

# Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien

Gutachten für die  
Deutsche Krebsgesellschaft e.V. –  
Juli 2008

Verfasser:

Dr. Pamela Aidelsburger, MPH

CAREM GmbH

Prof. Dr. Jürgen Wasem

Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftungslehrstuhl für  
Medizinmanagement, Universität Duisburg-Essen

## Executive Summary

---

Das vorliegende Gutachten untersucht, inwieweit Besonderheiten onkologischer medikamentöser Therapien bei der Durchführung von Nutzen- und insbesondere Kosten-Nutzen-Bewertungen, wie sie etwa im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Rahmen einer Beauftragung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) durchgeführt werden, berücksichtigt werden müssen. Das Gutachten kommt zu folgenden wesentlichen Ergebnissen:

1) Die Nutzenbewertung im Rahmen von Erstattungsfragen basiert in aller Regel auf den Ergebnissen randomisierter klinischer Studien (RCT), die für die Zulassung einer Therapie durchgeführt wurden. Aufgrund der Schwere der onkologischen Erkrankungen unterliegen die Zulassungsstudien dabei methodischen Besonderheiten, die zu einer Verzerrung des Ergebnisses führen können und dann Einfluss auf die Nutzen- und Kosten-Nutzen-Bewertung einer Therapie in Erstattungsfragen haben:

a) Die Vorgaben der Zulassungsbehörden und der Ethikkommissionen für die Ausgestaltung der Zulassungsstudien onkologischer medikamentöser Therapien können im Widerspruch stehen zu den späteren Anforderungen an den Nachweis von Nutzen oder Kosteneffektivität im Zuge von Erstattungsentscheidungen. Insbesondere ist das Studiendesign einer Zulassungsstudie methodischen Vorgaben unterworfen, die dazu führen können, dass ein Zusatznutzen für den Erstattungskontext nicht in seinem vollen Umfang nachgewiesen werden kann. Dies hat auch Konsequenzen für die Gegenüberstellung von Nutzen und Kosten, also die Kosteneffektivität.

b) Die zu untersuchenden Arzneimittel werden in Zulassungsstudien aus ethischen Gründen oft als second- oder third-line Therapie bei Patienten mit weit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf auf ihre Wirksamkeit hin untersucht. Bei diesen Patienten kann oft der Zusatznutzen einer Therapie insbesondere in Bezug auf die Lebensdauer nur gering sein. Werden neue onkologische Arzneimittel als add-on Therapien gegeben oder im Rahmen von sequentiellen Therapieschemata, die für die einzelnen Patienten variiert werden, ist es kaum möglich, ihren individuellen Zusatznutzen zu ermitteln. Es besteht bislang keine Methode, hierfür Kosten-Nutzen-Relationen zu berechnen.

c) Schreiben die Zulassungsbehörden und Ethik-Kommissionen – von Beginn an oder wenn sich in der laufenden Studie ein Vorteil für die Studienmedikation zeigt – ein cross-over Studiendesign vor, erhalten Patienten des Vergleicharms der klinischen Studie aus ethischen Gründen die Möglichkeit, ebenfalls die neue onkologische Therapie zu erhalten. Dies verzerrt das Studienergebnis zulasten des innovativen Arzneimittels. Es ist zu fordern, durch geeignete Sensitivitätsanalysen den Effekt abzuschätzen.

## 2) Besonderheiten aufgrund der onkologischen Therapieregime:

a) Kosten-Nutzen-Bewertungen erfolgen im Allgemeinen im Vergleich zur Standardtherapie. Deren Bestimmung gestaltet sich in der Onkologie häufig schwierig, wenn die Therapie dem Krankheitsverlauf angepasst, individuell ausgerichtet wird, zumal in der last-line Therapie oftmals keine definierten, zugelassenen Standardtherapien vorliegen. Die Kosten-Nutzen-Bewertung von onkologischen Therapien auf alle Entitäten des Krankheitsverlaufs und seiner Therapieoptionen anzuwenden, dürfte schwierig sein.

b) Onkologische Arzneimittel werden nicht selten für verschiedene Indikationen und als unterschiedliche Therapielinien zugelassen. Der Nutzensgewinn kann sich bei verschiedenen Tumorerkrankungen bei Behandlung mit dem gleichen Arzneimittel wesentlich unterscheiden. Daraus würden in der Folge unterschiedliche IKERs für ein Arzneimittel und unterschiedlichen Indikationen ergeben. Bei Festlegung eines Höchstbetrags, wie in Deutschland geplant, ist noch ungeklärt, wie sich diese Unterschiede abbilden lassen.

c) Eine Abbildung des Gesamtüberlebens (overall survival) ist in Studien zu onkologischen Interventionen häufig schwierig, da bei Einsetzen einer Progression weitere Therapien zum Einsatz kommen. Abgesehen von supportiven und palliativen Therapien ist häufig auch der Nachweis einer Verbesserung der Lebensqualität im Studienzeitraum dann schwierig, wenn die Lebensqualität zunächst unter Therapie sinkt und erst zu einem deutlich späteren Zeitpunkt wieder ansteigt. Es erscheint daher sachgerecht, in der Onkologie bei Nutzen- und Kosten-Nutzen-Bewertungen alternative patientenrelevante Effektmaße, z. B. die Zeit des krankheitsfreien Überlebens (progression—free survival, PFS) oder die Zeit bis zum Progress einer Erkrankung (time-to-progression, TTP) als Nutzenmaße für die isolierte Nutzenbewertung und die Kosten-Nutzen-Bewertung festzulegen.

3) Ein Konsens über die Komponenten der Kosten-Nutzen-Bewertung sollte im Rahmen eines Sichtungsworkshops, wie er auch im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertungen des NICE durchgeführt wird, erfolgen. Bei Durchführung oder Beauftragung von Kosten-Nutzen-Bewertungen durch den G-BA empfiehlt es sich einen Sichtungsworkshop entsprechend dem Vorgehen des NICE mit Einbindung aller relevanten Personengruppen durchzuführen. Die vom BMG eingesetzte Experten-Gruppe zur Erarbeitung einer Kommentierenden Synopse hat einen solchen Sichtungsworkshop ebenfalls vorgeschlagen. Bei der Bestimmung patientenrelevanter Endpunkte sollten einzelne Betroffene, Patientenvertretungs- und/oder Verbraucherorganisationen verbindlich einbezogen werden. Darüber hinaus sollten die Festlegung der zu untersuchenden Intervention, der Vergleichsintervention, die genaue Definition der Studienpopulation sowie die Festlegung der Perspektive aus der die Kosten-Nutzen-Bewertung erfolgen soll, Gegenstand des Workshops sein.

4) In der GKV wird eine Kosten-Nutzen-Bewertung zunächst insbesondere für die Ermittlung von Erstattungshöchstbeträgen nicht festbetragsfähiger neuer Arzneimittel durchgeführt. Ein solcher Erstattungshöchstbetrag drückt die Bereitschaft des Spitzenverbandes Bund aus, für den Zusatznutzen des neuen Arzneimittels zusätzliche Kosten aufzuwenden. International hat sich gezeigt, dass für onkologische Therapien diese Zahlungsbereitschaft vergleichsweise hoch ist. Dies spiegelt die beschriebenen methodischen Probleme des Nutznachweises, also die Unmöglichkeit des Nachweises des tatsächlichen Nutzens in Zulassungsstudien bzw. die Gefahr ihn zu unterschätzen, ebenso wider wie die Tatsache, dass es sich oft um lebensbedrohliche Erkrankungen handelt.

Schlussfolgernd lässt sich festhalten: Kosten-Nutzen-Bewertungen sind grundsätzlich ein sinnvoller Umgang mit der Knappheit der Ressourcen im Gesundheitswesen. Auch in der Onkologie sind – trotz der in aller Regel vorliegenden Schwere der Erkrankung – Überlegungen zum Kosten-Nutzen-Verhältnis einer onkologischen Therapie für Entscheidungen zur Erstattung in der gesetzlichen Krankenversicherung von Bedeutung. Sollen Kosten-Nutzen-Bewertungen in der Onkologie angewendet werden, muss allerdings den Besonderheiten onkologischer Therapien und der hier durchgeführten Zulassungsstudien Rechnung getragen werden. Die Unsicherheit, die einer Nutzenbewertung zugrunde liegt, und die daraus resultierende Veränderung der Kosten-Nutzen-Relation ist angemessen zu berücksichtigen.

