig.

Arzneimittel, die nicht erstattet werden, können aber dennoch verschrieben werden. Jedoch müssen die Patienten in diesem Fall als Selbstzahler auftreten (ISPOR 2007).

Preisbildung

Im Folgenden wird zunächst dargestellt, wie der Prozess zur Ermittlung eines Höchstpreises abläuft. Arzneimittel, für die ein Höchstpreis festgesetzt wurde, werden in Gruppen eingeteilt. Unter welchen Gesichtspunkten diese Einteilung erfolgt, wird im Anschluss daran erörtert (vgl.: Wasem, Weegen et al., 2015).

Das 1996 eingeführte Wet Geneesmiddelen Prijzen (Gesundheitsproduktpreisgesetz) besagt, dass für jedes erstattungsfähige Arzneimittel ein Höchstpreis gesetzt wird, der sich auf den durchschnittlichen Preis eines vergleichbaren Produktes aus vier Referenzländern gründet: Belgien, Frankreich, Deutschland und UK (Rychlik 2010). Ein Höchstpreis kann kalkuliert werden, wenn in zumindest zwei der vier benannten Länder ein Produkt im Markt verfügbar ist (eingeschlossen generische Arzneimittel), das als vergleichbar angesehen wird, da es denselben Wirkstoff dieselbe Wirkstärke und dieselbe Darreichungsform aufweist. Höchstpreise werden unter Zuhilfenahme der Listenpreise in den Benchmark-Ländern kalkuliert. Hierzu wird im Hinblick auf die jeweilige Packungsgröße das jeweils günstigste verfügbare, vergleichbare Produkt in jedem Benchmark-Land identifiziert. Sodann wird der Durchschnitt dieser Länderpreise berechnet. Dieser wird als Höchstpreis für die Niederlande festgesetzt. Höchstpreise werden alle sechs Monate überprüft, um Veränderungen hinsichtlich der Listenpreise in den Referenzländern sowie Wechselkursschwankungen mit UK zu berücksichtigen (Garattini et al. 2007).

Die Arzneimittel auf der Positivliste werden unter dem Gesichtspunkt ihrer therapeutischen Substituierbarkeit in Gruppen („Cluster“) zusammengefasst (Rychlik 2010). Dies ist im weitesten Sinne vergleichbar mit der Bildung von Festbetragsgruppen in Deutschland, wobei jedoch die Systematik eine andere ist.

Vollständig erstattete Produkte werden im sog. Verzeichnis I gelistet, das wiederum untergliedert ist in die Verzeichnisse IA und IB. Verzeichnis IA besteht aus Clustern vergleichbarer Arzneimittel, für die jeweils ein Referenzpreis im Sinne einer Erstattungsgrenze festgelegt ist (Niezen et al. 2007). Das Verzeichnis IA beinhaltet 80 % aller erstattungsfähigen Medikamente und deckt 90 % aller Verschreibungen ab. Verzeichnis IB besteht demgegenüber aus Arzneimitteln, für die kein vergleichbares Arzneimittel verfügbar ist und somit auch kein Preislimit im Rahmen interner bzw. nationaler Referenzpreisbildung besteht. Seit 2005 sind pharmakoökonomische Studien des Herstellers formell erforderlich für Produkte, die unter das Verzeichnis IB fallen. Sog. FFEs (Full Economic Evaluations) sind in diesem Zusammenhang gemäß nationalen Leitlinien durchzuführen. Der Hersteller hat sowohl den zusätzlichen therapeutischen Wert als auch die Kosteneffektivität des Produktes zu dokumentieren. Dabei ist eine gesamtgesellschaftliche Perspektive einzunehmen, die indirekte Kosten durch Produktivitätsverluste ebenso einschließt wie direkte medizinische und nicht-medizinische Kosten (Garattini et al. 2007). Bedingt erstattungsfähige Arzneimittel werden darüber hinaus in Verzeichnis 2 gelistet (Niezen et al. 2007).

Der Preis des Produktes direkt unterhalb des Durchschnittspreises wird als Referenzpreis für jedes Cluster des Abschnitts IA ausgewählt. Wenn ein neues Produkt zu dem Cluster hinzugefügt wird, so nimmt es automatisch den Referenzpreis des Clusters an. Es werden hier folglich zwei Systeme parallel genutzt: Ein Höchstpreis- sowie ein Referenzpreissystem.

Es sollte an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass Referenzpreise seit ihrer Einführung nicht mehr aktualisiert wurden, während dies bei den Höchstpreisen, wie bereits dargestellt, halbjährlich der Fall ist. Deshalb tendieren Höchstpreise über die Zeit betrachtet dazu, unter den Referenzpreis zu fallen, was aus diesem dann wiederum eine Art Höchstpreis macht (Garattini et al. 2007).

Während die Commission for Pharmaceutical Care den Gesundheitsminister im Hinblick auf die Verzeichnisse IA und IB berät, so berät das Direktorium des Health Care Insurance Board den Minister bezüglich des Verzeichnisses 2.

Eine direkte Preiskontrolle auf der Ebene des Herstellers gibt es, wie oben beschrieben, nicht. Für den Fall jedoch, dass ein Hersteller seine Produkte unter Umgehung eines Großhändlers an Apotheken verkauft, muss er sich an die vom VWS vorgegebenen Höchstpreise halten. Zudem gibt es für Großhändler keinen gesetzlich festgelegten Preisaufschlag. Die Vergütung von Apotheken wird über festgelegte Gebühren erreicht, die gegenüber dem Patienten oder der Versicherung erhoben werden. Neben einer Standard-Gebühr kann eine Zusatzgebühr für spezielle Leistungen wie die Arzneimittelausgabe nach Ladenschluss erhoben werden. Hinzu kommt eine Mehrwertsteuer auf Arzneimittel.

Das zuvor beschriebene Erstattungssystem bezieht sich auf den ambulanten Sektor, da es für den stationären Sektor kein explizites Erstattungssystem, etwa unter Verwendung von Positivlisten gibt. Krankenhäuser entscheiden eigenständig darüber, welche Arzneimittel dort zur Anwendung kommen. Hierbei wird in der Regel sichergestellt, dass die Versorgung mit Arzneimitteln dem aktuellen medizinischen Standard entspricht. Besonders kostenintensive Arzneimittel können generell oder unter bestimmten Voraussetzungen von der regulären stationären Gesundheitsversorgung ausgeschlossen werden, sofern dies seitens des "Councils for Health Insurance", das eine beratende Funktion gegenüber dem Gesundheitsminister hat, nach vorheriger Prüfung beschlossen wurde. (Van den Bos & Franken 2014).

3.3.3 Regulatorische Handhabung von Biosimilars und Preisbildung

In diesem Abschnitt werden Instrumente zur Regulierung der Nachfrage nach Generika und Biosimilars dargestellt sowie auf die Preisbildung in diesem Sektor eingegangen. Die Ausführungen beziehen sich zunächst auf Generika. Darauf aufbauend werden die Regelungen zu Biosimilars dargestellt.

Nachfragesteuerung

Generikaverschreibungen werden in den Niederlanden anhand des internationalen nichtproprietären Namens (INN) durchgeführt, wozu jedoch keine Verpflichtung besteht. Die Substitution mit Generika ist grundsätzlich erlaubt, jedoch nicht verpflichtend. Durch das elektronische Verschreibungssystem in Holland werden die Namen von Markenprodukten auf einer Verschreibung automatisch in den Namen eines Generikums umgewandelt, sofern der Arzt dies zulässt (Zuidberg 2010).

Da die meisten verschreibungspflichtigen Arzneimittel voll erstattungsfähig sind, besteht für den Patienten kein expliziter Anreiz, eine Substitution von Originalpräparaten durch Biosimilars anzustreben. Wird jedoch eine solche Substitution vorgenommen, so ist eine umfassende Aufklärungsarbeit durch den behandelnden Arzt zu leisten.

Auch für Ärzte ist ein konkretes Anreizsystem zur Verordnung von Biosimilars nicht gegeben. Im Fall von Fachärzten werden die Arzneimittel in der Regel über Krankenhäuser bezogen, die selbständig über den Einkauf von Arzneimitteln entscheiden. Hierbei ist bei günstigeren Biosimilars im Vergleich zu den Originalen ein finanzieller Anreiz gegeben, denn der Einkauf von Arzneimitteln belastet das Budget des Krankenhauses. Im Hinblick auf die fallbezogene Vergütung von Leistungen kann ebenfalls davon ausgegangen werden, dass kostengünstige Arzneimittel im Interesse der Krankenhäuser sind.

Unabhängig davon, dass keine expliziten Nachfragesteuerungsinstrumente vorliegen, gibt es dennoch Bestrebungen in den Niederlanden, den Biosimilareinsatz zu fördern. Trotz anfänglicher Bedenken des holländischen Medicines Evaluation Board (MEB), hat die Behörde im März 2015 erklärt, dass mittlerweile ausreichend Evidenz vorliege, um den Einsatz von Biosimilars in der klinischen Praxis zu unterstützen. Voraussetzung hierfür bleibt allerdings die sorgfältige Überwachung entsprechender Patienten. Für den Fall einer Substitution von Biooriginals durch Biosimilars befürwortet das MEB die Überwachung durch das Lareb, das Niederländische Pharmakovigilanzzentrum (Hernandez 2016). Das System wurde im Herbst 2016 zunächst versuchsweise in fünf Krankenhäusern eingeführt und soll im Fall eines Erfolgs landesweit ausgebaut werden. Das übergeordnete Ziel, welches das Lareb verfolgt, ist ein größeres Vertrauen in biologische Arzneimittel zu erwirken (GaBI 2016). Die Registrierung der Arzneimittel, die den jeweiligen Patienten verabreicht werden, muss eindeutige Rückschlüsse darauf zulassen, um welches Arzneimittel es sich handelt, damit im Fall von Problemen entsprechend reagiert werden kann. Außerdem sollen sowohl der behandelnde Arzt, als auch der zuständige Apotheker in die Entscheidung, ob eine Substitution stattfinden soll, eingebunden werden. Bei Neueinstellungen auf Biosimilars müssen die gleichen Voraussetzungen erfüllt werden, wie bei der Einstellung mit den Originalprodukten. Dabei sollen Patienten über den Wechsel von einem Originalpräparat zu einem Biosimilar informiert werden. Unter der Bedingung, dass eine sorgfältige Überwachung des Patienten stattfindet und der Patient über die Umstellung des Arzneimittels informiert ist, wird auch ein Wechsel von einem Original zu einem Biosimilar in die allgemeine Befürwortung von Substitutionen eingeschlossen (Van den Bos & Franken 2015 b). Letztendlich betont das MEB deutlich, dass es seiner Auffassung nach keine relevanten Unterschiede zwischen den Originalprodukten und Biosimilars gibt (Brennan 2015).

Um die Verwendung von biologischen Produkten, ebenso wie Switches von einem Original zu einem Biosimilar zu überwachen, plant der holländische Gesundheitsminister (MoH) gemeinsam mit dem Netherlands Pharmacovigilance Center Lareb ein System, das alle Verschreibungen von Biologika registriert. Dadurch soll vor allem das sichere Wechseln von Originalen zu Biosimilars unterstützt werden (Hernandez 2016).

Preisbildung

In den Niederlanden werden Biosimilars der gleichen Referenzpreis-Gruppe zugeordnet, in der sich das Originalpräparat befindet (Foxon et al. 2015). Dementsprechend wird der Preis nach dem gleichen System festgelegt, wie es auch bei anderen Arzneimitteln der Fall ist. Als Referenzländer dienen hierbei Belgien, Frankreich, Großbritannien und Deutschland (Ministry of Health, Welfare and Sport 2016 b). Ein System festgeschriebener Rabatte, die die Preise von Biosimilars gegenüber von Originalpräparaten betreffen, gibt es in den Niederlanden nicht. (Foxon et al. 2015).

Fazit

In den Niederlanden gibt es kein spezifisches System zur Regulierung von Nachfrage, Preisbildung und Erstattung im Markt der Biosimilars. Eine, wie im Generikabereich etablierte automatische Substitution von Verschreibungen ist im Biosimilarsegment nicht gegeben. Dennoch wird die Substitution von Biooriginals durch Biosimilars offiziell vom MEB befürwortet und angestrebt. Zwar wird die Notwendigkeit kontinuierlicher Beobachtung der Patienten nach einem Wechsel betont, doch in einem landesweiten gemeinsamen Projekt des MoH mit dem Lareb wird die regelhafte Substitution mit Biosimilars in fünf niederländischen Krankenhäusern getestet. Im Fall eines Erfolgs, der in diesem Fall erwartet wird, ist die Ausweitung des Projektes auf alle Krankenhäuser der Niederlande geplant.