# Inhaltsverzeichnis

Executive Summary	2
Inhaltsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	6
Fragestellung des Gutachtens	7
A Zulassung und Erstattung von Arzneimitteln	9
A.1 Zulassung von Arzneimitteln	9
A.2 Erstattung von Arzneimitteln durch die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)	10
B Der Versorgungsanspruch der Versicherten der Gesetzlichen Krankenversicherung	12
C Nutzenbewertung bei medikamentösen onkologischen Therapien	16
C.1 Studiendesign	16
C.2 Endpunkte	18
C.3 Übertragbarkeit	21
D Kosten-Nutzen-Bewertung von medikamentösen onkologischen Therapien	21
D.1 Grundprinzip der gesundheitsökonomischen Evaluation	21
D.2 Wahl der Perspektive	26
D.3 Festlegung eines Schwellenwertes	27
D.4 Bedeutung von Vergleichsinterventionen	29
D.5 Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation	30
D.6 Berücksichtigung von ethischen Kriterien in der Kosten-Nutzen-Bewertung	30
Referenzen	31

## Abkürzungsverzeichnis

---

AMG	Arzneimittelgesetz
AMR	Arzneimittel-Richtlinie
AQoL	Assessment of Quality of Life
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-WSG	Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HUI	Health Utilities Index
IKER	Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Clinical Excellence
PSS	Personal social services
QALY	quality adjusted life year
RCT	randomized clinical trial
SGB	Sozialgesetzbuch

---

## Tabellenverzeichnis

---

Tabelle 1:	Kriterien zur Festlegung des Versorgungsanspruch von GKV Versicherten	13
Tabelle 2:	Erklärung verschiedener Gerechtigkeitstheorien	15
Tabelle 3:	Effektmaße und Analyseformen in Kosten-Nutzen-Bewertungen	23
Tabelle 4:	Kostenarten	25

---

## Fragestellung des Gutachtens

---

Die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. hat den Alfred Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftungslehrstuhl für Medizinmanagement in Kooperation mit der CAREM GmbH mit der Erstellung eines Gutachtens zur Frage beauftragt, inwieweit die Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation (im Folgenden Kosten-Nutzen-Bewertungen) den Besonderheiten medikamentöser onkologischer Therapien gerecht werden.

Im Rahmen dieses Gutachtens wird nach einer kurzen Einführung in die Zulassung und Erstattung von Arzneimitteln der Versorgungsanspruch der Versicherten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) aufgearbeitet. Anschließend werden Probleme der Nutzenbewertung und der Kosten-Nutzen-Bewertung onkologischer Therapien dargestellt. Zur Identifikation von Problemstellen wurden verschiedene Quellen herangezogen:

(1) Rechtsnormen einschl. der Rechtsprechung dienen zur Abklärung, ob es spezifische Aussagen zur Bewertung medikamentöser onkologischer Therapien in der deutschen Gesetzgebung gibt.

(2) Nationale und internationale Leitlinien zur Kosten-Nutzen-Bewertung wurden auf spezifische Empfehlungen zu onkologischen Therapien hin durchsucht (1-7). Die Auswahl der berücksichtigten Leitlinien richtete sich insbesondere nach dem Grad ihrer Akzeptanz in der wissenschaftlichen Gemeinschaft. Als weiteres Kriterium wurde berücksichtigt, dass sowohl Leitlinien, die als Grundlage für Bewertungsverfahren bei Erstattungsfragen entwickelt worden waren, sowie Leitlinien die aus rein wissenschaftlicher Sicht entstanden sind eingeschlossen wurden.

(3) Als letzte Quelle wurden Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien des englischen National Institute for Clinical Excellence (NICE) gesichtet, um mögliche Problemfelder bei der Bewertung onkologischer Therapien zu identifizieren.

Auch wenn der Fokus der Recherche auf medikamentösen onkologischen Therapien lag, wurden ggf. Rechercheergebnisse, die sich mit der Kosten-Nutzen-Bewertung von schweren oder seltenen Erkrankungen (orphan diseases) befassen, aufgrund der Vergleichbarkeit der Problematik (und teilweise auch wegen Überschneidungen mit der Onkologie) nicht ausgeschlossen. Zudem sind die Ergebnisse dieses Gutachtens teilweise auch für andere schwerwiegende Erkrankungen, wie beispielsweise HIV übertragbar.

Es ist zu erwarten, dass die Bedeutung von Kosten-Nutzen-Bewertungen in Entscheidungsprozessen durch den gesetzlichen Auftrag<sup>1</sup> an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), neben der reinen Nutzen- auch eine Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln durchzuführen, zunehmen wird. Verschiedene internationale Arbeitsgruppen haben sich mit der Bedeutung der Kosten-Nutzen-Bewertung in Erstattungsfragen, mit den Kosten und methodischen Besonderheiten der Kosten-Nutzen-Bewertung onkologischer Therapien beschäftigt (8), (9), (10). Die Ergebnisse dieser Studien machen deutlich, dass die Nutzen- wie auch Kosten-Nutzen-Bewertung onkologischer medikamentöser Therapien Besonderheiten aufweist, auf die im Rahmen dieses Gutachtens detaillierter eingegangen werden soll.

Onkologische Therapien sind sehr vielgestaltig, sowohl hinsichtlich der Behandlungsoptionen als auch der Behandlungsverläufe. Bevor auf die Probleme der Nutzen- und Kosten-Nutzen-Bewertung eingegangen wird, soll an dieser Stelle ein kurzer Überblick über onkologische Therapien gegeben werden.

Behandlungsoptionen onkologischer Erkrankungen sind die chirurgische Tumorentfernung, die Strahlentherapie sowie medikamentöse Therapieverfahren. Eine kurative Therapie hat die vollständige Entfernung des Tumors aus dem Körper, also eine Heilung zum Ziel. Ist eine Heilung ausgeschlossen, wird mit einer palliativen Therapie versucht, die Lebensdauer zu verlängern und insbesondere die Qualität der verbleibenden Lebensdauer durch Linderung von Beschwerden für den Patienten zu steigern. Eine supportive Therapie umfasst medizinische Interventionen, die z. B. Begleiterscheinungen einer Chemotherapie reduzieren sollen um somit zum einen die Lebensqualität des Patienten und zum anderen die Therapietreue und damit den Effekt der Chemotherapie zu verbessern. Eine supportive Therapie kann begleitend sowohl bei einer kurativen als auch palliativen Therapie gesetzt werden.

Unterschieden werden darüber hinaus Arzneimittel der ersten Wahl (first-line Therapie) und second- oder third-line Therapien die bei Progression einer Tumorerkrankung eingesetzt werden oder wenn eine first-line Therapie aufgrund von Nebenwirkungen oder Komplikationen abgebrochen werden muss. Zulassungen für onkologische Therapien sind im allgemeinen sehr eng gefasst. Sie unterscheiden u.a. nach Krankheitsstadium, Vor- oder Begleittherapien und Therapielinie.

Häufig finden in der Onkologie die Produktentwicklung und die entsprechenden Zulassungsstudien über Patienten mit nur noch geringen Heilungschancen statt.

.....  
1 § 35 b SGB V in der Fassung des Gesetzes zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-WSG)

Wenn bereits ein wirksames Medikament zur Verfügung steht, sollen Patienten mit hohen Heilungschancen nicht dem Risiko ausgesetzt werden, in der Produktentwicklung des neuen Präparates einem wirkungslosen Therapieversuch ausgesetzt zu werden.

---

## A Zulassung und Erstattung von Arzneimitteln

---

### A.1 Zulassung von Arzneimitteln

---

Die Zulassung von Arzneimitteln wird in Deutschland durch das Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG) geregelt<sup>2</sup>. Die Zulassung wird durch das herstellende pharmazeutische Unternehmen beantragt. Der Zulassungsantrag beinhaltet u. a. Angaben zu Darreichungsform, Zusammensetzung des Präparates, Indikation und Dosierung des Arzneimittels. Wird ein Arzneimittel nach Zulassung z. B. in anderer Dosierung, abweichender Therapiedauer oder Indikation als im Zulassungsantrag beschrieben verwendet, dann spricht man von Off-Label-Use oder dem zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln. Im Bereich onkologischer Erkrankungen wird eine Vielzahl von Patienten mit Therapien aus dem Off-Label Bereich behandelt, häufig sind Standardtherapien zulassungsüberschreitend. Der zulassungsüberschreitende Einsatz von Arzneimitteln ist in aller Regel nicht erstattungsfähig, auch wenn das Bundessozialgericht entschieden hat, dass der Ausschluss eines Off-label-Gebrauchs von Arzneimitteln in der gesetzlichen Krankenversicherung nicht ausnahmslos gilt. Insbesondere treffen diese Ausnahmen „...ernste lebensbedrohliche Krankheiten wie Krebs oder AIDS oder ein mit schweren gesundheitlichen Beeinträchtigungen oder Schmerzen verbundenes Leiden...“, die bei Fehlen von Therapiealternativen nicht behandelt werden können<sup>3</sup>.

Die Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien/AMR) geben für die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln im Off-label- Gebrauch an, dass (1) eine Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers vorliegen muss, (2) eine Expertengruppe eine positive Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Evidenz abgegeben hat (3) der Gemeinsame Bundesausschuss die Empfehlung in die AMR übernommen hat.

Ein gewisser Teil onkologischer Erkrankungen ist relativ selten. In diesem Fall können onkologische Therapien den Status eines „orphan drug“ erhalten.

---

<sup>2</sup> Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln vom 24.08.1976, zuletzt geändert am 23.11.2007

<sup>3</sup> Urteil des BSG vom 19. März 2002, Az: B 1 KR 37/00 R

Die Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen (orphan diseases; Prävalenz ffi 5/10.000 Einwohner) ist für pharmazeutische Unternehmen in der Regel nicht rentabel, da die Entwicklungskosten des Arzneimittels nach Zulassung nicht erwirtschaftet werden können. Die Europäische Union hat zum 22. Januar 2000 eine Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden<sup>4</sup> erlassen, um auch Patienten mit seltenen Erkrankungen eine Versorgung mit Arzneimitteln zu gewährleisten. Die Verordnung verpflichtet die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA), pharmazeutische Unternehmen bei der Entwicklung und Durchführung klinischer Studien für „orphan drugs“ zu unterstützen. Weiterer Anreiz für die Beantragung eines orphan drug Status ist das Marktexklusivitätsrecht, also die Gewährleistung, dass die Gemeinschaft und die Mitgliedstaaten der EU „...während der nächsten zehn Jahre weder einen anderen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eines ähnlichen Arzneimittels für dasselbe therapeutische Anwendungsgebiet annehmen noch eine entsprechende Genehmigung erteilen noch einem Antrag auf Erweiterung einer bestehenden Genehmigung stattgeben.“<sup>5</sup>

Die EMA hat für die Durchführung von klinischen Zulassungsstudien spezifische Leitlinien für onkologische Therapien allgemein und von Therapien zur Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen bei onkologischen Therapien veröffentlicht (11, 12). Auch von der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) wurden Leitlinien herausgegeben, die sich unter anderem mit der Wahl des klinischen Endpunktes bei onkologischen Therapien befassen.

## A.2 Erstattung von Arzneimitteln durch die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)

Grundsätzlich werden zugelassene Arzneimittel in Deutschland von der GKV erstattet. Ein Leistungsausschluss in der vertragsärztlichen Versorgung ist neben verschiedenen gesetzlichen Kriterien (z. B. Bagatell-Arzneimittel, sog. Life-Style-Präparate) durch Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (insbesondere wegen fehlendem Nachweis von Nutzen, medizinischer Notwendigkeit oder Wirtschaftlichkeit) möglich.<sup>6,7</sup>

4 Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

5 Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

6 Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung („Arzneimittel-Richtlinien/AMR“)

7 § 91 und § 92 SGB V

Die Erstattung wird außerdem durch eine Vielzahl von Regulierungen geprägt, darunter die Festbetragsbildung. Mit dem GKV-WSG hat der Gesetzgeber festgelegt, dass der Spitzenverband Bund der Krankenkassen für neue Arzneimittel, die nicht in eine Festbetragsgruppe einzubeziehen sind, auf Basis einer Kosten-Nutzen-Bewertung durch das IQWiG einen Erstattungshöchstbetrag festsetzt.<sup>8</sup> Bei der Kosten-Nutzen-Bewertung hat das IQWiG nach § 35b und § 139a SGB V die international anerkannten Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie zu beachten.

Die Ergebnisse der Nutzen- bzw. Kosten-Nutzen-Bewertung des IQWiG haben für den G-BA keinen bindenden, sondern empfehlenden Charakter für die Arzneimittelrichtlinien; den Erstattungshöchstbetrag legt der Spitzenverband Bund „auf der Grundlage“ der Kosten-Nutzen-Bewertungen des IQWiG fest oder er wird mit den pharmazeutischen Unternehmen vereinbart. Angesichts der knappen finanziellen Ressourcen im Gesundheitswesen kann die Entscheidung zur Erstattungsfähigkeit von Therapien nicht alleine unter Berücksichtigung eines nachgewiesenen Zusatznutzens der Therapie gefällt werden. Vielmehr kommt es auf die Relation zwischen dem zusätzlichen Nutzen und den zusätzlichen Kosten im Vergleich zu bereits bestehenden therapeutischen Alternativen an. Die am 24. Januar 2008 zur Stellungnahme veröffentlichten Methoden der Kosten-Nutzen-Bewertungen durch das IQWiG sieht ein zweistufiges Verfahren vor. Demnach wird zuerst untersucht, ob ein zusätzlicher Nutzen durch die zu untersuchende Intervention nachgewiesen werden kann, in einem zweiten Schritt werden die zusätzlich anfallenden Kosten erhoben. Der Gesetzgeber hat mit § 12 SGB V den Aspekt der Wirtschaftlichkeit verankert und mit der Installierung des IQWiG und den rechtlichen Änderungen bzgl. seines Auftrages durch das GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (GKV-WSG) die Voraussetzungen für die Durchführung von Kosten-Nutzen-Bewertungen bei (insbesondere: neuen) Arzneimitteln geschaffen. Allerdings gibt der Gesetzgeber nicht vor, wer und auf welche Weise entscheiden soll, wann eine Intervention als kosten-effektiv einzuschätzen ist. Inwieweit der G-BA basierend auf einer ungünstigen Kosten-Nutzen-Relation bei gegebenem Zusatznutzen Arzneimittel aus dem Leistungskatalog ausschließen kann, ist umstritten; die Rechtsprechung des BSG kann so interpretiert werden.<sup>9</sup>

.....  
8 § 31 Abs. 2a SGB V. Der Höchstbetrag kann auch im Einvernehmen mit dem pharmazeutischen Unternehmen festgelegt werden.

9 Das BSG hat im Urteil vom 31.5.2006, B 6 KA 13/05 R, Randziffer 71 ausgeführt „dass nicht jeder noch so geringe Nutzungsvorteil bei hohen Kostendifferenzen wirtschaftlich ist, dass aber bei deutlichen Nutzungsvorteilen auch durchaus höhere Kosten in Kauf genommen werden müssen.“

## B Der Versorgungsanspruch der Versicherten der Gesetzlichen Krankenversicherung

---

Entscheidungen zur Erstattung von medizinischen Interventionen haben in der Vergangenheit juristischen Klärungsbedarf hervorgerufen, der auch auf ethische Diskussionen zur Verteilungsgerechtigkeit reflektiert. Mit dem Versorgungsanspruch der Versicherten der Gesetzlichen Krankenversicherung in juristischer und ethischer Sicht befasst sich dieser Abschnitt.

Nach § 12 SGB V Abs. 1 haben Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung Anspruch auf Leistungen wenn diese ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sind und das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Zudem wird nach § 12 SGB V Abs. 2 im Fall von Festbeträgen für Arzneimittel dieser Festbetrag von der Krankenversicherung übernommen. Für den Bereich der Arzneimittelversorgung gilt nach § 31 SGB V Abs. 1, dass Arzneimittel erstattet werden, soweit sie nicht durch § 34 SGB V oder durch die Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 von der Leistungserbringung ausgeschlossen sind. Ergänzend zur Erstattung von Festbeträgen wird nach § 31 SGB V Abs. 2a festgelegt, dass für Arzneimittel, die nicht in eine Festbetragsgruppe einbezogen werden können ein Höchstbetrag ermittelt wird, der dann von den Krankenkassen in dieser Höhe übernommen wird. Von der Leistungserbringung ausgeschlossen sind nach § 34 SGB V und den AMR Arzneimittel, die nicht verschreibungspflichtig sind (mit Ausnahme der Regelung nach § 34 SGB V zu schwerwiegenden Erkrankungen), Arzneimittel zur Anwendung von Erkältungskrankheiten und grippalen Infekten, Mund- und Rachen therapeutika, Abführmittel und Arzneimittel gegen Reisekrankheit, sowie Arzneimittel bei deren Anwendung eine Erhöhung der Lebensqualität im Vordergrund steht. Weiterhin können nach § 34 SGB V Abs. 2 Arzneimittel bei geringfügigen Gesundheitsstörungen von der Erstattung ausgeschlossen werden. Unwirtschaftlichkeit wird als Ausschlussgrund in § 34 SGB V Abs. 3 angeführt: „Als unwirtschaftlich sind insbesondere Arzneimittel anzusehen, die für das Therapieziel oder zur Minderung von Risiken nicht erforderliche Bestandteile enthalten oder deren Wirkungen wegen der Vielzahl der enthaltenden Wirkstoffe nicht mit ausreichender Sicherheit beurteilt werden können oder deren therapeutischer Nutzen nicht nachgewiesen ist.“ Dabei ist in den Arzneimittel-Richtlinien zu lesen: „Für die Verordnung von Arzneimitteln ist der therapeutische Nutzen gewichtiger als die Kosten.“

Darüber hinaus konkretisieren die Arzneimittel-Richtlinien die Schwere einer Erkrankung: „Eine Krankheit ist schwerwiegend, wenn sie lebensbedrohlich ist oder wenn sie aufgrund der Schwere der durch sie verursachten Gesundheitsstörung die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigt.“

Nach § 31 SGB V Abs. 1 kann der Vertragsarzt Arzneimittel „... die auf Grund der Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 von der Versorgung ausgeschlossen sind, ausnahmsweise in medizinisch begründeten Einzelfällen mit Begründung verordnen.“

Grundvoraussetzung für einen Versorgungsanspruch nach gesetzlichen Regelungen ist die Wirksamkeit einer medizinischen Intervention, darüber hinaus bemisst sich der Versorgungsanspruch an den in Tabelle 1 dargestellten Kriterien. Die Kriterien der Wirtschaftlichkeit und Erstattung im Rahmen von Fest- und Höchstbetrag sind im ökonomischen Bereich angesiedelt und Gegenstand von Kosten-Nutzen-Bewertungen. Das Kriterium der Schwere einer Erkrankung regelt insbesondere die Leistungserstattung bei schwerwiegenden und geringfügigen Erkrankungen.