3.4 Norwegen

3.4.1 Grundlagen des Krankenversicherungssystems

Norwegen hat eine größtenteils aus öffentlichen Mitteln finanzierte Gesundheitsversorgung, die alle Einwohner umfasst. Ihre Finanzierung basiert einerseits auf Einnahmen aus einem allgemeinen Steuersatz, der 85% der Gesundheitsausgaben des Landes deckt, andererseits auf individuellen Gesundheitsausgaben, die durch die Haushalte getätigt werden (Ringard, Sagan et al. 2013). Das Nationale Versicherungssystem (National Insurance Scheme; NIS) deckt die Grundversorgung aller Einwohner und ist verpflichtend für alle, die in Norwegen leben oder arbeiten. Während Angestellte und Selbständige automatisch im NIS versichert werden, kann sich jeder, der länger als drei Monate im Land bleibt, dort aber nicht arbeitet, freiwillig versichern lassen (NAV 2016). Private Zusatzzahlungen umfassen den Besuch niedergelassener Haus- und Fachärzte, radiologische und Labor-Untersuchungen, Krankentransporte, wenn kein Notfall vorliegt, zahnärztliche Behandlungen und Arzneimittel (Lindahl 2015). Allerdings wurde für diese Zuzahlungen ein maximaler Betrag festgelegt, der im Jahr 2015 2.185 NOK (260 €) betrug. Wird dieser Betrag innerhalb eines Kalenderjahres überschritten, werden die meisten zuzahlungspflichtigen Leistungen erstattet. Im Jahr 2012 haben knapp 29% der über 16-jährigen diesen Betrag erreicht. Um sicherzustellen, dass jeder Patient Zugang zu notwendiger medizinischer Versorgung erhält, wurde ergänzend zum regulären Erstattungssystem (siehe unten) eine Grenze der privaten Zuzahlungen von 1.732 NOK (206 €) eingerichtet, ab der es möglich ist, eine Erstattung von 90% auf alle Zuzahlungen zu beanspruchen. Der Betrag muss allerdings vom Patienten ausgelegt und anschließend der Kassenzettel der Apotheke eingereicht werden (Festøy & Ognøy 2015).

Der private Krankenversicherungssektor spielt eine eher untergeordnete Rolle im norwegischen Gesundheitssystem. Er bietet aus Patientensicht hauptsächlich verkürzte Wartezeiten sowie verschiedene medizinische Dienstleistungen und ermöglicht die Nutzung von privaten Dienstleistern (Lindahl 2015). Verschreibungspflichtige Arzneimittel werden ausschließlich durch Apotheken an den Verbraucher abgegeben und können nur durch Ärzte verschrieben werden. OTC-Präparate können sowohl in Apotheken als auch in Geschäften wie Supermärkten oder Drogerien gekauft werden. Dabei werden hier zum größten Teil Schmerzmittel verkauft (Apotekforeningen 2009). Für OTC-Präparate gibt es bereits seit 1995 keine Preiskontrolle mehr. (European Observatory on Health Systems and Policies 2016). Wie die bei der Grenze für Zuzahlungen zu Dienstleistungen sind auch die Zuzahlungen zu Arzneimitteln gedeckelt. Diese Beschränkung gilt nur für Medikamente der sog.

„Blauen Liste“, einer Positivliste für erstattungsfähige Arzneimittel. Zuzahlungen entfallen für besonders schwer Erkrankte sowie unter 16-jährige Leistungsberechtigte (Lindahl 2015).

Das Gesundheitssystem wird auf drei Ebenen organisiert, nämlich dem Staat, den vier regionalen Regierungen und den Kommunen. Die Aufgaben des Staates umfassen die nationale Gesundheitspolitik, die entsprechende Gesetzgebung und die Verteilung der Gelder auf die Leistungserbringer, bzw. an untergeordnete regulatorische Instanzen. Die Hauptverantwortung für die Bereitstellung der Gesundheitsversorgung liegt bei den vier Regionen, die die fachärztliche Versorgung organisieren und den 428 Kommunen, die für die Grundversorgung sowie die Pflege alter und behinderter Menschen verantwortlich sind. Die zahnärztliche Versorgung obliegt den Landkreisen. In diesem Fall kann von einer semi-dezentralisierten Versorgung gesprochen werden.

Der Generikaanteil auf dem Pharmamarkt ist in den vergangenen zehn Jahren um ca. 5 Prozent auf 44,6 % gestiegen. Ein Grund hierfür ist, dass die Substitution durch Apotheken 2001 eingeführt wurde und seitdem zunehmend umgesetzt wird. Zudem sind verschiedene Patente von Originalprodukten ausgelaufen, was zu einer Belebung des Generikaangebots geführt hat. In Norwegen gibt es keine spezifischen Regularien bezüglich der Vertriebsgenehmigung von Generika, es werden die geltenden EU-Regulierungen angewendet (Festøy & Ognøy 2015).

3.4.2 Erstattungs- und Preisbildungsregelungen für Arzneimittel

Der Arzneimittelsektor ist einer der am meisten regulierten Bereiche in Norwegen. Die NoMA (*Norwegian Medicines Agency*) ist die zuständige Behörde für die Zulassung von Arzneimitteln und die Überwachung des Marktes (European Observatory on Health Systems and Policies 2016). Regulatorische Bestimmungen auf dem Arzneimittelmarkt werden denen der EU angepasst. Die Beantragung einer Zulassung beinhaltet in der Regel Informationen zur Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des jeweiligen Produkts. Zulassungen werden für eine Dauer von fünf Jahren erteilt. Außerdem ordnet die NoMA Arzneimittel einer von vier Gruppen zu: A – Betäubungsmittel, B – abhängig machende Arzneimittel, C – andere verschreibungspflichtige Arzneimittel und F – OTC-Präparate. Patentschutz wird, wie von der EU vorgesehen, für zwanzig Jahre gewährt. Dieser kann sich auf den Wirkstoff, den Prozess der Wirkstoffproduktion, die medizinische Aufbereitung, wenn es sich um neue Darreichungsformen handelt, und auf neue medizinische Anwendungsbereiche beziehen. Generische Produkte dürfen erst nach Ablauf des jeweiligen Patentschutzes des Originalprodukts vermarktet werden (Ringard, Sagan et al. 2013).

Entsprechend der Regelung, dass in Europa Erstattungs- und Preisbildungsregelungen nur auf nationaler Ebene getroffen werden, unterscheidet sich das System in Norwegen (kein EU-Mitgliedsstaat) deutlich von dem, anderer Staaten. Für die Erstattung aller Dienstleistungen, Medizinprodukte und Arzneimittel, die durch den NIS gedeckt sind, ist die Norwegische Gesundheitsökonomische Behörde (Helseøkonomiforvaltningen; HELFO) zuständig. Als gesetzliche Grundlage dienen der „Norwegian Act on Medicinal Products“ und die „Norwegian Regulation relating to Medicinal Products“. Grundsätzlich wird bei der Regulierung zwischen stationärer und ambulanter Versorgung unterschieden (Festøy & Ognøy 2015).

Preisbildungsregelungen im ambulanten Sektor

Auf Ebene der Hersteller gibt es zunächst keine Preisregulierung. Auf der Apotheken-Ebene wird durch die NoMA ein maximaler Einkaufspreis für verschreibungspflichtige Arzneimittel festgelegt,

ebenso ist der Verkaufspreis mit einem maximalen Preisaufschlag reguliert. Als Referenzpreis dient der Durchschnittspreis der drei günstigsten Preise aus Schweden, Finnland, Dänemark, Deutschland, Großbritannien, den Niederlanden, Österreich, Belgien und Irland (European Observatory on Health Systems and Policies 2016). Jeder „Market Authorisation Holder“ (MAH) meldet einen maximalen Einkaufspreis für Apotheken noch vor dem Marktzutritt an. Der tatsächliche Einkaufspreis kann jedoch darunter liegen, ebenso wie der Verkaufspreis. Diese Rabatte sind allerdings vernachlässigbar. Die Preise der 250 meistverkauften Wirkstoffe werden jährlich von der NoMA evaluiert, um das Preisniveau mit denen der Referenzländer abzugleichen. Eine Anpassung der Preise kann mehr als einmal im Jahr erfolgen (Festøy & Ognøy 2015).

Stufenmodell zur Preisbildung von Generika im ambulanten Sektor

Grundsätzlich dürfen Generikapreise nicht über denen des Originalproduktes liegen (European Observatory on Health Systems and Policies 2016). Im Fall von Generika gibt es ein stufenweises Preismodell (*Trinnprismodellen*). Hierbei werden Generikapreise stufenweise im Rahmen definierter Raten gesenkt. Zunächst wird der Umsatz auf Basis der Verkäufe in den letzten zwölf Monaten vor Ablauf des Patentschutzes betrachtet. Unterschieden wird im ersten und zweiten Schritt zwischen Umsätzen kleiner und größer 100 Millionen NOK. Seit der letzten Aktualisierung des Modells im Januar 2015 wird mit Beginn des Wettbewerbs durch Generika ein Abschlag von 35% auf den maximalen Verkaufspreis des Originalpräparats in Apotheken festgelegt. Eine Liste der aktuellen Preise wird durch das NoMA veröffentlicht. Dieses Vorgehen gilt für beide Umsatzgruppen gleichermaßen. Im zweiten Schritt fällt sechs Monate nach Wettbewerbsbeginn im Umsatzsegment kleiner 100 Mio. NOK ein Abschlag von 59%, im Segment größer 100 Mio. NOK von 81 % an. Im dritten Schritt, der frühestens zwölf Monate nach Ablauf des Patentschutzes durchgeführt wird, wird der Umsatz im Zeitraum von einem Jahr nach Umsetzung des zweiten Schrittes als Referenz verwendet. Liegt der Umsatz des Verkaufspreises über 15 Mio. NOK, wird der Abschlag zum Originalpreis auf 69% erhöht, liegt er zwischen 30 und 100 Mio. NOK, wird der Abschlag bei 88% festgesetzt und bei einem Umsatz über 100 Mio. NOK beträgt der Abschlag fortan 90% des Originalpreises.

Apothekenverkaufspreis 12 Monate vor Beginn des generischen Wettbewerbs	Zeitpunkt der Preissenkung	<100 Mio. NOK		>100 Mio. NOK
Schritt 1	Beginn des generischen Wettbewerbs	35%		35%
Schritt 2	6 Monate nach Beginn des generischen Wettbewerbs	59%		81%
	mind. 12 Monate nach Schritt 2	>15 Mio. NOK	>30 Mio. NOK und >100 Mio. NOK	>100 Mio. NOK
Schritt 3		69%	88%	90%

Abb. 7: Stufenmodell zur Preisbildung von Generika in Norwegen

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an NoMA in Festøy & Ognøy (2015)

Im Fall sehr geringer Umsätze, kann das NoMA geringere Abschläge für einzelne Produkte beschließen. Ein Sonderfall sind Simvastatine und Atorvastatine, deren Abschläge 94-96% betragen. Das in der Tabelle dargestellte Prinzip gilt auch für Generika, die importiert werden (Festøy & Ognøy 2015).

Steueraufschlag auf Arzneimittel

Auf alle Pharmazeutika wird eine Mehrwertsteuer in Höhe von 25% erhoben. Hinzu kommt eine pharmazeutische Steuer von 0,55% auf den Einkaufspreis, die auch auf OTC-Produkte erhoben wird. Sie wird auf den Preis aufgeschlagen und bereits vom Großhändler eingefordert. Zudem gibt es eine Steuer in Höhe von 0,6% auf den Einkaufspreis des Großhändlers, der von der NoMA erhoben wird. Für den Verkauf von Arzneimitteln durch andere Geschäfte als Apotheken wird eine zusätzliche Steuer von 1,6% erhoben, die von den Großhändlern bezahlt wird (Festøy & Ognøy 2015).

Erstattungsregelungen im ambulanten Sektor

Die Erstattung von Medikamenten in Norwegen erfolgt auf der Basis von zwei Prinzipien:

- Unabhängig von der Zahlungsfähigkeit soll jeder den gleichen Zugang zu notwendigen Arzneimitteln erhalten
- Das Erstattungssystem sollte den rationalen und kosteneffektiven Umgang mit Arzneimitteln fördern, um die Finanzierbarkeit des Gesundheitssystems zu erhalten.

Erstattungen werden nur für längerfristige Medikationen von mindestens drei Monaten pro Jahr für chronische Erkrankungen gewährt. Im Allgemeinen sind kurzzeitige Arzneimitteltherapien und OTC-Präparate von Erstattungen ausgeschlossen. Über Erstattungen wird Anhand einer Positivliste entschieden. Zudem gibt es auch die Möglichkeit, sich individuell um Erstattungen zu bewerben. Der Hersteller des Arzneimittels hat die Wahl, ob er seine Anträge für den maximalen Preis und die Erstattung gleichzeitig stellt oder zuerst den für die Festlegung des Maximalpreises. Der Hintergrund ist, dass der Maximalpreis ein wichtiger Faktor für die Kosteneffektivität ist und sich daher auf den Entscheidungsprozess zur Erstattungsfähigkeit auswirkt. Daher könnte sich herausstellen, dass ein niedrigerer Maximalpreis das Arzneimittel hinreichend kosteneffektiv macht und sich so positiv auf die Erstattungsentscheidung auswirken.