Tabelle 1: Kriterien zur Festlegung des Versorgungsanspruch  
von GKV Versicherten

Kriterien der Gesetzgebung nach § 12, § 31 und § 34 SGB V und AMR
Angemessenheit (ausreichend)
Zweckmäßigkeit
Notwendigkeit
Wirtschaftlichkeit
Erstattung im Rahmen von Fest- oder Höchstbetrag
Schwere der Erkrankung
<ul style="list-style-type: none"><li>• Teilweise Erstattung von nicht-verschreibungspflichtigen Arzneimitteln bei schwerwiegenden Erkrankungen</li><li>• Leistungsbeschränkung bei geringfügigen Erkrankungen</li><li>• Leistungsbeschränkung bei Arzneimitteln zur Erhöhung der Lebensqualität</li></ul>
Erstattung von Leistungen in begründeten Einzelfällen

Gesetzliche Beschränkungen des Versorgungsanspruchs der GKV-Versicherten müssen den verfassungsrechtlichen Vorgaben Genüge tun. Das Bundesverfassungsgericht hat mit Beschluss vom 6. Dezember 2005 („Nikolaus-Urteil“) entschieden, dass ... einen gesetzlich Krankenversicherten, für dessen lebensbedrohliche oder regelmäßig tödliche Erkrankung eine allgemein anerkannte, medizinischem

Standard entsprechende Behandlung nicht zur Verfügung steht, von der Leistung einer von ihm gewählten, ärztlich angewandten Behandlungsmethode auszuschließen, wenn eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbar positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht.“<sup>10</sup>

Aus dem vorliegenden Urteil wird deutlich, dass, auch wenn die Wahrscheinlichkeit der Wirksamkeit einer medizinischen Intervention nur marginal ist, diese dennoch erstattet werden muss, wenn zusätzlich weitere Kriterien vorliegen. Im vorliegenden Fall sind dies:

1. Vorliegen einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen Erkrankung
2. Fehlen einer dem allgemein anerkannten medizinischem Standard entsprechende Behandlung

Das Bundesverfassungsgericht hat damit deutlich gemacht, dass die absolute Höhe eines Nutzensgewinns („...nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung...“) und auch die Wirtschaftlichkeit für Erstattungsfragen nicht in allen Fällen in Erstattungsfragen relevant sein muss. Allerdings bleibt offen, wie Entscheidungen getroffen werden sollen, wenn – im Fall einer schwerwiegenden Erkrankung - der medizinische Nutzen nicht ausreichend valide nachgewiesen wurde oder eine medizinische Standardbehandlung gänzlich fehlt.

Das Bundesverfassungsgericht hat mit dieser Entscheidung den Bedarf des schwerkranken Versicherten in den Mittelpunkt seiner – grundrechtlich fundierten – Argumentation gestellt und Vorrang vor Aspekten der Wirtschaftlichkeit eingeräumt (13). Das Gericht greift damit auch eine langjährige Diskussion zwischen Ökonomen und Ethikern darüber auf, nach welchen Kriterien Ressourcen im Gesundheitssystem gerecht verteilt werden sollen. Grundsätzlich kann eine Ressourcenallokation nach verschiedenen, in Tabelle 2 nicht erschöpfend dargestellten Gerechtigkeitstheorien erfolgen.

Werden bei Fragen der Ressourcenallokation Gerechtigkeitstheorien gegen eine Maximierung des Nutzens, gemessen an Gesundheit abgewogen, wird vom ‚equity-efficiency trade-off‘ gesprochen (14), (15). Zahlreiche empirische Studien haben gezeigt, dass bei einer von Befragten als gerecht empfundenen Ressourcenallokation mehrere Gerechtigkeitstheorien gegeneinander abgewogen werden (16), (17), (18).

.....

10 Urteil des Bundesverfassungsgerichts vom 6. Dezember 2005 (Az 1 BvR 347/98);

Tabelle 2: Erklärung verschiedener Gerechtigkeitstheorien

Bezeichnung	Erklärung
capacity to benefit	Fähigkeit von einer medizinischen Intervention zu profitieren „Derjenige der am meisten von einer Intervention profitieren kann, soll sie erhalten“
severity of illness	Schwere einer Erkrankung „derjenige, dessen Gesundheitszustand am schlechtesten ist, sollte die Leistung erhalten“
Gleichheitsprinzipien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gleicher Zugang zu medizinischen Leistungen</li> <li>• Gleiche Inanspruchnahme medizinischer Leistungen</li> <li>• Gleicher Gesundheitszustand nach Behandlung (die Leistungen sollten so verteilt werden, dass nach Behandlung der Gesundheitszustand aller Patienten gleich ist)</li> </ul>
Bedarfsprinzip	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leistungszuteilung unter Berücksichtigung des objektiven Bedarfs</li> <li>• Rawl´s Prinzip („derjenige erhält die Leistung, der am schlechtesten gestellt ist – unabhängig davon wie stark er davon profitieren kann)</li> </ul>

Neben Überlegungen zur Ressourcenallokation auf Ebene der Entscheidungsträger oder der Gesetzgebung gibt es Ansätze, wie ethische Kriterien bereits bei der Durchführung von Kosten-Nutzen-Bewertungen berücksichtigt werden können. Hierzu wurden in den vergangenen Jahren zahlreiche methodische Ansätze, z. B. ‚equity weights‘ (19) entwickelt, allerdings kann kein nationaler oder internationaler Standard zur Integration solcher Ansätze in Kosten-Nutzen-Bewertungen abgeleitet werden. Derzeit muss die Abbildung von ethischen Aspekten in Kosten-Nutzen-Bewertungen noch als methodisch beschränkt umsetzbar eingeschätzt werden, so sehen auch die Empfehlungen des englischen National Institute for Clinical Excellence (NICE) keine Abbildung von Gerechtigkeitskriterien in der Kos-

ten-Nutzen-Bewertung vor („... an additional QALY should receive the same weight regardless of the other characteristics of the individuals receiving the health benefit.“ (4)).

In Deutschland ist durch den Gesetzgeber vorgesehen, dass sich die Entscheidung zur Erstattungsfähigkeit einer medizinischen Intervention durch den G-BA alleine an den Kriterien des Nutzens, der Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit orientiert<sup>11</sup>. Vorgaben in welcher Art, durch wen und zu welchem Zeitpunkt weitere Kriterien, bzw. eine Gewichtung dieser Kriterien zueinander im Entscheidungsprozess berücksichtigt werden sollten, fehlen. Das Urteil des Bundesverfassungsgerichtes wirft die Frage auf, ob Therapien von schweren zum Tod führenden Erkrankungen überhaupt einer (Kosten-) Nutzen-Bewertung unterzogen oder aufgrund von ethischen bzw. verfassungsrechtlichen Gründen ausgenommen werden sollten.

Die Schwere der onkologischen Erkrankungen ist als heterogen einzuschätzen, sie erstreckt sich von Erkrankungen, die mit gut untersuchten Standardtherapien kurativ behandelbar sind, bis hin zu austherapierten Patienten, für die Linderung von Leid im Vordergrund steht. Für den größten Teil der onkologischen Erkrankungen dürften die genannten Kriterien für eine Entscheidungsfindung jedoch eine gewichtige Rolle spielen, da es sich in der Regel um lebensbedrohliche Erkrankungen handelt, für die nicht immer eine Standardtherapie vorliegt.

---

## **C Nutzenbewertung bei medikamentösen onkologischen Therapien**

---

### **C.1 Studiendesign**

---

Voraussetzung für die Erteilung der Zulassung einer medikamentösen onkologischen Therapie ist der Nachweis ihrer Wirksamkeit in randomisierten klinischen Studien (RCT). Sowohl die FDA als auch die EMA haben detaillierte methodische Vorgaben zum Studiendesign publiziert um die Qualität der durchgeführten RCT sicherzustellen (20), (11). Die Anforderungen an das Studiendesign einer Zulassungsstudie müssen jedoch nicht mit den Anforderungen übereinstimmen, die Entscheidungsträger an Studien stellen, die den Nutznachweis, der bei Erstattungsfragen relevant ist, nachweisen sollen. Das Studiendesign einer Zulassungsstudie ist methodischen Vorgaben unterworfen, die dazu führen können, dass ein Nutzen nicht in seinem vollen Umfang nachgewiesen werden kann. Um den Anforderungen von Erstattungsentscheidungen gerecht zu werden, müssten dann in

---

<sup>11</sup> § 92 SGB V

Anschluss an Zulassungsstudien weitere RCTs durchgeführt werden, wobei dies in der Regel praktisch aufgrund der niedrigen Prävalenz vieler onkologischer Erkrankungen und aus ethischen Gründen nicht durchführbar sein dürfte. In den folgenden Ausführungen werden die Probleme des Nachweises des inkrementellen Nutzens bei Erstattungsfragen detaillierter dargestellt.

In Zulassungsstudien werden die zu untersuchenden Arzneimittel oft als second- oder third-line Therapie auf ihre Wirksamkeit hin untersucht. Aus ethischen Gründen ist es nicht vertretbar, dass Patienten für die bereits eine erfolgversprechende Therapiealternative besteht, diese im Interventionsarm der RCT nicht erhalten, sondern ein Arzneimittel, dessen Wirksamkeit noch nicht nachgewiesen ist. Dies führt dazu, dass der Nutzen eines neuen Arzneimittels an Patienten in palliativer Situation erhoben wird. Die Wirksamkeit einer neuen onkologischen Therapie und in der Folge die Kosten-Effektivitäts-Relation werden somit potentiell in den Fällen unterschätzt, in denen bei Patienten mit weniger fortgeschrittenem Krankheitsverlauf eine höhere Wirksamkeit (insbesondere in Bezug auf die Lebensdauer) einer Therapie gesehen würde. Für Entscheidungen zu Erstattungsfragen wiederum kann angeführt werden, dass die Wirksamkeit einer neuen Therapie lediglich als second oder third-line Therapie nachgewiesen wurde. Ihr Einsatz als first-line Therapie kann dann lediglich als off-label use geduldet werden, da es keinen Nachweis des zusätzlichen Nutzens als first-line Therapie gibt.