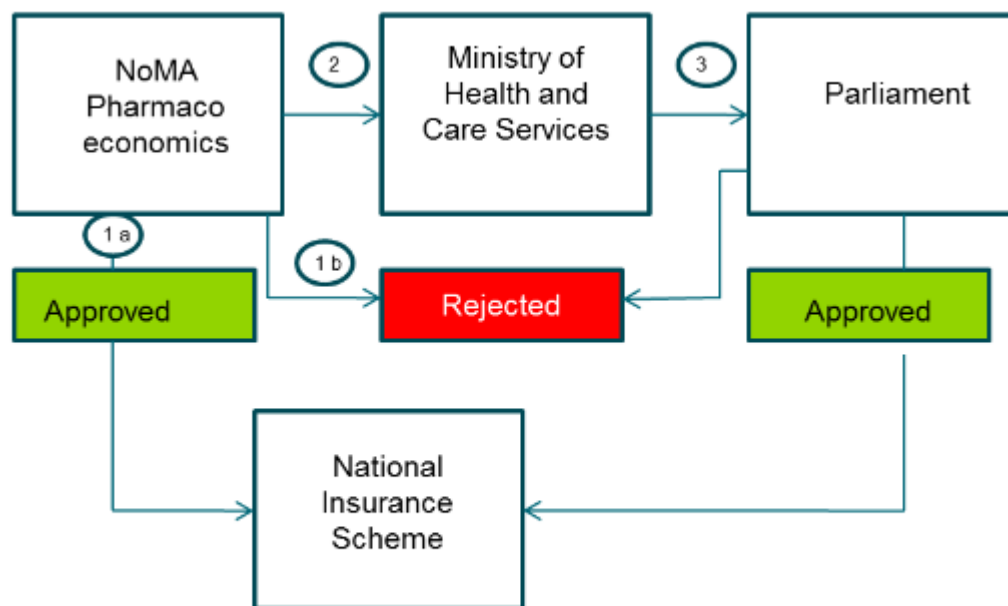
In Zusammenarbeit mit dem „National Advisory Committee for Drug Reimbursement“ entscheidet die NoMA über den Erstattungsstatus eines Arzneimittels. Hierbei werden der Entscheidung pharmakologische, therapeutische und pharmakökonomische Kriterien zu Grunde gelegt. Aus diesem Prozess entwickelt sich ein nationaler Erstattungs-Code. Ist das Arzneimittel erstattungsfähig, bezieht sich dies auf im Voraus genehmigte Erstattungen, die allerdings auch unter bestimmten Bedingungen erteilt werden können. Eine weitere Möglichkeit ist die Erstattungsfähigkeit auf individueller Ebene, die dann auf der Basis eines individuellen Antrags nach der Zustimmung durch die HELFO und ebenfalls unter bestimmten Bedingungen erfolgt.

Das Erstattungssystem reguliert teilweise die Verschreibungspraxis, indem nicht erstattungsfähige Arzneimittel durch erstattungsfähige therapeutische Äquivalente ersetzt werden. Ergänzend zu den Entscheidungen der NoMA über die Erstattungsfähigkeit eines Arzneimittels, kann es bestimmte Bedingungen geben, die für die Erstattung erfüllt werden müssen, wie ein spezifisches Erkrankungsstadium, eine definierte Altersgruppe oder das vorherige Ausprobieren eines anderen Arzneimittels (Festøy & Ognøy 2015).

Entscheidungsprozess zur Erstattungsfähigkeit

Der Hersteller eines verschreibungspflichtigen Arzneimittels beantragt die Erstattungsfähigkeit auf der Basis von Nachweisen klinischer Effekte, einer pharmakoökonomischen Analyse und der möglichen Effekte auf das Gesundheitsbudget. Es erfolgt eine Evaluation dieses Antrags durch die NoMA unter zu Rate ziehen pharmakoökonomischer und externer klinischer Experten und im Dialog mit dem Antragsteller. Fragen seitens der NoMA müssen innerhalb von drei Monaten seitens des pharmazeutischen Unternehmens beantwortet werden. Daraufhin entscheidet sich die NoMA für eine eingeschränkte oder uneingeschränkte Erstattung bzw. lehnt die Erstattung ab. Im Fall der Befürwortung einer Erstattung genehmigt das NoMA die Erstattung gegenüber dem NIS.

Handelt es sich bei dem Arzneimittel um einen neuen chemischen Stoff, eine neue Stoffkombination, eine neue Indikation oder die Erweiterung einer bestehenden Indikation und steht zu erwarten, dass es ab dem fünften Jahr nach seiner Zulassung einen zu erwartenden jährlichen finanziellen Zuwachs von mehr als 25 Mio. NOK (3,2 Mio. €) hat, wird die Entscheidung an das Ministerium für Gesundheit und Pflege weitergereicht. Diese stellt den Antrag, wenn es eine Erstattung für genehmigungswürdig hält, dem Parlament in Form eines Haushaltsentwurfs vor. Im Jahr 2014 war dies bei lediglich fünf der insgesamt 102 geprüften Fälle notwendig. Wenn auch das Parlament der Erstattung des Arzneimittels gegenüber dem NIS zustimmt, ist die Erstattung beschlossen. Sowohl das NoMA, als auch das Parlament können die Erstattung ablehnen.



NoMA = Norwegian Medicines Agency

1a = approve, 1b = reject, 2 = pass to the Ministry of Health and Care Services (HOD), 3 = bring the case before Parliament in the form a Budget Bill,

Abb. 8: Entscheidungsprozess zur Erstattungsfähigkeit in Norwegen

Quelle: NoMA in Festøy & Ognøy (2015)

Im Rahmen der Arzneimittelführung nach erfolgter Genehmigung der Erstattung finden monatliche Updates statt, außerdem werden elektronisch Patienteninformationen gesammelt. Zudem wird ein Dialog mit öffentlichen Organisationen initiiert und das Marketing überwacht. Der gesamte Prozess von der Beantragung bis zur Umsetzung der Erstattung eines Arzneimittels ist auf eine Zeitspanne von einem halben Jahr limitiert. Für den Fall, dass sich der Antrag auf Generika, eine neue Stärke der Dosierung, die Zusammensetzung oder die Packungsgröße bezieht und nicht teurer als das bereits erstattete Produkt ist, wird dieser Prozess beschleunigt und es reicht die Genehmigung der NoMA zur Erstattung durch das NIS aus (Festøy & Ognøy 2015).

Pharmakoökonomische Evaluation

Eine pharmakoökonomische Evaluation ist seit 2002 verpflichtend, wenn die Erstattungsfähigkeit für ein Arzneimittel erwirkt werden soll. Hierfür wurde eine eigene Richtlinie für Norwegen aufgestellt. Sie erfordert eine Erklärung zur Auswahl des / der Referenzpräparats/e, einen festen Zeitrahmen für die Analyse und muss für alle Arzneimittel, für die eine Erstattung beantragt wird, einzeln durchgeführt werden. Ausgenommen sind Arzneimittel mit den gleichen Wirkstoffen wie bereits zur Erstattung zugelassene Arzneimittel, wie es im Fall von Generika gegeben ist. Dies gilt allerdings nur unter den Voraussetzungen, dass das Arzneimittel für die gleichen Indikationen eingesetzt wird, es keine höheren Kosten oder Auswirkungen auf das gesundheitliche Ergebnis hat. Von der Evaluation ausgenommen sind auch Arzneimittel, bei deren neuer Wirkstoffkombination bereits im Voraus klar ist, dass diese die Kosten und gesundheitlichen Ergebnisse einer Behandlung nicht verändert (Festøy & Ognøy 2015).

Die Evaluation soll in erster Linie zeigen, warum ein Arzneimittel erstattet werden sollte, in der Regel anhand einer Kosten-Effektivitäts-Analyse. Im Rahmen dessen gewinnt auch die Verwendung von „quality-adjusted life years“ (QALYs) als Parameter zunehmend an Bedeutung. Eine maximale Zahlungsbereitschaft pro QALY ist in Norwegen nicht festgelegt (European Observatory on Health Systems and Policies 2016). Es gibt in Norwegen keine festgelegte finanzielle Obergrenze im Sinne eines Schwellenwerts, der ein Arzneimittel von der Erstattungsfähigkeit ausschließen könnte. Die ökonomischen Auswirkungen der Krankheit und der notwendigen Interventionen werden sowohl aus einer gesellschaftlichen Perspektive, als auch aus der des Kostenträgers, z. B. der des NIS, untersucht und dargestellt. Es ist möglich, gegen die Entscheidung der NoMA innerhalb von drei Wochen Beschwerde einzureichen. Sollte diese durch die NoMA abgelehnt werden, kann sie an das Ministerium weitergeleitet werden (Festøy & Ognøy 2015).

Erstattungsschema

Es gibt vier unterschiedliche Einteilungen für die Abdeckung eines Arzneimittels im Rahmen der Erstattung. Während Plan 2 (knapp 73% aller Erstattungsausgaben) eine generelle Zulassung zur Erstattungsfähigkeit erfordert, muss eine Erstattung von Arzneimitteln der Pläne 3a und 3b (14 und 6% aller Erstattungsausgaben) individuell beantragt werden. Arzneimittel des vierten Plans (7% aller Erstattungsausgaben) beziehen sich auf die Beseitigung ernster übertragbarer Erkrankungen. Norwegen verfügt über eine Erstattungsliste für Arzneimittel des zweiten Plans. Sie wird monatlich von der NoMA aktualisiert und ist öffentlich einsehbar. Sie informiert den Verschreibenden detailliert darüber, für welche Indikationen welches Arzneimittel erstattungsfähig ist. Die Indikationen werden anhand eines beschreibenden Textes sowie der diagnostischen Codes ICD-10 und ICPC-2 spezifiziert.

Der Erstattungsstatus eines Arzneimittels kann sich durch Veränderungen im Bereich der Kosteneffektivität, beeinflusst beispielsweise durch Preisveränderungen oder neue Erkenntnisse bezüglich der Indikationen, verändern, weshalb regelmäßige Evaluationen notwendig sind. Im Fall des Marktzutritts eines kosteneffektiveren Wettbewerbers kann das etablierte Arzneimittel aus der Erstattung fallen. Allerdings hat zuvor der Anbieter des ursprünglichen Präparats die Möglichkeit nachzuweisen, dass es sich bei seinem Produkt doch um das kosteneffektivere handelt (Festøy & Ognøy 2015).

Erstattungskategorie	Erstattungsrate (%)	Beschreibung
Plan 2 Generelle Erstattung	62 / 100 ¹	Für Arzneimittel auf der Erstattungsliste, die im Fall spezifischer Diagnosen, die auf der Erstattungsliste stehen und nur im Fall von einer langfristigen Behandlung (>3 Monate) erstattet werden.
Plan 3a Individuelle Erstattung	62 / 100 ¹	Für Arzneimittel, die nicht den Plänen 2, 3b und 4 zugeordnet werden. Erstattungen erfolgen auf der Basis individueller Anträge und nur im Fall einer langfristigen Behandlung (>3 Monate).
Plan 3b Individuelle Erstattung	62 / 100 ¹	Für Arzneimittel, die bei seltenen Erkrankungen zum Einsatz kommen. Sie Erstattungen erfolgen auf der Basis individueller Anträge und nur im Fall einer langfristigen Behandlung (>3 Monate).
Plan 4 Arzneimittel für gefährliche übertragbare Erkrankungen	100	Für Arzneimittel, mit denen ernste übertragbare Krankheiten behandelt werden, wie Tuberkulose, Hepatitis C und HIV / AIDS.

Abb. 9: Erstattungsschema in Norwegen

¹ Gilt im Fall des Erreichens des maximalen Zuzahlungsbetrags (2015: 2.185 NOK)

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [European Observatory on Health Systems and Policies \(2016\)](#)

Grundsätzlich von jeder Form der Erstattung ausgeschlossen sind Arzneimittel zur Behandlung erektiler Dysfunktion und Haarverlust sowie zur Raucherentwöhnung und bei Suchterkrankungen. Kontrazeptiva werden im Alter von 16 bis 20 Jahren teilweise erstattet, für die Behandlung bei Unfruchtbarkeit werden Behandlungen, die 15.887 NOK übersteigen, bezahlt ([Festøy & Ognøy 2015](#)).

Preisbildungsregelungen im stationären Sektor

Das vorrangige Preisbildungssystem für öffentliche Norwegische Krankenhäuser beruht auf Ausschreibungen. Die „Drug Procurement Cooperation“ (Legemiddelinnkjøpsamarbeid; LIS), der fast alle öffentlichen Krankenhäuser in Norwegen angehören, tätigt diese Ausschreibungen. Dies geschieht unter Beratung von Fachärzten, Krankenhausapotheken, Pharmazeuten sowie Spezialisten der NoMA. Diese Ausschreibungen finden jährlich statt ([Mack 2015](#)). Das Gesundheitsunternehmen bzw. das Krankenhaus entscheidet individuell und ebenfalls unter Einbeziehung eines pharmazeutischen und therapeutischen Komitees, welche Arzneimittel von der durch das LIS zur Verfügung gestellten Liste der Ausschreibungsgewinner verwendet werden sollen.

Auf dieser Basis wird eine Liste der bevorzugten Produkte und Anbieter erstellt. Gewöhnlich gibt es keine anderen Rabattoptionen auf Arzneimittel, als die Ergebnisse der Ausschreibungen. Separate Ausschreibungen gibt es für Großhändler, die daraufhin für jeweils drei Jahre die Versorgung des Krankenhauses oder Gesundheitsunternehmens übernehmen. Preise die so entstehen, müssen nicht veröffentlicht werden. Das Ausschreibungssystem soll einen Anreiz zu deutlichen Preissenkungen im stationären Sektor bieten und bewirken, dass die Arzneimittel in Krankenhäusern zu günstigeren Preisen angeboten werden, als im ambulanten Sektor. Im Jahr 2014 betrugen die Einsparungen für Arzneimittel in Krankenhäusern 28% (Festøy & Ognøy 2015).

Erstattungsregelungen im stationären Sektor

Pharmazeutische und therapeutische Komitees (PTC), über die fast jede Versorgungseinrichtung verfügt, bestehen aus Fachärzten, Krankenhausapotheken und Beschaffungsspezialisten. Sie erstellen eine Liste zu bevorzugender Produkte oder Anbieter. Diese Liste hat hinweisenden Charakter für Ärzte, die jedoch bei ihrer Verschreibung aus medizinischen Gründen von dieser Liste abweichen können. Grundsätzlich geben die regionalen Gesundheitsbehörden bei der NoMA Evaluationen in Auftrag, die die Kosteneffektivität bestimmter Arzneimittel im stationären Gebrauch aufzeigen sollen. Auf dieser Basis passen die regionalen Gesundheitsbehörden ihre Entscheidungen zur Erstattung kostenintensiver Arzneimittel an die Ergebnisse der NoMA-Evaluation an.

Eine Sonderregelung gilt seit 2006 für Fachärzte, die in der Regel an ein Krankenhaus angebunden sind. Sie stellen sogenannte „H-Rezepte“ aus, wobei das H für „health enterprise“ steht. Diese Rezepte werden für bestimmte medizinische Therapien angewendet, deren Erstattung vom jeweiligen Krankenhaus vorgenommen wird. Die Arzneimittel werden in lokalen Apotheken oder Krankenhausapotheken ausgegeben. Arzneimittel, für die ein H-Rezept ausgestellt wird, sind TNF-Inhibitoren, Arzneimittel zur Behandlung von Multipler Sklerose und einige onkologische Medikationen.

Gleiches gilt, wenn auch ohne H-Rezept, für Arzneimittel zur Rehabilitation Drogenabhängiger. In diesem Fall kann die Verschreibung von bspw. Methadon auch von niedergelassenen Allgemeinärzten vorgenommen werden, wenn der Patient an einem entsprechenden Rehabilitationsprogramm teilnimmt, allerdings trägt das Krankenhaus, an das der Patient angebunden ist, dennoch die Erstattungskosten (Festøy & Ognøy 2015).

3.4.3 Instrumente der Nachfragesteuerung auf Generika- und Biosimilarmärkten

In diesem Abschnitt werden Instrumente zur Regulierung der Nachfrage nach Arzneimitteln in Norwegen dargestellt. Die Ausführungen beziehen sich zunächst auf Generika. Darauf aufbauend werden die Regelungen zu Biosimilars dargestellt.

Substituierbarkeit

Eine Substitution von Originalpräparaten durch Generika findet in Norwegen seit 2001 statt. Das NoMA evaluiert neue Pharmazeutika auf dem norwegischen Markt hinsichtlich ihrer Substituierbarkeit und fügt sie ggf. zu einer monatlich überarbeiteten und veröffentlichten Substitutions-Liste hinzu, die an alle Apotheken und Ärzte verteilt wird.

Apotheker sind dazu verpflichtet, Patienten über günstigere generische Alternativen zu den Originalen zu informieren. Lehnt ein Patient die Abnahme des Generikums ab, wenn er es erstattet bekommt, muss er die Preisdifferenz zum Original selber bezahlen. Wenn eine Substitution aus medizinischen Gründen vermieden werden sollte, kann der Arzt dies auf dem Rezept vermerken. Dies geschieht in 7-8% der Fälle und bewirkt, dass das NIS den Betrag des Originalpräparats erstattet (Festøy & Ognøy 2015).

Eine therapeutische Substitution von Arzneimitteln (z. B. die Abgabe von Medikamenten, die den gleichen therapeutischen Nutzen, aber unterschiedliche Wirkstoffe haben) in der Apotheke ist verboten. Ein Austausch mit parallel importierten Arzneimitteln identischer Wirkstoffe ist möglich (Ringard, Sagan et al. 2013).

Die NoMA geht davon aus, dass aufgrund der Substitution durch Generika und das auf deren Preisbildung angewendete Stufenmodell jährlich zwei Billionen NOK eingespart werden. Für Generika gelten dieselben Höchstpreise, wie für die Originalpräparate, was den Prozess bei der Beantragung des Höchstpreises, der für die pharmakoökonomische Evaluation und damit wiederum für die Entscheidung über die Erstattungsfähigkeit große Bedeutung hat, stark vereinfacht. Ebenso ist die Entscheidung über die Erstattungsfähigkeit vereinfacht, wenn das Generikum für die gleichen Indikationen wie das Original erstattet werden soll. Es gibt keine minimale Verschreibungsrate (Generikaquote) für Generika (Festøy & Ognøy 2015).

Biosimilars

Bereits im Jahr 2014 waren acht der zehn umsatzstärksten verschriebenen Wirkstoffe in Norwegen biologisch hergestellt (Festøy & Ognøy 2015). Der Hauptgrund für den Einsatz von Biosimilars ist der gleiche wie bei Generika, es wird eine Reduktion der Behandlungskosten und damit eine Entlastung der Gesundheitskosten erwartet (Mack 2015). Biosimilars als Teil des norwegischen Pharmamarktes nehmen an Bedeutung immer mehr zu und der praktizierte Umgang mit den Nachahmer-Präparaten ist dem mit Generika sehr ähnlich. Biooriginale können nach Ablauf ihres Patents durch Biosimilars ersetzt werden. Besonders das Präparat Remsima, ein Biosimilar, das im April 2016 einen Marktanteil am Wirkstoff Infliximab von 92,9% hatte, hat die Aufmerksamkeit verschreibender Ärzte für die Austauschbarkeit von Biosimilars und deren Originalen erhöht. In Norwegen gibt es Bestrebungen, den Biosimilarmarkt weiter zu stärken, indem konkurrenzfähige Preise – wie im folgenden Abschnitt beschrieben –, eine kostengünstige Produktion und Anreize zum Wechsel von Originalen auf Biosimilars gefördert werden. Hierzu gehört auch, noch vorhandenen Bedenken von Ärzten gegen die günstigeren Nachahmerprodukte entgegen zu wirken (Welch 2016).

In Norwegen erfolgt die Induzierung konkurrenzfähiger Preise für biologische Arzneimitteldurch ein Ausschreibungssystem durch die LIS, was dort als effektive Maßnahme erachtet wird. Hierdurch sollen Biosimilars schneller und umfassender in den Markt gelangen, sofern der angebotene Preis entsprechend niedrig ist. Für die Wirkstoffe Epoetin und Filgrastim konnten auf diese Weise im stationären Sektor beispielsweise Rabatte von bis zu 89% erreicht werden. Im ambulanten Sektor betragen die Rabatte 50% für Filgrastim und 25% für Epoetin. Eine wichtige Komponente ist in diesem Zusammenhang auch die Ausstellung der oben beschriebenen „H-Rezepte“, die das Interesse der regionalen Gesundheitsbehörden an Ausschreibungen und den günstigeren Alternativen zu Biooriginals steigert. Je nach der Höhe der Kosten für das erste Behandlungsjahr mit einem Arzneimittel, werden das Originalpräparat und das / die Biosimilar/s klassifiziert. Das günstigste Präparat gilt dann als Mittel der Wahl sowohl bei Neueinstellungen, als auch bei der Notwendigkeit eines Therapiewechsels. Ärzte können jedoch weiterhin von dieser Therapieempfehlung abweichen (Mack 2015).

Substituierbarkeit von Biosimilars

Die LIS und die zugehörigen Berater sehen aktuell Arzneimittel, die in einem Ausschreibungsverfahren stehen, als klinisch gleich an. Um das noch vergleichsweise geringe Wissen über Biosimilars zu steigern und so auch deren Verwendung zu fördern, hat das Norwegische Gesundheitsministerium die sog. NOR-SWITCH Studie finanziert. Darin werden für den Wirkstoff Infliximab das Originalpräparat Remicade mit dem Biosimilar Remsima hinsichtlich deren Austauschbarkeit untersucht. Hierbei stehen die Sicherheit und Wirksamkeit bei einer Behandlung mit Remsima im Vordergrund der Untersuchung. Vor allem Patientenorganisationen möchten die Ergebnisse der Studie abwarten, bevor sie den Wechsel vom Biooriginal zum Nachahmer empfehlen ([Mack 2015](#)). Dennoch wird schon jetzt von Fachärzten, Krankenhäusern und Aufsichtsbehörden im Land im Fall von Infliximab ein „Switch“ vom Original zum Biosimilar empfohlen, was auch den hohen Marktanteil erklärt ([Welch 2016](#)).

Die **NOR-SWITCH Studie** ist eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen Studie der Phase 4, die in Norwegen durchgeführt wird. Sie wird bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis, Spondyloarthritis, Psoriasisarthritis, Colitis Ulcerosa, Morbus Chron und chronischer Psoriasis durchgeführt, um anhand des Wirkstoffs Infliximab die Sicherheit und Wirksamkeit eines Wechsels vom Originalpräparat (Remicade) zum Biosimilar (Remsima) zu untersuchen. Im Juni 2016 wurde die Studie abgeschlossen, die Veröffentlichung ihrer Ergebnisse wird im Januar 2017 erwartet. Den Ergebnissen wird hinsichtlich der Entscheidung über die Substituierbarkeit von Biosimilars große Bedeutung beigemessen ([U.S. National Institutes of Health 2016](#)).

Anreize zur Substitution für Ärzte

Niedergelassene Ärzte dürfen generell nur zu Beginn einer Behandlung eine kleine Menge Arzneimittel abgeben, die bis zum Aufsuchen einer Apotheke ausreichen sollte. In ländlichen Regionen, in denen meteorologische oder geographische Gegebenheiten das Aufsuchen einer Apotheke erheblich erschweren, haben Ärzte eine besondere Lizenz, die ihnen die Abgabe von Arzneimitteln erlaubt. Sie dürfen pro Arzneimittel einen Aufschlag von zehn Prozent auf den Fixpreis erheben.

Ärzte sind generell dazu verpflichtet, das günstigste verfügbare Arzneimittel zu verschreiben, wenn nicht ernsthafte medizinische Gründe dagegensprechen. Über den Sinn der Verschreibung von Generika werden sie durch die NoMA über deren Website, Broschüren, Präsentation und andere Medien informiert. Ergänzend hierzu gibt es „First-choice schemes“ für einige Erkrankungen, die den verschreibenden Ärzten die zu wählende Medikation vorgeben, wenn nicht eine medizinische Indikation dagegen spricht. Die Verschreibung nach INN (International non-proprietary name) ist Ärzten erlaubt, aber nicht verpflichtend und wird daher noch wenig angewendet ([Festøy & Ognøy 2015](#)).

Insbesondere verschreibende Ärzte, die an ein Krankenhaus angeschlossen sind, werden, seitdem die Krankenhäuser die Kosten für z. B. biologische Arzneimittel selber tragen müssen, zur Verschreibung günstiger Alternativen angehalten. Durch das Ausschreibungssystem können die jeweils günstigsten Anbieter ermittelt werden ([Welch 2016](#)).

Anreize zur Substitution für Apotheken

Ca. 83% der norwegischen Apotheken („Community pharmacies“) werden durch eine von drei großen Apothekenketten betrieben, hinzu kommt eine Kette teilweise unabhängiger und einige völlig unabhängige Apotheken. Krankenhausapotheken werden von der regionalen Gesundheitsbehörde geführt. Ihr vorrangiger Auftrag besteht darin, Arzneimittel für das Krankenhaus her- und bereitzustellen. Ergänzend hierzu führen sie auch eine öffentlich zugängliche Apotheke.

Die Aufschläge, die Apotheken sowohl auf erstattungsfähige, als auch auf nicht erstattungsfähige Arzneimittel erheben dürfen, werden durch die NoMA begrenzt. Diese Aufschläge betragen bei Arzneimitteln mit einem Einkaufspreis von mehr als 200 NOK maximal 3% des Preises und für günstigere Arzneimittel einen Wert von maximal 7%. Hinzu kommt ein fester Aufschlag für verschreibungspflichtige Arzneimittel von 25 NOK pro Packung. Der Aufschlag von Großhändlern wird nicht reguliert.

Apotheken haben finanzielle Anreize, um kostengünstigere generische Präparate anzubieten. Da Apotheken vertikal in den Großhandel integriert sind und der Wettbewerb auf dem Generikamarkt zu hohen Margen bei den Großhändlern führt, liegt es im Interesse der Apotheken den Absatz von Generika zu fördern (Festøy & Ognøy 2015).

Anreize zur Substitution für Patienten

Im Rahmen des zuvor erläuterten stufenweisen Preismodells, das auf dem norwegischen Generikamarkt angewendet wird, sollen für Patienten deutlich niedrigere Preise von Generika im Vergleich zum Originalpräparat einen Anreiz zum Wechsel auf generische Präparate schaffen. Ein wichtiger Anreiz für Patienten besteht darin, dass bei erstattungsfähigen Generika die Differenz zum Originalprodukt selbst gezahlt werden muss, wenn der Patient auf das Original besteht (Festøy & Ognøy 2015).