Ein ähnliches Problem zeigt sich, wenn neue onkologische Therapien als add-on Therapien oder im Rahmen von sequentiellen Therapieschemata, die für die einzelnen Patienten variiert werden, in der Zulassungsstudie gegeben werden. In diesen Fällen ist es für die Bestimmung des Gesamtüberlebens kaum möglich, den individuellen Beitrag einer einzelnen Komponente des Therapieschemas zu evaluieren.

Für klinische Zulassungsstudien bei onkologischen Therapien schreiben die Zulassungsbehörden und Ethik-Kommissionen häufig ein cross-over Studiendesign vor. Teilweise ist ein cross-over Studiendesign bereits bei der Studienplanung vorzusehen, teilweise wird ein cross-over in laufende Zulassungsstudien hinein gefordert, wenn sich zeigt, dass die Patienten in der Gruppe der Studienmedikation stärker profitieren als die Patienten in der Kontrollgruppe. Cross-over Studiendesign bedeutet, dass Patienten in die Therapiearme randomisiert werden und bei Vorliegen von definierten Kriterien den Therapiearm wechseln können. In Zulassungsstudien zur onkologischen Therapie, kann ein Therapiewechsel entweder stattfinden, wenn ein Effekt der zu untersuchenden Intervention nachgewiesen wurde oder wenn z.B. eine Progression einsetzt. In diesem Fall erhalten Patienten des Vergleichsarms der klinischen Studie aus ethischen Gründen ebenfalls die nachgewiesenen effektiveren

Medikation. In die statistische Auswertung gehen dann bei einer – im Allgemeinen geforderten – Auswertung nach Intention to treat im Vergleichsarm auch die Effekte der medizinischen Intervention nach Wechsel der Therapie ein. Die Vergleichsgruppe zeigt somit höhere Effekte – eben die Effekte, die durch den Therapiewechsel zusätzlich erzielt wurden – als ohne cross over-Design sichtbar wären, während der inkrementelle Effekt sinkt. Die EMA weist auf die Einschränkungen durch die methodischen Vorgaben eines Cross-over Studiendesigns ebenso hin, wie auf die Tatsache, dass durch Einsatz von second- und third-line Therapien ein Effekt auf das Gesamtüberleben ggf. nur eingeschränkt nachgewiesen werden kann; „While it is generally acknowledged that the aim of treatment is to improve quality of life and survival, restraints on the conduct of clinical trials may make these goals unattainable. It is thus recognised that investigators, patients and ethics committees may require, e.g. optional cross-over at time of tumour progression. Similarly, the use of active next-line therapies must be accepted. This may affect the possibility of detecting differences in OS as well as symptoms related to tumour progression.“ (21) Am Beispiel des cross-over designs wird deutlich, dass der Nutznachweis in Zulassungsstudien möglich sein kann, aber potentiell unterschätzt wird, was in der Folge bei Verwendung in Kosten-Nutzen-Bewertungen auch zu einer Verschlechterung der inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relation führen kann.

.....

## C.2 Endpunkte

.....

Neben der Lebensqualität – auf die später eingegangen werden soll – werden Therapieeffekte einer medizinischen Intervention entweder direkt als „harte“ klinische Endpunkte (z. B. Mortalität) oder in Form von intermediären Endpunkten, sogenannten Surrogatparametern gemessen. Zur Beurteilung wann Surrogatparameter valide Prädiktoren für das Eintreten eines „harten“ klinischen Endpunktes sind, gibt es in der wissenschaftlichen Literatur unterschiedliche Ansätze (22, 23). Im Wesentlichen zielen die Kriterien zur Beurteilung der Validität auf den Nachweis einer Assoziation und die biologische Plausibilität zwischen Surrogat und klinischen Endpunkt.

Das IQWiG definiert Surrogatparameter als „Endpunkte, die selbst nicht von unmittelbarer Bedeutung für einen Patienten sind, aber mit patientenrelevanten Endpunkten assoziiert sind (zum Beispiel Senkung des Blutdrucks als Surrogatparameter für Vermeidung eines Schlaganfalls). Surrogatendpunkte sind oft physiologische oder biochemische Messwerte, die sich relativ schnell und einfach bestimmen lassen. Surrogatparameter werden oft dann eingesetzt, wenn patien-

tenrelevante Endpunkte relativ selten sind oder erst mit einer längeren zeitlichen Verzögerung auftreten. Auch wenn ein Surrogatparameter mit einem Endpunkt assoziiert ist, muss keine kausale Beziehung zwischen beiden bestehen. Solange ein kausaler Zusammenhang nicht explizit belegt ist, kann aus Veränderungen eines Surrogatparameters nicht auf Veränderungen von patientenrelevanten Endpunkten geschlossen werden.“

Die Mortalität wird bei onkologischen Therapien im allgemeinen als Gesamtüberleben (overall survival, OS) gemessen. Eine Abbildung des Gesamtüberlebens ist in Studien zu onkologischen Interventionen häufig schwierig, da ein längerer Beobachtungszeitraum als für das krankheitsfreie Überleben (progression—free survival, PFS) in der klinischen Studie angesetzt werden müsste, um das Gesamtüberleben erheben zu können. Mit Einsetzen einer Progression finden zudem second-line Therapien Einsatz, so dass ein Gesamtüberleben, das alleine durch die first-line Therapie hervorgerufen wird, nicht mehr nachgewiesen werden kann. Aus diesem Grund ist man in der Onkologie bei Nutzen- und Kosten-Nutzen-Bewertungen auf alternative patientenrelevante Effektmaße zur Abschätzung der Mortalität, z. B. die Zeit des krankheitsfreien Überlebens oder die Zeit bis zum Progress einer Erkrankung (time-to-progression, TTP) angewiesen. In der wissenschaftlichen Literatur wurde für verschiedene Tumorerkrankungen ein kausaler Zusammenhang zwischen den - in der Literatur teilweise als Surrogate bezeichneten - Effektgrößen PFS und TTP und dem Gesamtüberleben untersucht (24-26).

Wir würden uns an dieser Stelle jedoch der bisherigen Auffassung des IQWiG anschließen, das krankheitsfreie Überleben oder vergleichbare Endpunkte, wenn der Beginn des Überlebenszeitintervalls mit dem Zeitpunkt der Randomisierung/Gruppenzuteilung übereinstimmt, als patientenrelevante Endpunkte und nicht als Surrogatparameter einstuft (27).

Der Nachweis einer Verbesserung der Lebensqualität bei onkologischen Therapien ist mit zahlreichen Schwierigkeiten bei der Messung der Lebensqualität verbunden. Onkologische Therapien mit kurativer Zielsetzung aber auch palliative Therapien verschlechtern zu Studienbeginn die Lebensqualität der Patienten aufgrund von Nebenwirkungen wie Erbrechen oder Müdigkeit (Erschöpfung). Wie eine Übersichtsarbeit des National Cancer Institute of Canada Clinical Trials zeigt, ist die Übelkeit insbesondere während der ersten drei Tage nach Chemotherapie am stärksten ausgeprägt und bessert sich in den folgenden Tagen. Die Teilnahmebereitschaft von Patienten an Lebensqualitätsbefragungen ist zu Beginn einer klinischen Studie relativ hoch, sinkt aber mit Dauer der Studie (28). Erhebung nach Abschluss einer Studie sind beinahe nicht möglich und somit auch kein Nachweis

einer langfristigen Verbesserung der Lebensqualität nach Beendigung der Chemotherapie und Wegfall Chemotherapie bedingter Nebenwirkungen. Andere Probleme zeigen sich beim Nachweis einer Lebensqualitätsverbesserung von supportiven und palliativen Therapien. Antiemetische Therapien beispielsweise zeigen, wie oben dargestellt, nur während eng begrenzter Zeitspannen eine Verbesserung der Lebensqualität. Diese müssten bei einer Lebensqualitätserhebung abgebildet werden.

Die oben genannten klinischen Endpunkte finden sich in § 35b SGB V, der als wesentliche Kriterien einer Nutzenbewertung die Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität anführt, als auch im Methodenpapier Version 3.0 des IQWiG mit der Formulierung von Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität als patientenrelevante Endpunkte wieder, ohne dass dabei jedoch eine konkrete Umsetzung auf onkologische Therapien erfolgt wäre.

Ob eine Hierarchisierung der genannten patientenrelevanten Endpunkte in der in den Methodenpapieren genannten Reihenfolge erfolgt, ist aus den Methodenpapieren nicht ersichtlich. Aufgrund eines Vortrags von PD. Dr. med. Stefan Lange auf dem Wissenschaftlichen Symposium der GRPG 2007 lässt sich annehmen, dass aus der Perspektive des IQWiG eine hierarchische Ordnung von Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität, Interventions- und erkrankungsbezogener Aufwand hin zur Patientenzufriedenheit in der Nutzenbewertung angenommen wird<sup>12</sup>.

Das IQWiG legt Nutzenbewertungen neben der Mortalität und Morbidität indikationsspezifisch weitere patientenrelevante Endpunkte zugrunde. In allen drei Versionen des Methodenpapiers bleibt jedoch offen, wie Patientenrelevanz definiert ist und wie patientenrelevante Endpunkte bestimmt werden. In den verschiedenen Versionen des Methodenpapiers wurden Referenzen zitiert, die für die Definition und Bestimmung von patientenrelevanten Endpunkten geeignet wären. Eine Methodik zur praktischen Umsetzung der Bestimmung von patientenrelevanten Endpunkten gibt das IQWiG allerdings nicht vor. Die Praxis der Einbeziehung einzelner Betroffener, Patientenvertretungs- und/oder Verbraucherorganisationen alleine über Stellungnahmen, die nicht bindend für das IQWiG sind, sollte überprüft werden.