Die rationale Verwendung von Arzneimitteln durch Patienten wird von der NoMA, dem Staat, Patientenvereinigungen und Ärzten gefördert. Außerdem werden ihnen Informationen über den Nutzen von Generika zur Verfügung gestellt. Dadurch sollen auch die Eigenverantwortung der Patienten und ihr Bewusstsein für Gesundheitsausgaben gesteigert werden (Ringard, Sagan et al. 2013).

Fazit

Norwegen hat ein teilweise dezentrales System und überlässt im Rahmen dessen durch die Ausstellung von „H-Rezepten“ Teile der Kosten für biologische Arzneimittel den Krankenhäusern. Dies hat große Anreizwirkung im Hinblick auf die Substitution von Originalpräparaten durch Biosimilars. Insbesondere durch die Anwendung von Ausschreibungsverfahren kommt es bei der Preisbildung zu teils drastischen Preissenkungen, die denen auf dem Generikamarkt nahe kommen.

Hinsichtlich der Substituierbarkeit stehen den Empfehlungen und Zielen der Kosteneinsparung des Staates z. T. die Bedenken von Ärzten und Patienten gegenüber. Unter anderem durch die Finanzierung der NOR-SWITCH Studie beabsichtigt die norwegische Regierung Vorurteile und Bedenken zur Verwendung von Biosimilars abbauen zu können.

3.5 Zusammenfassende Schlussfolgerung und Implikationen für Deutschland

Ein Vergleich der dargestellten Länder zeigt, dass Biosimilars hinsichtlich ihrer Preisbildungs- und Erstattungsregelungen vorrangig wie Generika behandelt werden. Auch bezüglich der Entscheidung zur Austauschbarkeit stimmen die Betrachtungen mit denen in Deutschland überein, denn während sie eher für Neueinstellungen empfohlen werden, werden sie hinsichtlich möglicher Therapiewechsel eher zurückhaltend gehandhabt. In keinem der Länder konnten Modelle ausgemacht werden, die aufgrund ihrer Struktur oder gesetzlichen Regelungen unmittelbar als Vorbild für ein Regulierungssystem in Deutschland verwendet werden könnten. Dies zum einen aufgrund der Unterschiedlichkeit der Gesundheitssysteme an sich, aber auch weil die Regulierung von Biosimilars in den oben beschriebenen Ländern im Vergleich zu Deutschland als nicht oder nicht wesentlich fortgeschritten zu bewerten ist. Dennoch scheinen sich alle Länder des Spannungsverhältnisses bewusst zu sein, das sich seit der Einführung von Biosimilars auf dem Markt biologischer Arzneimittel gebildet hat. Auch scheinen die Einschätzungen dahingehend übereinzustimmen, dass ein Handlungsbedarf besteht, um Biosimilars – vorrangig mit dem Ziel der Einsparung von Ressourcen – auf den Pharmamärkten in Europa zu etablieren. Hierbei muss jedoch die Individualität der jeweiligen Systeme beachtet werden, was die einfache Übertragung schematischer Instrumente ungeeignet erscheinen lässt. Vor diesem Hintergrund obliegt es Deutschland, ein entsprechendes System zu entwickeln, um hinsichtlich der Regulierung von Biosimilars möglicherweise eine Vorreiterrolle auf dem europäischen Markt einzunehmen.

4 Pharmapolitische Diskussion und Empfehlung zur Gesetzgebung für den Biosimilarmarkt in Deutschland

In Kapitel 2 wurden Regulierungsziele und sich daraus ergebende Zielkonflikte im Biosimilarmarkt identifiziert (2.3.2). In Verbindung mit den regulierungsrelevanten Spezifika und wettbewerbspolitischen Aspekten des Biosimilarmarkts (2.3.1) sowie unter Berücksichtigung der dort tätigen Akteure und deren strategischen Zielen (2.2) konnten grundlegende Anforderungen an den adäquaten Regulierungsrahmen für dieses Marktsegment abgeleitet (2.3.3) und Kriterien für die Preisfindung formuliert werden (2.3.4). Die beschriebenen Anforderungen an ein adäquates Regulierungssystem für Biosimilars bestehen im Kern darin, Preise zu induzieren, die sowohl eine Kostensenkung, als auch ausreichende Anreize zum Markteintritt für Biosimilar-Hersteller bieten. Dies entspricht theoretisch dem Gedanken eines Korridors zwischen einer Preisobergrenze, die der Kostensenkung Rechnung trägt, und einer preislichen Untergrenze, die sich an der Notwendigkeit der Amortisierung der Marktzutrittskosten orientiert.

In Abschnitt 4.1 werden potentielle Instrumente zur Marktsteuerung von Biosimilars insbesondere vor dem Hintergrund dieser Zielsetzung diskutiert. Dabei werden auch die konzeptionellen Ansätze und praktischen Erfahrungen aus dem europäischen Umfeld gedanklich einbezogen, die in Kapitel 3 beschrieben wurden.

Im anschließenden Abschnitt 4.2 werden auf dieser Basis gesundheitspolitische Schlüsse bzw. Empfehlungen an den Gesetzgeber abgeleitet.

4.1 Diskussion möglicher Regulierungsinstrumente

Ungeachtet der beschriebenen besonderen Problemstellungen und Herausforderungen hat auch die Produktgruppe der Biosimilars bereits Eingang in das Steuerungsinstrumentarium der GKV gefunden. Neben allgemeinen Maßnahmen, z.B. dem gesetzlichen Herstellerabschlag, wurden insbesondere Regelungen getroffen zur Bildung von Festbeträgen sowie zum Austausch von Präparaten im Rahmen der Aut-Idem-Regelung und zur Formulierung von Therapiehinweisen. Darüber hinaus besteht für Biosimilars die Möglichkeit, Rabattverträge (i.d.R. so genannte Open House Verträge) zwischen pharmazeutischen Unternehmen und Krankenkassen zu schließen. Auf regionaler Ebene können ferner Verordnungsquoten für Biosimilars durch die KVen festgesetzt werden.

In den folgenden Abschnitten soll, ausgehend von der Frage nach dem Handlungsbedarf für die sozialrechtliche Regulierung der Versorgung mit Biosimilars, im Einzelnen auf mögliche Regulierungsinstrumente eingegangen werden. Gemäß der Fragestellung des vorliegenden Projekts werden dabei nur solche Regulierungsinstrumente explizit diskutiert, die im Arzneimittelmarkt des deutschen GKV-Systems bereits etabliert sind.

4.1.1 Aut-idem Substitution

Das zentrale Instrument der Aut-idem-Substitution spiegelt am deutlichsten das Spannungsfeld zwischen den zulassungsrechtlichen Besonderheiten der Biosimilars und dem sozialrechtlichen Handlungsbedarf für eine Regulierung wider. So haben sich die Vertragspartner des entsprechenden Rahmenvertrags, die Krankenkassen und die Apothekerschaft, zwar darauf geeinigt, dass auch biotechnologisch hergestellte Arzneimittel als gleich im Sinne der gesetzlichen Vorgaben über die Aut-idem-Substitution angesehen und somit grundsätzlich vom Apotheker bei der Abgabe ausgetauscht werden können, jedoch nur für den Fall, dass sich das Referenz- und das bezugnehmende Arzneimittel in Ausgangsstoffen und Herstellungsprozess nicht unterscheiden. Diese Regelung wurde vor dem Hintergrund der im zweiten Kapitel genannten Produktbesonderheiten getroffen und lässt letztlich eine Austauschbarkeit im Sinne der Aut-idem-Substitution lediglich für sog. Bioidenticals zu, die darüber hinaus explizit in einer Anlage des Rahmenvertrags aufgeführt sein müssen. Im Umkehrschluss ist die Anwendung dieses Regulierungsinstruments auf Biosimilars somit ausgeschlossen. Vor dem Hintergrund des heute gegebenen Erkenntnisstands scheint es allerdings angemessen, diese Regelung im Fall von Neueinstellungen mit Biologicals zu hinterfragen. So sollte es hier im Ermessen des Arztes liegen, ob er in dieser Situation eine Wirkstoffverordnung tätigt und die Auswahl des konkreten Präparats dem Apotheker überlässt.

4.1.2 Rabattverträge

Es stellt sich die Frage, inwieweit die Anforderungen im Sinne des o.g. Preiskorridors mittels des Instruments der Rabattverträge zu erfüllen sind. Rabattverträge im Sinne von Exklusivausschreibungen haben sich im Generikamarkt als wirksames Instrument zur Senkung der Generikapreise erwiesen. Insofern könnte es naheliegen, sie auch hier im Sinne der Ausnutzung des Preisspielraums nach unten zu nutzen. Grundsätzlich gilt, dass Rabattverträge in beiden eingangs diskutierten Fällen der Austauschbarkeit, d. h. sowohl bei vollständiger Substituierbarkeit einschließlich Therapieumstellungen, aber auch nur bezogen auf Neueinstellungen von Patienten, umsetzbar sein können. Jedoch stellt sich die Frage, inwieweit auf Rabattvertragsmärkten ausreichende Absatzerwartungen für eine Marktzutrittsentscheidung von Biosimilar-Anbietern generiert würden.

Dem Einsatz von exklusiven Ausschreibungen könnte zunächst entgegenstehen, dass in einem solchen Szenario mit nur einem pharmazeutischen Unternehmen als Vertragspartner, der Originalhersteller theoretisch dazu in der Lage ist, aufgrund seiner schon amortisierten Entwicklungs- und Marktzutrittskosten potenziell hinzukommende Biosimilar-Anbieter preislich zu unterbieten. Dies könnte, wenn entsprechend von diesen antizipiert, deren Marktzutrittsentscheidung in Frage stellen, wenn sie dieses Risiko aufgrund ihrer zum Generikamarkt vergleichsweise hohen Marktzutrittskosten nicht eingehen wollen.

Es ist ungewiss, ob dies, ausgehend vom derzeitigen Preisniveau des Marktes und den strategischen Zielen der Originalhersteller, auch in Bezug auf den Markt der Weiterverordnungen ein realistisches Szenario bzw. eine realistische Antizipation der Biosimilar-Hersteller wäre. Dies wäre dann der Fall, wenn angenommen würde, dass schon in den ersten Rabattvertragsrunden der Wettbewerb mit gerade noch kostendeckenden Geboten geführt würde.

Sollen entsprechende negative Erwartungen potenzieller Marktzutrittskandidaten auf jeden Fall verhindert werden, so könnte von Ausschreibungen mit nur einem pharmazeutischen Unternehmen als möglichem Vertragspartner abgesehen werden und zunächst auf Vertragsformen zurückgegriffen werden, die Marktanteile mehrerer Anbieter ermöglichen. So wäre sichergestellt, dass in jedem Falle neben dem Originator, auch Biosimilar-Anbieter zum Zuge kämen.

Darüber hinaus bestehen allerdings auch, analog zur Diskussion über die Preisgestaltung in Rabattvertragsmärkten bei Generika, potenzielle Risiken eines ruinösen Wettbewerbs auf Ausschreibungsmärkten auch anderer Formen. Denn sind die Investitionen in den Markteintritt getätigt (Sunk Costs), so geben für einen rationalen Anbieter alleine die variablen Kosten die preisliche Untergrenze seiner Gebote vor. In einem sequentiellen „Bieterspiel“ wie den Rabattvertragsausschreibungen besteht auch generell die Wahrscheinlichkeit, dass sich Preise auf dem Niveau der (variablen) Grenzkosten oder nur unwesentlich darüber einstellen. Würde ein solches Szenario von den potentiellen Markteintrittskandidaten – hier den Biosimilar-Anbietern – antizipiert, blieben entsprechende Markteintritte auch ohne Berücksichtigung der besonderen Kostensituation des Originators von vorne herein aus. Die Wahrscheinlichkeit des Eintritts dieser Risiken insbesondere relativ kurz nach Markteintritt der Biosimilar-Hersteller ist ebenfalls ungewiss: Einerseits ist aufgrund der höheren Markteintrittskosten im Biosimiliarmarkt im Vergleich zum Generikamarkt die Gefahr größer, dass Hersteller sich von vorne herein gegen einen Markteintritt entscheiden.

Andererseits könnte diskutiert werden, ob ein solcher, eher in reifen Märkten zu erwartender Effekt so frühzeitig eintreten würde, dass er einem Markteintritt eines neuen Anbieters bzw. der ersten Anbieter von spezifischen Biosimilars entgegenstehen sollte.

Je nach Einschätzung der Wahrscheinlichkeit des Eintritts der genannten Risiken sind die daraus abzuleitenden arzneimittelpolitischen Empfehlungen unterschiedlich.

Werden die Risiken einer nicht kostendeckenden Preisentwicklung für die Biosimilar-Hersteller als hoch eingeschätzt und/oder sollen keine Risiken bezüglich einer Förderung des Marktzutritts von Biosimilar-Herstellern eingegangen werden, wird vom „Freischalten“ von exklusiven Rabattverträgen durch den Gesetzgeber zumindest bis zur Etablierung eines Marktes mit ausreichend Anbietern Abstand zu nehmen sein. Dies könnte zum Beispiel dafür sprechen, jeweils nach Auslaufen des Patents eines Biologikums eine Zeitspanne vorzusehen (z.B. 2-3 Jahre), innerhalb der keine Rabattverträge abgeschlossen werden dürfen.