.....

12 Gesellschaft für Recht und Politik im Gesundheitswesen e.V. Wissenschaftliches Symposium, 8.11.2007. [www.grpg.de](http://www.grpg.de)

### C.3 Übertragbarkeit

---

RCTs zur Untersuchung der Wirksamkeit von medikamentösen onkologischen Therapien im Zulassungsverfahren weisen in der Regel ein multinationales Studiendesign auf, um aufgrund der niedrigen Prävalenz der Erkrankung eine ausreichende Fallzahl an Patienten rekrutieren zu können. Bei Erstattungsfragen wird die Frage der Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf den nationalen Kontext relevant, d. h. es stellt sich die Frage, ob es Unterschiede in den gemessenen Therapieeffekten, die durch länderspezifische Eigenheiten begründbar sind, gibt. Subgruppenanalysen sind jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich. Im beschriebenen Fall wäre es denkbar, dass ein Effekt als nicht ausreichend belegt gilt, da er auf einer – z. B. bei einer Subgruppenanalyse für Deutschland – zu geringen Fallzahl basiert.

---

## D Kosten-Nutzen-Bewertung von medikamentösen onkologischen Therapien

---

### D.1 Grundprinzip der gesundheitsökonomischen Evaluation

---

Das Grundprinzip einer gesundheitsökonomischen Evaluation ist es, die durch eine medizinische Intervention erzielten Effekte und die entstandenen Kosten mit einer Alternativintervention zu vergleichen, um so Aussagen zur inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relation (IKER) zu gewinnen (29). Die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation sagt aus, wie viel eine durch die medizinische Intervention zusätzlich gewonnene Effekteinheit kostet, z. B. 10.000 Euro pro gewonnenes Lebensjahr oder 10.000 Euro pro qualitätsadjustierten Lebensjahrs (QALY).

Bei der Durchführung von Kosten-Nutzen-Bewertungen können verschiedene Perspektiven eingenommen werden. Die eingenommene Perspektive legt fest, welche Kosten und welche Effekte in der Kosten-Nutzen-Bewertung eingehen. So sind aus der Perspektive des Kostenträgers (z. B. GKV) alle Kosten relevant die vom Kostenträger erstattet werden und alle Effekte, die Versicherte der GKV durch die medizinische Intervention erhalten. Kosten, die von den Patienten selbst getragen werden, z. B. Selbstmedikation würden in der Kosten-Nutzen-Bewertung nicht eingehen. Die meisten nationalen wie internationalen Leitlinien und Stellungnahmen empfehlen neben eingeschränkten Perspektiven (z. B. Perspektive der Leistungserbringer, Patienten oder Kostenträger) immer auch die gesamtgesellschaftliche Perspektive einzunehmen (7), (1), (3), (6), (5). Die Leitlinien der CADTH und des NICE

hingegen fordern an erster Stelle die Einnahme der Perspektive des öffentlich finanzierten Gesundheitssystem, respektive des NHS und personal social services (PSS) und berücksichtigen in begründeten Ausnahmen die Einnahme einer weiteren Perspektive (4), (2). An dieser Stelle muss jedoch berücksichtigt werden, dass es deutliche Unterschiede zwischen öffentlich finanzierten Gesundheitssystemen gibt und sich in der Folge insbesondere die Art der in einer Kosten-Nutzen-Bewertung berücksichtigten Kosten unterscheiden können.

Kosten-Nutzen-Bewertungen in Deutschland, die bislang insbesondere von der Wissenschaft durchgeführt wurden, folgten in der Vergangenheit den internationalen Leitlinien und versuchten eine gesamtgesellschaftliche Perspektive einzunehmen, wobei in wenigen Fällen dieser Perspektive tatsächlich vollständig gerecht wurde. In den meisten Fällen wurde eine eingeschränkte gesamtgesellschaftliche Perspektive, entsprechend einer Gesundheitssystem-Perspektive oder Sozialversicherungsperspektive wie bei Antes et al. beschrieben eingenommen (30). Gegenwärtig wird in Deutschland kontrovers diskutiert, welche Perspektive das IQWiG bei seiner Durchführung von Kosten-Nutzen-Bewertungen einnehmen sollte. Im Entwurf des Methodenpapieres vom 24.1. wird vorgeschlagen, die GKV-Perspektive ergänzt um Patientenzuzahlungen einzunehmen; diese Abgrenzung ist wenig kohärent. Der Vorsitzende des G-BA hatte in dem vom BMG moderierten Konsentierungsprozess 2007 vorgeschlagen, die Sozialversicherungsperspektive einzunehmen. In der gemeinsamen Stellungnahme von 29 deutschen Gesundheitsökonomern wird gefordert, die primär die gesellschaftliche Perspektive einzunehmen (31).

Neben der Wahl der Perspektive ist auch der gewählte Zeithorizont von Bedeutung für die Ergebnisse einer Kosten-Nutzen-Bewertung. Aus Gründen der logischen Konsistenz ist darauf zu achten, dass der Zeitraum für die Zurechnung von Nutzen und der Zeitraum für die Ermittlung von Kosten identisch sind. Der Zeithorizont sollte ausreichend lang gewählt werden, so dass alle Effekte und Kosten, die mit der Erkrankung und deren Behandlung anfallen, in der Kosten-Nutzen-Bewertung eingehen (29). Effektdaten werden in aller Regel in RCTs oder klinischen Studien erhoben, allerdings haben die RCTs und auch klinische Studien einen eingeschränkten Beobachtungszeithorizont. Um dennoch einen langfristigen Zeithorizont betrachten zu können, werden entscheidungsanalytische Modelle eingesetzt. Entscheidungsanalytische Modelle sind computergestützte Simulationsmodelle zur Darstellung komplexer Zustände, in der zahlreiche Parameter aus unterschiedlichen Quellen mit unterschiedlicher Qualität eingesetzt werden (32). Der Einsatz entscheidungsanalytischer Modelle kann als internationaler Standard in der Kosten-Nutzen-Bewertung angesehen werden. Den Limitationen von entscheidungs-

analytischen Modellen wird durch die Entwicklung von Qualitätskriterien für entscheidungsanalytische Modelle Rechnung getragen (33).

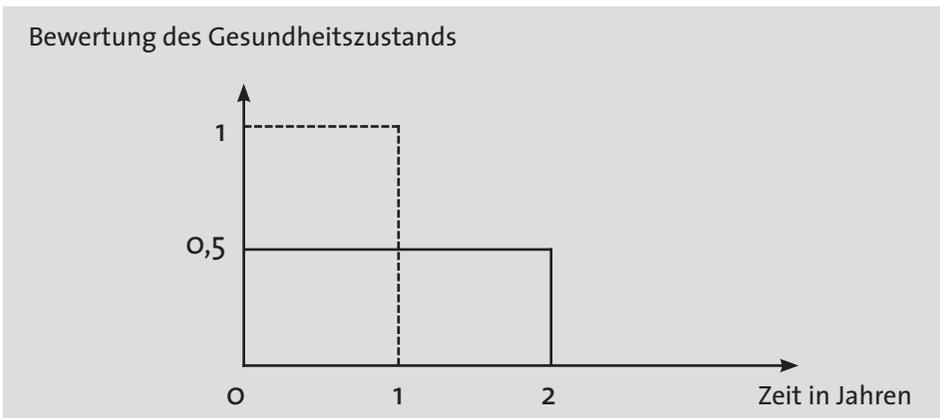
Effekte können in Kosten-Nutzen-Bewertungen, wie in Tabelle 3 dargestellt, in drei verschiedenen Arten eingehen und bestimmen dann auch den Analysetyp.

**Tabelle 3: Effektmaße und Analyseformen in Kosten-Nutzen-Bewertungen**

Effektmaß	Beispiel	Analyseform
Klinischer Effektparameter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verkleinerung des Tumorgewebes</li> <li>• Progressionsfreies Überleben</li> <li>• Gesamtüberleben</li> </ul>	Kosten-Effektivitäts-Analyse
Nutzwert	Qualitätsadjustiertes Lebensjahr (QALY)	Kosten-Nutzwert-Analyse
Nutzen	Geldeinheiten	Kosten-Nutzen-Analyse

Ein Nutzwert ist ein aggregierter Wert, in dem die Lebensqualität in einem Gesundheitszustand (mit einem Wert zwischen 0 und 1) mit der Dauer, die ein Patient in diesem Gesundheitszustand verbringt verrechnet wird.

**Abbildung 1: Darstellung des QALY-Kozeptes**



Der bekannteste und am meisten verwendete Nutzwert ist das Qualitätsadjustierte Lebensjahr (quality adjusted life year, QALY). Abbildung 1 verdeutlicht, dass unter diesem QALY-Konzept ein Jahr in voller Gesundheit gleichwertig zu zwei Jahren in einem Gesundheitszustand mit dem Wert 0,5 ist. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist in der Literatur nicht eindeutig definiert, er beschreibt die Beurteilung des Gesundheitszustandes anhand körperlicher, psychischer und sozialer Kriterien. Zur Messung der Lebensqualität stehen verschiedene Instrumente zur Verfügung, die in krankheitsspezifische und generische Instrumente, bzw. Profil- und Indexinstrumente unterschieden werden. Während krankheitsspezifische Instrumente die Lebensqualität bei spezifischen Krankheiten (z. B. Diabetes) oder verschiedenen Schweregraden dieser Krankheit (z. B. Diabetes mit makrovaskulären Komplikationen) messen, werden generische Instrumente indikationsunabhängig eingesetzt und lassen somit einen Vergleich der Ergebnisse über verschiedene Indikationen hinweg zu. Profilinstrumente geben für die unterschiedlichen Dimensionen der Lebensqualität jeweils einen Wert an, z. B. einen Wert für Schmerzen und einen Wert für die Fähigkeit zur Selbstversorgung. Indexinstrumente hingegen generieren einen Wert über alle Dimensionen (34).

Nutzwerte können direkt über Messinstrumente wie das Standard gamble, Rating scales oder den Time-trade-off ermittelt werden und haben dann immer einen Wert zwischen 0 und 1. Bei der indirekten Ableitung von Nutzwerten, erfragen generische Messinstrumente (EQ-5D, HUI, QWB) zunächst an Patienten die Lebensqualität in einem Gesundheitszustand und weisen diesen Gesundheitszuständen Nutzwerte (Präferenzen) zu, die an der Allgemeinbevölkerung erhoben wurden. Somit resultiert ein Nutzwert, der einen Wert zwischen dann 0 und 1 einnimmt. Die Ergebnisse von Befragungen mit verschiedenen generischen Messinstrumenten kommen nicht regelhaft zu vergleichbaren Ergebnissen. Ergebnisse von Befragungen unter Nutzung von krankheitsspezifischen Messinstrumenten lassen keine indirekte Ableitung von Nutzwerten zu (29).

Internationale Leitlinien sehen die Messung des Effektes einer Therapie in Form eines QALYs oftmals als Standard an. NICE gibt vor, dass zur Erhebung der Lebensqualität auf ein standardisiertes und validiertes generisches Erhebungsinstrument zurückgegriffen und die gesellschaftlichen Präferenzen abgebildet werden sollen (4). Aufgrund der mangelnden Vergleichbarkeit von Ergebnissen bei Einsatz unterschiedlicher generischer Messinstrumente empfiehlt das NICE die einheitliche Verwendung des EQ-5D, ohne jedoch in begründeten Fällen andere Erhebungsinstrumente auszuschließen. „Additional (non-reference case) analyses may be submitted where patient’s HRQL has been measured using disease-specific ins-

truments if these can be justified. Similarly, analyses incorporating utility values based on patients' (rather than public) preferences may be submitted if they can be justified and they markedly alter the results compared with the reference case“  
 Im Gegensatz dazu empfehlen die australischen Leitlinien die Verwendung des Health Utilities Index (HUI2 oder HUI3), den EQ-5D, den SF-6D oder den AQoL (5). Die BMG-Expertengruppe hat das QALY als „de facto-Standard“ bezeichnet.

Generische Instrumente zur Erhebung der Lebensqualität haben im Gegensatz zu krankheitsspezifischen Erhebungsinstrumenten den Vorteil, dass sie indikationsübergreifend vergleichbare Werte ermitteln. Der große Nachteil von generischen Erhebungsinstrumenten allerdings ist, dass sie häufig nicht differenziert genug krankheitsspezifische Veränderungen in der Lebensqualität von Patienten abbilden. Aber auch krankheitsspezifische Messinstrumente haben neben dem Problem der mangelnden indikationsübergreifenden Vergleichbarkeit weitere Schwachstellen.

Kosten sind mit Preisen bewertete Mengenverbräuche die bei der Durchführung einer Intervention aber auch aus den dabei resultierenden Folgen anfallen (z. B. Nebenwirkungen, Folgeerkrankungen, Komplikationen etc.). Kosten werden wie in Tabelle 4 dargestellt, in direkte medizinische Kosten, direkte nicht-medizinische Kosten und indirekte Kosten unterschieden.

**Tabelle 4: Kostenarten**

Kostenart	Beschreibung	Beispiel
Direkte medizinische Kosten	Kosten aufgrund des direkten Verbrauchs an medizinischen Ressourcen im Rahmen einer Intervention oder daraus resultierender Folgen	Arzneimittel, ambulante ärztliche Leistungen, stationäre Versorgung
Direkte nicht-medizinische Kosten	Kosten im Rahmen einer Intervention oder daraus resultierender Folgen, die nicht in den medizinischen Bereich fallen	Fahrtkosten
Indirekte Kosten	Kosten aufgrund von Produktionsausfall in Folge von Krankheit, vorzeitiger Berentung oder Tod	Arbeitsunfähigkeitstage

Daten zu Kosten, insbesondere Mengenverbräuchen können in einem Bottom-up Ansatz entweder in RCTs oder aus der Literatur erhoben werden. Der Zeithorizont einer RCT ist allerdings häufig begrenzt und die Übertragbarkeit von unter Studienbedingungen erhobenen Kosten auf Alltagsbedingungen ist limitiert, so dass in den meisten Fällen einer Kosten-Nutzen-Bewertung zusätzlich Daten aus der Literatur oder Expertengesprächen gewonnen werden müssen. Alternativ können Kostendaten aus aggregierten Datenbeständen, z. B. einer Krankenkasse abgeleitet werden.

In aller Regel werden in die Durchführung einer Kosten-Nutzen-Bewertung weitere Experten verschiedener Fachrichtungen, allen voran der Medizin, eingebunden werden. Insbesondere bei der Festlegung der Fragestellung, die neben der zu untersuchenden Intervention auch die Vergleichsintervention, die Definition der Studienpopulation und die zu berücksichtigenden Endpunkte umfasst, ist eine Einbindung weiterer Experten unabdingbar. Diese Einbindung sollte im Rahmen eines Sichtungswerkshops erfolgen.

---

## D.2 Wahl der Perspektive

---

Die Kosten-Nutzen-Bewertung von medikamentösen onkologischen Erkrankungen weist in einigen Punkten Besonderheiten auf. Wie bereits im vorausgegangenen Abschnitt dargestellt, hat die Perspektive, aus der eine Kosten-Nutzen-Bewertung erfolgt einen wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis. Während internationale Standards die gesamtgesellschaftliche Perspektive favorisieren, befürworten Institutionen mit einem Auftrag zur Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln in Erstattungsfragen eine Kostenträgerperspektive.

Mit der Definition einer Krankenkassenperspektive für Deutschland haben sich bislang nur wenig Forschergruppen befasst. Krauth et al. weisen dabei u.a. die normative Krankenkassenperspektive für Deutschland aus (35). Die normative Perspektive entspricht der Institution „Gesetzliche Krankenversicherung“, also der Solidargemeinschaft aller Krankenversicherungen mit dem G-BA als Beschlussgremium und wird von Perspektiven der Einzelkassen abgegrenzt. Der gesetzliche Auftrag der gesetzlichen Krankenversicherung ist in § 1 SGB V definiert: „die Krankenversicherung als Solidargemeinschaft hat die Aufgabe, die Gesundheit der Versicherten zu erhalten, wiederherzustellen oder ihren Gesundheitszustand zu bessern.“

Die Einnahme einer normativen Krankenversicherungsperspektive wie bei Krauth et al. beschrieben, schließt jedoch die zeitgleiche Kosten-Nutzen-Bewertung aus einer gesamtgesellschaftlichen Perspektive nicht aus. Aufgabe des Sozialgesetzbuchs sind nach § 1 SGB I Abs. 1:

„Das Recht des Sozialgesetzbuchs soll zur Verwirklichung sozialer Gerechtigkeit und sozialer Sicherheit Sozialleistungen einschließlich sozialer und erzieherischer Hilfen gestalten. Es soll dazu beitragen, ein menschenwürdiges Dasein zu sichern, gleiche Voraussetzungen für die freie Entfaltung der Persönlichkeit, insbesondere auch für junge Menschen, zu schaffen, die Familie zu schützen und zu fördern, den Erwerb des Lebensunterhalts durch eine frei gewählte Tätigkeit zu ermöglichen und besondere Belastungen des Lebens, auch durch Hilfe zur Selbsthilfe, abzuwenden oder auszugleichen.“

Eine normative Krankenkassenperspektive muss auch dem grundlegenden Gedanken des SGB I gerecht werden. Eine so verstandene normative Krankenkassenperspektive muss somit zwingend mindestens einer Sozialversicherungsperspektive entsprechen, in Fällen in denen Effekte oder Kosten außerhalb des Sozialversicherungssystems anfallen auch einer gesamtgesellschaftlichen Perspektive.