Wird das Risiko geringer eingeschätzt, so dass der Einsatz von Rabattverträgen auch für biologische Arzneimittel erprobt werden könnte, sollte dies in jedem Falle begleitend hinsichtlich entsprechender Effekte sorgfältig evaluiert werden, damit bei nicht ausreichenden Marktzutritten rechtzeitig Korrekturen vorgenommen werden können. Wenn sich etwa zeigt, dass unter Rabattverträgen aufgrund der Antizipation ruinösen Wettbewerbs keine ausreichenden Marktzutritte erfolgen, so dass die politisch beabsichtigte Wettbewerbsintensivierung ausbleibt, wäre der Einsatz des Instruments zu stoppen.

4.1.3 Festbeträge

Ein alternativ zu Rabattverträgen zu diskutierendes Regulierungsszenario für Biosimilars und deren Originale sind ein neu zu konzipierendes Höchstpreissystem oder ein Festbetragssystem in bestehender oder modifizierter Form. Die obere Grenze des Eingangs skizzierten Preiskorridors, die dem Ziel der Kostensenkung gerecht werden soll, ergibt sich in einem solchen System explizit in Form des definierten Höchst- oder Festbetrags. Die Preisuntergrenze, die sich an der Notwendigkeit der Amortisierung der Marktzutrittskosten orientiert, wird typischerweise in einem solchen System nicht explizit festgesetzt, sondern kann über den Einsatz von Instrumenten der Nachfrageregulierung (bei Ärzten und/oder Patienten) gesteuert werden. Die Ausgestaltung dieser Instrumente ist dabei gleichzeitig für die Intensität des (Preis-)Wettbewerbs innerhalb des Korridors bzw. unterhalb der Preisobergrenze maßgeblich.

Bei der praktischen Umsetzung tritt bei diesem konzeptionellen Ansatz zunächst die Schwierigkeit auf, die obere Preisgrenze konkret zu bestimmen. Im aktuellen Festbetragssystem wird die Preisobergrenze innerhalb des am Markt bestehenden Preisgefüges und unter Anwendung bestimmter Algorithmen zur Realisierung bestimmter Einsparziele festgelegt. In vielen Fällen herrscht in Wirkstoff- und Arzneimittelgruppen des Generikamarkts eine Anbietervielfalt, so dass in Verbindung mit weiteren Instrumenten der Nachfragesteuerung ein Preiswettbewerb induziert werden kann.

Es ist zu diskutieren, ob die derzeit gegebene und künftig zu erwartende Anbietervielfalt in Biosimilarmärkten ausreichend ist, um einen funktionsfähigen Wettbewerb gewährleisten zu können. Hiervon hängt u. a. ab, wie groß das Potential eines Festbetragssystems zur Realisierung des Kostensenkungsziels ist. Ob sich eine Konstellation mit ausreichend vielen Wettbewerbern einstellt, wird wiederum nicht zuletzt davon abhängen, wie attraktiv der Markt insbesondere vor dem Hintergrund des herrschenden Preisniveaus und eventueller Erwartungen im Hinblick auf die abzusetzenden Mengen erscheint. Dabei wird von den Biosimilar-Herstellern auch in Betracht gezogen werden, ob die zum Einsatz kommenden Instrumente der Nachfragesteuerung im Hinblick auf eine, die Investitionen des Markteintritts rechtfertigende, Preisgestaltung kalkulierbar sind.¹⁴ In einem derartigen System ist es demnach die herausfordernde Aufgabe der marktregulierenden Institutionen, das Gefüge zwischen kostensenkendem Preisdruck und gleichzeitig anreizerhaltendem Preisniveau so auszubalancieren, dass dem hier zugrunde liegenden Zielkonflikt hinreichend Rechnung getragen wird.

4.1.4 Open-House Verträge

Die im Biosimilarmarkt bereits vielfach angewendeten Open House Verträge der einzelnen Krankenkassen weisen in ihrem Wesen und in ihrem Effekt sowohl Elemente von Ausschreibungen wie auch von einem Höchst- oder Festpreissystem auf. Der dezentrale Charakter dieser Verträge zwischen Herstellern und einzelnen Krankenkassen sowie die nicht öffentlichen Preise sind angelehnt an Exklusivausschreibungen, während die Vorgabe einer Preisobergrenze in Verbindung mit der fehlenden Exklusivität eher einem Höchstpreissystem entspricht. Die im Zusammenhang mit Exklusivausschreibungen diskutierten potentiellen Risiken eines dem Marktzutritt entgegenstehenden Preisniveaus werden offensichtlich in diesem System abgemildert, wenn kassenseitig Preise vorgegeben werden, die einen Markteintritt ermöglichen. Dem gegenüber steht als möglicher Nachteil der fehlenden Exklusivität, dass Wirtschaftlichkeitsspielräume oberhalb eines für Biosimilar-Hersteller auskömmlichen Preisniveaus nicht realisiert werden können. Ob und wie weit dies gelingt hängt ebenso, wie im Zusammenhang mit dem Fest-/Höchstbetragssystem bereits beschrieben, von der Ausgestaltung weiterer Instrumente der Nachfragesteuerung auf Arzt- und Patientenseite ab.

4.1.5 Verordnungsquoten

Ein Instrument der Nachfragesteuerung, das derzeit bereits isoliert und ohne preisregulierende Elemente in Biosimilarmärkten eingesetzt wird, sind Verordnungsquoten, die einen bestimmten Biosimilaranteil festschreiben. Wenngleich hierdurch kein direkter Preiswettbewerb unter den Biosimilars und in Relation zum Original induziert wird, dienen Quoten dem weiter oben (2.3.3 *Konsequenzen für das Regulierungsgeschehen*) genannten Ziel, Planungssicherheit für Anbieter hinsichtlich der Erlangung von Marktanteilen zu erreichen. Hierzu sind sie ein naheliegendes und direkt wirkendes Instrument. Demgegenüber ist abzuwägen, dass Verordnungsquoten immer eine preisunabhängige Diskriminierung des Originalanbieters beinhalten, die zumindest aus einer entsprechenden Güterabwägung heraus begründbar sein muss. Diese Überlegungen sprechen dafür, Quoten bei aus dem Patent laufenden Biologika als notwendiges Hilfsmittel i. S. einer Second-best-Lösung maßvoll einzusetzen, ohne sie zur Maxime der Regulierung im Biosimilarmarkt zu machen.

¹⁴ An dieser Stelle kommt auch die in Abschnitt 2.2 formulierte Schwierigkeit zum Tragen, dass bzgl. der Anbieter im Biosimilarmarkt und ihrer Strategien bislang ein Mangel an Erkenntnissen vorliegt, der nicht zuletzt eine Bewertung des Wettbewerbsverhaltens unter Festbeträgen limitiert.

Dieses Vorgehen kann insbesondere eine Periode eröffnen, in der Nachahmer die Gelegenheit haben, die auf Deutschland anteilig entfallenden Fixkosten des Markteintritts zu refinanzieren.

Der zur Zeit im deutschen GKV-Markt zu beobachtende, regional sehr unterschiedlich ausgeprägte Umgang mit Verordnungsquoten für Biosimilars ist im Lichte der normativen wie der positiven theoretischen Analyse des hier vorgelegten Eckpunktepapiers nur in Teilen nachvollziehbar. Die Spezifika von Biosimilars, die Regulierungsziele in diesem Marktsegment sowie die daraus abgeleiteten Folgerungen für das Regulierungsgeschehen begründen nur dann regional bedingte Abweichungen, wenn auf spezifische regionale Cluster im Ordnungsverhalten der Ärzte reagiert werden soll. Unterschiedliche Quotenregelungen, die zu einer regional unterschiedlichen, durch das Krankheitsgeschehen nicht begründeten Versorgung führen, entbehren insofern einer wissenschaftlichen Rationalität und sind vielmehr Ausdruck der starken Rolle regionaler Steuerungsinstrumente in der vertragsärztlichen Versorgung.

4.1.6. Therapiehinweise des G-BA

Therapiehinweise sind Bestandteil der Arzneimittel-Richtlinien des G-BA und konkretisieren das Wirtschaftlichkeitsgebot beim Einsatz insbesondere neuer, meist hochpreisiger Wirkstoffe sowie Therapieprinzipien in der ambulanten Versorgung. Sie sind von den Vertragsärzten bei der Verordnung eines Arzneimittels zu beachten. Neben dem Umfang der arzneimittelrechtlichen Zulassung, der Wirkung, Wirksamkeit sowie Risiken informieren die Hinweise über Kosten und geben Empfehlungen zu einer wirtschaftlichen Versorgungsweise.

Im Rahmen seiner Richtlinienkompetenz hat der G-BA auch bereits Biosimilars in seinen Therapiehinweisen berücksichtigt. Der im Jahr 2011 beschlossene Hinweis für die Erythro-poese-stimulierenden Wirkstoffe führt seitdem aus, dass für den therapeutischen Einsatz der Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie heute alle verfügbaren Wirkstoffvertreter als vergleichbar gelten. In diesem Zusammenhang sei für die von der Europäischen Kommission zugelassenen Biosimilars nachgewiesen worden, dass ihre Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit in den zugelassenen Indikationen ausreichend belegt sind und dem Zulassungsstandard entsprechen. Ferner drückt der G-BA in dem genannten Therapiehinweis seine Auffassung aus, dass Biosimilars eine kostengünstige Alternative darstellen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2011)¹⁵.

Die Aufnahme von Biosimilars in den genannten Therapiehinweis erfolgte vor dem Hintergrund einer wirtschaftlichen Versorgung mit Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen. Gleichwohl muss festgehalten werden, dass Therapiehinweise aufgrund der nicht bestehenden Kontroll- und Sanktionierungsmöglichkeiten keine nennenswerte Ordnungssteuerung entfalten. Es ist davon auszugehen, dass diese Feststellung auch im Markt der Biosimilars zutrifft, sofern sie Eingang in einen Therapiehinweis gefunden haben.

Therapiehinweise als zentrales, ordnungssteuerndes Instrument können auf alle Arzneimittel angewendet werden, die von den Krankenkassen erstattet werden. Sie adressieren sowohl medizinisch-therapeutische Aspekte als auch Wirtschaftlichkeitserwägungen und erscheinen damit als geeignetes Regulierungsinstrument, um den therapeutischen Nutzen von Biosimilars sowie ihre

¹⁵ Gemeinsamer Bundesausschuss. 2011. Anlage IV: Therapiehinweise. [Online] 2011. [Zitat vom: 28. Mai 2014.] <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/10/>.

Kostenvorteile zu berücksichtigen, ohne in direkter Weise in das Verordnungs- und Preisgefüge einzugreifen. So hat der G-BA, wie oben erwähnt, in einem Therapiehinweis zu Erythropoetin ausgeführt, dass alle heute für den therapeutischen Einsatz verfügbaren Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe entsprechend ihrem zugelassenen Applikationsweg als äquivalent gelten. Biosimilars würden in diesem Zusammenhang in Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit dem jeweiligen Referenzarzneimittel entsprechen. Insofern hat der G-BA die therapeutische Äquivalenz festgestellt, darüber hinaus jedoch auch Empfehlungen für eine wirtschaftliche Verordnungsweise ausgesprochen. In dem genannten Therapiehinweis hat der G-BA nämlich festgehalten, dass Biosimilars eine kostengünstige Alternative darstellen. Die bei Therapiehinweisen enge Verknüpfung zwischen therapeutischen und ökonomischen Aspekten erscheint nur soweit gerechtfertigt, wie gewährleistet ist, dass die Entscheidung über die Austauschbarkeit auf Basis hinreichender Evidenz erfolgt.

Trotz der grundsätzlichen Eignung von Therapiehinweisen zur Berücksichtigung der medizinisch-therapeutischen sowie wirtschaftlichen Aspekte von Biosimilars geht von diesem Regulierungsinstrument jedoch de facto keine relevante Steuerungswirkung aus. Zwar sind die Therapiehinweise für alle Vertragsärztinnen und -ärzte verbindlich, gleichwohl besteht kein effektiver Überprüfungsmechanismus und auch keine Sanktionierungsmöglichkeit für den Fall, dass die Hinweise nicht berücksichtigt werden. Insofern erscheinen Therapiehinweise (zumindest isoliert betrachtet) als zu schwaches Regulierungsinstrument, um die Verordnung von Biosimilars zu fördern. Unterdessen können sie, flankierend zu anderen Instrumenten eingesetzt, dazu beitragen, den oben angesprochenen, auf der Nachfrageseite des Biosimilarmarkts bestehenden Mangel an Markttransparenz zu mindern und, dort wo dies belegt ist, eine Homogenität der angebotenen Produkte fördern.

5 Gesundheitspolitische Diskussion und Empfehlungen an den Gesetzgeber

Als Ergebnis der vorstehenden Diskussion von im GKV-Arzneimittelmarkt etablierten Regulierungsinstrumenten sind Festbeträge, Rabattverträge und Verordnungsquoten im Fokus der für die praktische Gesundheitspolitik relevanten Instrumente zu sehen. Eine Dominanz i. S. einer eindeutigen Präferenz oder eines klaren Vorrangs für ein bestimmtes Steuerungsinstrument konnte auf Basis der gesundheitsökonomischen und wettbewerbspolitischen Diskussion nicht abgeleitet werden. Klar wurde unterdessen, dass sich Festbeträge und Rabattverträge als konkurrierende Ansätze eines grundsätzlich als notwendig zu erachtenden Instruments zur Intensivierung des Preiswettbewerbs gegenüberstehen. Beide Instrumente und deren Wirkungen sind mit Unsicherheiten, Umsetzungsschwierigkeiten und Risiken unterschiedlicher Art behaftet, die z. T. den spezifischen Gegebenheiten im Biosimilarmarkt geschuldet sind. Präzisere Aussagen, die nicht zuletzt für das praktische Regulierungsgeschehen und die Pharmapolitik wünschenswert wären, sind als Gegenstand weitergehender Forschung, insbesondere einer Typologisierung und ökonomisch-strategischer Charakterisierung der Anbieter im Biosimilarmarkt anzusehen.

Eine exakte Vorhersage dazu, mit welcher Wahrscheinlichkeit und mit welchen Folgen die eben erwähnten Risiken zum Tragen kommen, ist ebenso wenig möglich wie eine objektivierbare Abwägung jeweils potentieller Chancen und möglicher Fehlentwicklungen, wie sie insbesondere im Zusammenhang mit den Rabattverträgen beschrieben wurden.

Es steht somit im Ermessen der Entscheidungsträger und ist letztlich auch eine normative Frage, welcher Weg beschritten werden soll. Speziell bei einer eher risikoaversen Haltung wäre auch in Betracht zu ziehen, stärker auf Open-house-Verträge zu setzen, da diese sowohl Elemente des Festbetrags- wie des Rabattvertragssystems vereinen und deren Risiken hier nur in abgemilderter Form auftreten. Wissenschaftlich begründbar sind unterdessen die gebotene Aufmerksamkeit und die empfohlenen Maßnahmen zum Monitoring und der Evaluation der Entwicklung unter dem Einfluss steuernder Maßnahmen. Im Hinblick auf die Bedeutung des Wettbewerbs und der Marktzutritte sowie der Preisbildung sind es insbesondere gesundheitsökonomisch und wettbewerbspolitisch relevante Parameter, die kritisch zu beobachten sind.

Eindeutiger kann auch eine Empfehlung in Bezug auf die Verordnungsquoten ausfallen. Diese erweisen sich in der Analyse - mit gewissem Vorbehalt - als notwendiges flankierendes Element der Regulierung von Biosimilars, aber nicht als deren Mittelpunkt.

Unstrittig sein dürfte die Forderung nach wissenschaftlicher Evidenz zur Frage der Austauschbarkeit von Biosimilars. Diesbezüglich ist auch an den Gesetzgeber, die Politik und die Behörden in Deutschland zu appellieren, dass die notwendigen Voraussetzungen und Rahmenbedingungen geschaffen werden, damit entsprechende Studien durchgeführt werden und ihre Ergebnisse auch Eingang in den Verordnungsalltag finden. Letzteres ist eine Frage die auch im Zusammenhang mit dem derzeit im parlamentarischen Verfahren befindlichen AM-VSG und der darin enthaltenen Regelung zur Schaffung eines Arztinformationssystems (AIS) gesehen werden kann. Ebenso wie den Ärzten die Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung transparent gemacht werden müssen, ist dies auch für vorliegende Evidenz im Zusammenhang mit der Verordnung von Biosimilars zu fordern.

Aus einer internationalen, zumindest europäischen, Gesamtsicht und politischen Ethik heraus ist bei der Auswahl geeigneter Regulierungsinstrumente für Biosimilars so zu verfahren, dass nationale Regularien ihre Tragfähigkeit nicht daraus ziehen, dass sie auf Kosten anderer nationaler Gesundheitssysteme funktionieren. Das heißt auch, dass negative externe Effekte im volkswirtschaftlichen Sinne, die z. B. hinsichtlich der Etablierung von Biosimilarmärkten in Europa aus einer deutschen Pharmapolitik resultieren könnten, bei politischen Entscheidungen mit in Betracht gezogen werden sollten. Eine internationale Verantwortung in diesem Sinne gilt insbesondere für Deutschland als größtem Pharmamarkt Europas.

6 Literatur

- ABPI. (2014). Understanding the 2014 Pharmaceutical Price Regulation Scheme. http://www.abpi.org.uk/our-work/policy-parliamentary/Documents/understanding_pprs2014.pdf (Zugriff: 22.11.2016).
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (2012). Les médicaments génériques : des médicaments à part entière.
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (2016). État des lieux sur les médicaments biosimilaires. Paris.
- AG Pro Biosimilars (2016). Biosimilars in Zahlen. Marktdaten AG Pro Biosimilars 11/2016
- Anour, R. (2014). Biosimilars versus 'biobetter' - a regulator's perspective. *GaBI Journal* 3(4): 166-7.
- Apotekforeningen (2009). Pharmacies and Pharmaceuticals in Norway 2009. http://www.apotek.no/Files/Filer/pdf/Facts_and_Figures_2009.pdf (Zugriff: 03.02.2017).
- Barber, S., Harker, R., & Rhodes, C. (2016). The Health Service Medical supplies (Costs) Bill. (Bill 72 of 2016-17). <http://www.publications.parliament.uk/pa/bills/lbill/2016-2017/0081/17081.pdf> (Zugriff: 23.12.2016).
- BCG und vfa bio (2016). Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2016. Biotech-Report. <https://www.vfa-bio.de/download/bcg-report-2016.pdf> (Zugriff: 03.02.2017).
- Bocquet, F., Paubel, P. (2016). First monoclonal antibody biosimilars: tackling the challenge of substitution. *Journal of Medical Economics* 16(6): 645-647.
- Boyle, S. (2011). United Kingdom (England). Health system review. *Health Systems in Transition*, 13, 1-486.
- Brekke, K.R., Dalen, D. M., Holmås, T. H. (2014). Diffusion of pharmaceuticals: cross-country evidence of anti-TNF drugs. *The European Journal of Health Economics*. December 2014, Volume 15, Issue 9, pp 937–951
- Brennan, Z. (2015). Netherlands Medicines Evaluation Board says no 'relevant differences' between biosimilars, reference products <http://www.biopharma-reporter.com/Markets-Regulations/Netherlands-Medicines-Evaluation-Board-says-no-relevant-differences-between-biosimilars-reference-products> (Zugriff: 16.02.2017)
- Claxton, K., Sculpher, M., & Carroll, S. (2011). Value-based pricing for pharmaceuticals: Its role, specification and prospects in a newly developed NHS. CHE Research Paper 60, Centre for Health Economics, University of York.
- Comité économique de produits de santé (CEPS) (2015). Rapport d'activité 2014/15. Paris.
- Comité économique des produits de Santé (CEPS) and Les entreprises du médicament (LEEM) (2015). Accord cadre du 31/12/2015 entre le Comité économique des produits de Santé et les entreprises du médicament (Leem). Paris.
- Coste, S. (2014). Facteurs influant la prescription de médicaments génériques en médecine générale. Limoges, Université de Limoges. diplôme d'état de docteur.
- Daubenfeld, T., Dassow, J., Keßler, M., Schulze, J., (2016). Understanding the market dynamics of biosimilars. *Journal of Business Chemistry*. February 2016, 13(1), 33-46.
- Department of Health (2005a). New long-term arrangements for reimbursement of generic medicines (Scheme M). http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_4114256.pdf (Zugriff: 23.12.2016).
- Department of Health (2005b). New long-term arrangements for reimbursement of generic medicines. (Scheme W). http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_4114256.pdf

- m_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_4114251.pdf (Zugriff: 23.12.2016).
- Department of Health (2008). The Pharmaceutical Price Regulation Scheme 2009 (December 2008). https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/207462/dh_098498.pdf (Zugriff: 11.12.2016).
- Department of Health (2009). The proposals to implement 'generic substitution' in primary care, further to the pharmaceutical price regulation scheme (PPRS): Consultation document. http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_120433.pdf (Zugriff: 13.12.2016).
- Department of Health (2010). Strategies to achieve cost-effective prescribing. - Guidance for Primary Care Trusts and Clinical Commissioning Groups. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/216002/dh_120213.pdf (Zugriff: 12.12.2016).
- Department of Health (2013a). The NHS Constitution for England. (July 2015). https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/480482/NHS_Constitution_WEB.pdf (Zugriff: 11.12.2016).
- Department of Health (2013b). The Pharmaceutical Price Regulation Scheme 2014. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/282523/Pharmaceutical_Price_Regulation.pdf (Zugriff: 23.11.2016).
- Deutsche Apotheker- und Ärztebank (2015). Biosimilars 2.0 – Monoklonale Antikörper. apoFokus 01|2015 https://www.apobank.de/content/dam/g8008-0/ueber_uns/news/apofokus/15-1-Biosimilar.pdf (Zugriff: 03.02.2017).
- Drummond, M., G. de Pouvourville, et al. (2014). A Comparative Analysis of Two Contrasting European Approaches for Rewarding the Value Added by Drugs for Cancer: England Versus France. *PharmacoEconomics* (32): 509-520.
- Duerden, M., Millson, D., Avery, A., & Smart, S. (2011). The quality of GP prescribing. https://www.kingsfund.org.uk/sites/files/kf/field/field_document/quality-gp-prescribing-gp-inquiry-research-paper-marl1.pdf (Zugriff: 22.12.2016).
- Duerden, M. G., & Hughes, D. A. (2010). Generic and therapeutic substitutions in the UK: are they a good thing? *Br J Clin Pharmacol* 70(3), 335-341.
- Dylst, P., Vulto, A., & Simoons, S. (2012). How can pharmacist remuneration systems in Europe contribute to generic medicine dispensing? *Pharm Pract (Granada)* 10(1), 3-8.
- Dylst, P., Vulto, A., & Simoons, S. (2013). Demand-side policies to encourage the use of generic medicines: an overview. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 13(1), 59-72.
- Dylst, P., A. Vulto, et al. (2014). Analysis of French generic medicines retail market: why the use of generic medicines is limited. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 14(6): 795-803.
- EMA (2012). Fragen und Antworten zu Biosimilar-Arzneimitteln (ähnliche biologische Arzneimittel). http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf (Zugriff: 03.02.2017).
- EMA (2014). Guideline on similar biological medicinal products. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf (Zugriff: 03.02.2016).
- Epstein, D. (2014). Value Based Pricing of new pharmaceuticals in the United Kingdom National Health Service. <http://www.ugr.es/~davidstein/notesVBP2.pdf> (Zugriff: 23.12.2016).
- European Observatory on Health Systems and Policies (2016). The health system and policy monitor: regulation. <http://www.who.int/health-laws/countries/nor-en.pdf?ua=1> (Zugriff: 27.01.2017).
- European Observatory on Health Systems and Policies (o. J.). Health Systems in Transition (HiT) profile of Netherlands – 2. Organization and governance <http://www.hspm.org/countries/netherlands25062012/livinghit.aspx?Section=6.6%20Pharmaceutical%20care&Type=Section> (Zugriff: 16.02.2017).

- Festøy, H., Ognøy, A. H. (2015). PPRI Pharma Profile Norway. https://legemiddelverket.no/Documents/English/Price%20and%20reimbursement/PPRI_Pharmaceutical_Profile_Norway_20150626_final.pdf (Zugriff: 03.02.2016).
- Foxon, G., Fox, G., Craddy, P. (2015). Are EU Payers Adapting Biosimilar Pricing and Reimbursement Approval Process to Optimize Healthcare Savings? https://www.ispor.org/research_pdfs/49/pdffiles/PHPI06.pdf (Zugriff: 27.02.2017).
- Freissmuth, M., Sitte, H. H. (2014). Biosimilars: Positionspapier der Österreichischen Pharmakologischen Gesellschaft (APHAR). <http://www.intrinsicactivity.org/2014/2/1/e1/IA20140201-e1.pdf> (Zugriff: 03.02.2017).
- GaBI (2016). The Netherlands to track switching of biologicals <http://www.gabionline.net/Policies-Legislation/The-Netherlands-to-track-switching-of-biologicals> (Zugriff: 16.02.2017).
- Garattini, L., Cornago, D., De Compadri, P. (2007). Pricing and reimbursement of in-patient drugs in seven European countries: A comparative analysis. *Health Policy* 82(3): 330-339.
- Hartmann, F. (2016). Biosimilars – ähnlich, aber nicht gleich? *Der Gastroenterologe* 11(3): 199-200.
- Haute Autorité de Santé (HAS) (2014). La Commission de la Transparence (CT): Évaluation des médicaments en vue de leur remboursement. Paris.
- Haute Autorité de Santé (HAS) (2016). Avis sur les Médicaments INFLECTRA, biosimilaires d'infliximab, anti-TNF.
- Haute Autorité de Santé (HAS) (2016). Modalités de dépôt d'un dossier de demande auprès de la Commission de la Transparence.
- Hernandez, R. (2016). Dutch System to Track Biosimilar Use and Switching Announced <http://www.biopharminternational.com/dutch-system-track-biosimilar-use-and-switching-announced> (Zugriff: 16.02.2017).
- IMS (2011). Shaping the biosimilar opportunity: A global perspective on the evolving biosimilar landscape. http://weinberggroup.com/pdfs/Shaping_the_biosimiliars_opportunity_A_global_perspective_on_the_evolution_biosimiliars_landscape.pdf (Zugriff: 16.12.2016).
- IMS (2016a). Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. The Role of Functioning Competitive Markets. (March 2016). http://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf (Zugriff: 24.12.2016).
- IMS (2016b). The impact of biosimilar competition. (June 2016). http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/newsroom/cf/itemdetail.cfm?item_id=8854 (Zugriff: 12.12.2016).
- ISPOR (2007). The Netherlands – Reimbursement Process <https://www.ispor.org/HTARoadMaps/Netherlands.asp#1> (Zugriff: 16.02.2017).
- Kanavos, P. (2007). Do generics offer significant savings to the UK National Health Service? *Curr Med Res Opin* 23(1): 105-116.
- Kullmann, D. (2010). PHIS Pharma Profile United Kingdom. (December 2010). http://whocc.goeg.at/Literaturliste/Dokumente/CountryInformationReports/PHIS%20Pharmaceutical_Profile%20UK%20Feb2011.pdf (Zugriff: 01.12.2016).
- Kroneman, M., Boerma, W., van den Berg, M. et al. (2016). Netherlands Health system review. *Health Systems in Transition* 18(2).
- Lindahl, A. K. (2015). The Norwegian Health Care System, 2015. 2015 International Profiles of Health Care Systems Januar 2016: 133-141.
- Macarthur, D. (2007). European pharmaceutical distribution: Key players, challenges and future strategies. Report No.: BS1353. <http://www.pharmacist.or.kr/sites/default/files/wp-content/uploads/2011/07/%EC%9C%A0%EB%9F%BD%EC%9D%98%EC%9D%98%EC%95%BD%ED%92%88%EC%9C%A0%ED%86%B5.pdf> (Zugriff: 23.12.2016).
- Mack, A. (2015). Norway, biosimilars in different funding systems. What works? *GaBI Journal* 4(2): 90-2.
- MHRA. (2008). Biosimilar Products. Drug Safety Update. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/biosimilar-products> (Zugriff: 12.11.2016).

- Ministry of Health, Welfare and Sport (2011). Netherlands Pharmaceutical Country Profile http://www.who.int/medicines/areas/coordination/netherlands_pharmaceutical_profile.pdf (Zugriff 16.02.2017).
- Ministry of Health, Welfare and Sport (2016 a). Healthcare in the Netherlands http://investinholland.com/nfia_media/2015/05/healthcare-in-the-netherlands.pdf (Zugriff: 16.02.2017)
- Ministry of Health, Welfare and Sport (2016 b). Recent and planned developments in pharmaceutical policies 2016. http://whocc.goeg.at/Literaturliste/Dokumente/CountryInformationPosters/NL_Poster_PPRI_Meeting_Lisbon_Apr2016.pdf (Zugriff: 27.02.2017).
- Mossialos, E., Wenzl, M. (2016). 2015 International Profiles of Health Care Systems <http://www.commonwealthfund.org/publications/fund-reports/2016/jan/international-profiles-2015> (Zugriff: 06.02.2017).
- Mossialos, E., Walley, T., & Rudisill, C. (2005). Provider incentives and prescribing behavior in Europe. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 5(1), 81-93.
- NAV (2016). Membership of the National Insurance Scheme. <https://www.nav.no/en/Home/Rules+and+regulations/Membership+of+the+National+Insurance+Scheme> (Zugriff: 26.01.2017).
- Naylor, C., Curry, N., Holder, H., Ross, S., Marshall, L., & Tait, E. (2013). Clinical commissioning groups. Supporting improvement in general practice? The King's and Nuffield Trust, London.
- Nefarma (2015). Pharma Facts 2015 <http://www.nefarma.nl/stream/com-brochure-farmafeiten-2015-engelse-versie-pharma-facts-2015.pdf> (Zugriff: 16.02.2017)
- NHS Business Service Authority (2016a). Drug Tariff. <http://www.nhsbsa.nhs.uk/PrescriptionServices/924.aspx> (Zugriff: 23.12.2016).
- NHS Business Service Authority (2016b). NHS Electronic Drug Tariff. Part XVIII A - Drugs, Medicines and Other Substances not to be ordered under a General Medical Services Contract. http://www.drugtariff.nhsbsa.nhs.uk/#/00414430-DD_2/DD00414290/Part%20XVIII%20-%20Drugs,%20Medicines%20and%20Other%20Substances%20not%20to%20be%20ordered%20under%20a%20General%20Medical%20Services%20Contract (Zugriff: 22.12.2016).
- NHS Business Service Authority (2016c). NHS Electronic Drug Tariff. Part XVIII B - Drugs, Medicines and Other Substances that may be ordered only in certain circumstances. http://www.drugtariff.nhsbsa.nhs.uk/#/00414430-DD_2/DD00413793/Part%20XVIII%20-%20Drugs,%20Medicines%20and%20Other%20Substances%20that%20may%20be%20ordered%20only%20in%20certain%20circumstances (Zugriff: 22.12.2016).
- NHS England (2015). What is a Biosimilar Medicine? (24 September 2016). <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/09/biosimilar-guide.pdf> (Zugriff: 12.11.2016).
- NHS England (2016a). Appraisal and Funding of Cancer Drugs from July 2016 (including the new Cancer Drugs Fund) - A new deal for patients, taxpayers and industry. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/cdf-sop.pdf> (Zugriff: 08.12.2016).
- NHS England (2016b). Cancer Drugs Fund List. <https://www.england.nhs.uk/cancer/cdf/cancer-drugs-fund-list/> (12.12.2016).
- NHS England (2016c). Cancer Drugs Fund. <https://www.england.nhs.uk/cancer/cdf/> (Zugriff: 11.12.2016)
- NHS England (2016d). Regional Medicines Optimization Committees. -Proposal for Establishment., 1-9. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2016/08/rmoc-prop-for-establishment.pdf> (Zugriff: 11.12.2016).
- NICE (2013). Guide to the methods of technology appraisal 2013. (April 2013). <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781> (Zugriff: 11.12.2016).
- NICE (2014a). Guide to the process of technology appraisal. (September 2014). <http://www.nice.org.uk/process/pmg19/chapter/the-appraisal-process> (Zugriff: 02.12.2016).

- NICE (2014b). Technology appraisal statistic list. <http://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/technology-appraisal-static-list> (Zugriff:07.12.2016).
- NICE (2015). NICE's biosimilar position statement. (January 2015). <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/biosimilars-statement.pdf> (Zugriff:12.12.2016).
- NICE (2016a). List of technologies with approved Patient Access Schemes. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/patient-access-schemes-liaison-unit/list-of-technologies-with-approved-patient-access-schemes> (Zugriff: 02.12.2016).
- NICE (2016b). Medicine optimization: key therapeutic topics. (Februar 2016). <http://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-advice/Key-therapeutic-topics/medicines-optimisation-ktf-feb-16.pdf> (Zugriff:01.12.2016).
- NICE (2016c). Medicines and Prescribing. <https://www.nice.org.uk/about/nice-communities/medicines-and-prescribing> (Zugriff:02.12.2016).
- NICE (2016d). Summary of technology appraisal decisions. <http://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/summary-of-decisions> (Zugriff:23.11.2016)
- NICE PASLU (2016). Patient Access Scheme proposal template (Simple Discount scheme) (February 2016). <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/patient-access-schemes-liaison-unit> (Zugriff:17.12.2016).
- OECD (2016). Demographic references: General demographics. OECD Health Statistics (database). https://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=HEALTH_ (Zugriff: 23.11.2016).
- Optum (2016). ScriptSwitch. <http://www.scriptswitch.com/services.html> Zugriff: 17.12.2016).
- Panteli, D., Arick, F., Cleemput, I., Dedet, G., Eckhardt, H., & Busse, R. (2016). Pharmaceutical regulation in 15 European countries Review. *Health Systems in Transition*. 18(5), 1–118.
- PEI (2015). Position des Paul-Ehrlich-Instituts zum Einsatz von Biosimilars. <http://www.pei.de/DE/arzneimittel/immunglobuline-monoklonale-antikoerper/monoklonale-antikoerper/zusatz/position-pei-interchangeability-biosimilars-inhalt.html> (Zugriff: 03.02.2017).
- Posner, J., & Griffin, J. P. (2011). Generic substitution. *British Journal of Clinical Pharmacology* 72(5), 731-732.
- Rawlins, M., Barnett, D., & Stevens, A. (2010). Pharmacoeconomics: NICE's approach to decision-making. *Br. J Clin Pharmacol* 70, 346-349.
- Remuzat, C., Kapusniak, A., Caban, A., Ionescu, D., Radiere, G., Mendoza, C., & Toumi, M. (2016). Supply side and demand -side policies for Biosimilars: an overview in 10 European Member States. ISPOR 19 th Annual European Congress, Vienna, Austria, PHP321.
- Renwick, M., Smolina, K., Gladstone, E. J., Weymann, D., & Morgan, S. G. (2016). Postmarket policy considerations for biosimilar oncology drugs. *Lancet Oncology* 17, e31-38.
- Ringard, Å., Sagan, A. et al. (2013). Norway Health system review. *Health Systems in Transition* 15(8).
- Rottembourg, J. and J. Nasica-Labouze (2015). The implementation of generics in France. *GaBI Journal* 4(3): 136-140.
- Rychlik R. (2010). Erstattungsprozeduren in Europa und den USA. <http://www.bpi.de/fileadmin/media/bpi/Downloads/Internet/Publikationen/Sonstige/BPI%20-%20Erstattungsprozeduren%20in%20Europa%20und%20USA.pdf> (Zugriff 13.10.2014).
- Sandoz (o. J.). Entwicklung von Biosimilars <http://www.sandoz.de/produkte/biosimilars.shtml> (Zugriff 03.02.2017).
- Schreiberhuber, A. (2010). Biosimilars: eine spannende Entwicklung mit vielversprechenden Aussichten. <http://ch.universimed.com/fachthemen/2508> (Zugriff: 27.02.2017).
- Secretary of State for Health (1995). The National Health Service (Functions of Health Authorities) (Prescribing Incentive Schemes) Regulations. SI 1995/692.
- Simoens, S., & De Coster, S. (2006). Sustaining Generic Medicine Markets in Europe. http://www.assogenerici.org/articolihome/simoens-report_2006-04.pdf (Zugriff:11.12.2016).

- Spoors, J. (2012). Patient Access Schemes in the new NHS. *British Journal of Healthcare Management*. 18, 412-418.
- Sturm, H., Austvoll-Dahlgren, A., & Aaserud, M. (2007). Pharmaceutical policies: effects of financial incentives for prescribers. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 3(CD006731).
- U.S. National Institutes of Health (2016). The NOR-SWITCH Study (NOR-SWITCH). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02148640?view=record> (Zugriff: 24.01.2017).
- Van den Bos, H., Franken, R. (2014). The Netherlands. *EU Pricing & Reimbursement*, Nov. 2014: 35-39.
- Van den Bos, H., Franken, R. (2015 a). Developments pricing and reimbursement in the Netherlands <http://www.lexology.com/library/detail.aspx?g=c73eaa88-53d4-4541-a0f6-6a50c5684f46> (Zugriff: 16.02.2017).
- Van den Bos, H., Franken, R. (2015 b) Netherlands MEB revises position on biosimilars and interchangeability <https://www.hoganlovells.com/en/blogs/biosimilarslawblog/netherlands-meb-revises-position-on-biosimilars-and-interchangeability> (Zugriff: 16.02.2017).
- VFA (2009). Von Originalen, Generika und Biosimilars. <https://www.vfa.de/de/patienten/artikel-patienten/originale-generika-biosimilars.html> (Zugriff: 07.02.2017).
- VFA (2013). vfa- / vfa bio-Positionspapier Biopharmazeutika - Originalprodukte und Biosimilars. <https://www.vfa.de/download/pos-biosimilars.pdf> (Zugriff: 07.02.2017).
- Vogler, S., & Schmickl, B. (2010). Rational Use of Medicines in Europe. http://whocc.goeg.at/Literaturliste/Dokumente/BooksReports/RationalUseOfMedicinesEurope_ExSummary.pdf (Zugriff: 18.12.2016).
- Wammes, J., Jeurissen, P., Westert, G. (2014). The Dutch Health System, 2014. [http://www.nvag.nl/afbeeldingen/Netherlands%20Health%20Care%20System%202014%20\(PDF\).pdf](http://www.nvag.nl/afbeeldingen/Netherlands%20Health%20Care%20System%202014%20(PDF).pdf) (Zugriff: 16.02.2017).
- Wasem, J., Weegen, L., et al. (2015). Regulatorische Handhabung der selektiven Erstattung von Arzneimitteln in den ausgewählten Ländern England, Niederlande, Frankreich und Schweden. IBES Diskussionsbeitrag. IBES. Essen. 211.
- Welch, A. R. (2016). The Norwegian Biosimilar Phenomenon: From Biosimilar to "Biogeneric". Biosimilar Development. <http://www.biosimilardevelopment.com/doc/the-norwegian-biosimilar-phenomenon-from-biosimilar-to-biogeneric-0001> (Zugriff: 24.01.2017).
- Z-Index BV (2017). About Z-Index <https://www.z-index.nl/english> (Zugriff: 16.02.2017).
- Zuidberg, C. (2010). The pharmaceutical system of the Netherlands http://whocc.goeg.at/Literaturliste/Dokumente/BooksReports/The%20pharmaceutical%20system%20of%20the%20Netherlands_FINAL.pdf (Zugriff: 16.02.2017).

IBES



ISSN-Nr. 2192-5208 (Print)
ISSN-Nr. 2192-5216 (Online)