Die Arbeitsgemeinschaft Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation (AG MEG) vertritt in ihrer Stellungnahme zum IQWiG-Methodenpapier, dass die vom Gesetzgeber vorgegebene Perspektive der Versichertengemeinschaft am besten durch die gesellschaftliche Perspektive approximiert wird (Quelle: Krauth C, John J, Aidelburger P, Brüggjenjürgen B, Hansmeier T, Hessel F, Kohlmann T, Moock J, Rothgang H, Schweikert B, Seitz R, Wasem J. Stellungnahme der AG Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation (AG MEG) in der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSM) zum 1. Entwurf des IQWiG Methodenpapiers zur Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln. *Gesundh ökon Qual manag* 2008; 13:171-173)

---

### D.3 Festlegung eines Schwellenwertes

---

Das Ergebnis einer Kosten-Nutzen-Bewertung ist in aller Regel die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation (IKER), also die Kosten pro gewonnene Effekteinheit. Die Höhe der IKER alleine gibt nicht an, ob ein Gesundheitssystem bereit ist, die Kosten pro gewonnene Effekteinheit zu zahlen. Zur Bestimmung ab welcher Höhe der IKER eine medizinische Intervention von der Erstattung ausgeschlossen werden soll, wurde in verschiedenen Ländern implizit oder explizit ein Schwellenwert abgeleitet (36). Von einem expliziten Schwellenwert wird gesprochen, wenn die Höhe des Schwellenwertes von Entscheidungsträgern vorab festgelegt und genannt wird. Dabei muss der Schwellenwert nicht als „harter“ Grenzwert interpretiert werden. Das englische NICE basiert Entscheidungen zu Erstattungsfragen beispielsweise auf einem Schwellenwert von £ 20.000-30.000/QALY (37). Liegt die

IKER über diesem Schwellenwert, werden weitere Kriterien in der Entscheidung berücksichtigt. Implizite Schwellenwerte können aus bereits erfolgten Entscheidungen abgeleitet werden, sind jedoch nicht öffentlich beziffert (36). Eine Übersicht insbesondere zu impliziten Schwellenwerten gibt die Übersichtsarbeit von Eichler et al. (36).

Die implizite Ableitung von Schwellenwerten bei Entscheidungen des NICE zur Erstattung von onkologischen Therapien hat gezeigt, dass die untersuchten Interventionen im oberen Bereich des Schwellenwert-Bereichs lagen (8), (37). Die Erstattung von onkologischen Therapien mit einer schlechten IKER durch das NICE wird indirekt als Hinweis aufgefasst, dass lebensrettende Therapien oder Therapien bei schwerwiegenden Erkrankungen in Erstattungsfragen nach besonderen Kriterien bewertet werden sollten (37). Auch in Kanada wurden onkologische Therapien bei einem vergleichsweise höheren Schwellenwert in die Erstattung aufgenommen, bzw. wurde ein höherer Schwellenwert für onkologische Therapien vorgeschlagen (8). Ähnlich wie Therapien bei seltenen Erkrankungen (orphan diseases) fallen auch bei medikamentösen onkologischen Therapien auf der Kostenseite der IKER höhere Kosten entweder aufgrund der höheren Entwicklungskosten oder aufgrund von Besonderheiten der Substanzen (hochmolekulare Substanzen) an. Auf der Effektseite wiederum ist die Fähigkeit von einer Leistung zu profitieren bei onkologischen Patienten sehr häufig eingeschränkt, der Nutznachweis kann wie bereits dargestellt eingeschränkt sein. Sowohl die Besonderheiten auf Kosten- als auch auf der Effektseite führen zu einer schlechteren Kosten-Effektivitäts-Relation. Drummond et al. argumentiert in Bezug auf seltene Erkrankungen, dass es widersinnig ist, den Zulassungsprozess für orphan drugs zu erleichtern, wenn in einem zweiten Schritt die Erstattung an einem zu niedrigen Schwellenwert scheitert (38). Übertragen auf onkologische Therapien erscheint es auch wenig konsistent, dass Leistungen mit marginalem Nutzengewinn („Nikolaus-Urteil“) ohne Berücksichtigung von Wirtschaftlichkeitsaspekten erstattet werden, Arzneimittel mit einem ungünstigen Schwellenwert jedoch nicht. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass diese Argumentation nur für Erkrankungen gilt, für die noch keine Standardintervention vorliegt.

Insoweit die Position vertreten wird, dass der G-BA in Richtlinien auf Basis von Kosten-Nutzen-Bewertung unwirtschaftliche Arzneimittel ausschließen kann, wird ein starrer Schwellenwert für Deutschland kaum als rechtlich und gesellschaftlich gangbar angesehen. Soweit es um Erstattungshöchstbeträge geht, die der Spitzenverband Bund festsetzt, würde ein Schwellenwert nicht die Aufgabe des Leistungsausschlusses sondern der Begrenzung der Solidarleistung haben.

## D.4 Bedeutung von Vergleichsinterventionen

---

Kosten-Nutzen-Bewertungen vergleichen die Kosten und Effekte einer zu beurteilenden medizinischen Intervention gegen eine oder mehrere Vergleichsinterventionen. Die Vergleichsintervention kann entweder die Standardbehandlung bei einer gegebenen Indikation sein oder bei Fehlen einer Standardbehandlung eine Vielzahl von weiteren Behandlungsansätzen die im klinischen Alltag Einsatz (z. B. „best supportive care“) finden. Bei Fehlen jeglicher Vergleichsalternative ist ein Vergleich gegen „nichts tun“, d. h. gegen den natürlichen Verlauf einer Erkrankung sinnvoll.

Bei der Kosten-Nutzen-Bewertung von onkologischen Arzneimitteln in Deutschland wird nach § 31 SGB V für Arzneimittel, die nicht in eine Festbetragsgruppe einbezogen werden, von den Spitzenverbänden der Krankenkassen ein Höchstbetrag festgelegt. Ausgenommen von dieser Regelung sind Arzneimittel deren Kosten-Effektivität erwiesen ist oder für Arzneimittel für die eine Kosten-Nutzen-Bewertung nur im Vergleich zur Nichtbehandlung erstellt werden kann.

Dies bedeutet, dass in Erstattungsfragen für Arzneimittel für die keine Vergleichsintervention vorliegt das Kriterium der Wirtschaftlichkeit nicht herangezogen werden wird.

Die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation wird durch die Wahl der Vergleichsalternative beeinflusst. Fehlen, wie dies bei medikamentösen onkologischen Therapien der Fall sein kann, head-to-head Studien, d. h. der direkte Vergleich des zu untersuchenden Arzneimittels mit den jeweils als relevant definierten Vergleichsintervention, dann muss auf einen indirekten Vergleich zurückgegriffen werden. Allerdings ist dieses Vorgehen fehleranfällig und wird von den Erstattungsbehörden kritisch gesehen. Die kanadischen Leitlinien führen an, dass bei einem indirekten Vergleich die Methoden und deren Limitationen erklärt und gerechtfertigt werden müssen. Mögliche Fehler in der Schätzung von Parametern und Ergebnissen sollten berichtet werden (2). Aufgrund der niedrigen Prävalenz vieler onkologischer Erkrankungen ist die Durchführung mehrerer RCTs oder mehrerer Interventionsarme im Rahmen einer RCT praktisch nicht umsetzbar. Hinzu kommt, dass onkologische Arzneimittel sowohl als first-line, second-line und third-line Arzneimittel eingesetzt werden. Neben dem Vergleich mit relevanten Vergleichsinterventionen müsste zusätzlich die Kosten-Nutzen-Relation bei Einsatz als first-line, second-line und third-line Medikament untersucht werden.

Die Ableitung einer Standardtherapie gestaltet sich in der Onkologie häufig schwierig. Eine onkologische medikamentöse Therapie ist eine, dem Krankheitsverlauf angepasste, individuelle Therapie. Mit der Umstellung des Therapieschemas bei

Unverträglichkeit der Chemotherapie oder aufgrund von Begleiterkrankungen der Patienten muss gerechnet werden. Die Ergebnisse einer Kosten-Nutzen-Bewertung von onkologischen Therapien auf alle Entitäten des Krankheitsverlaufs und seiner Therapieoptionen dürfte schwierig sein.

---

#### **D.5 Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation**

---

Die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation wird von den Effekte und Kosten einer medizinischen Intervention gesteuert. Je schlechter die Effekte in Relation zu den Kosten, bzw. je höher die Kosten im Vergleich zu den Effekten desto schlechter die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation.

Onkologische Arzneimittel werden nicht selten für verschiedene Indikationen und als unterschiedliche Therapielinien zugelassen. Der Nutzensgewinn kann sich bei verschiedenen Tumorerkrankungen bei Behandlung mit dem gleichen Arzneimittel wesentlich unterscheiden. Daraus würden in der Folge unterschiedliche IKERs für ein Arzneimittel und unterschiedlichen Indikationen ergeben. Bei Festlegung eines Höchstbetrags wie in Deutschland geplant ist noch ungeklärt, wie sich diese Unterschiede abbilden lassen.

---

#### **D.6 Berücksichtigung von ethischen Kriterien in der Kosten-Nutzen-Bewertung**

---

Wie bereits in den Abschnitten B und D.3 dargestellt wurde, gibt es Anhaltspunkte, dass neben der Wirksamkeit und der Wirtschaftlichkeit in Erstattungsfragen weitere Kriterien berücksichtigt werden sollten. Die Entscheidung darüber, wie diese Kriterien berücksichtigt werden sollen, kann durch die Entscheidungsträger oder die Gesetzgebung erfolgen, indem Informationen zur Wirksamkeit, Wirtschaftlichkeit und ethische Kriterien explizit gegeneinander abgewogen werden. Theoretisch ist es auch möglich, ethische Kriterien bereits in der Durchführung von Kosten-Nutzen-Bewertungen einfließen, z. B. in Form von equity weights zu lassen. Die praktische Durchführung, z. B. von equity weights ist bislang jedoch nicht ausreichend untersucht und etabliert. Zudem würde die Berücksichtigung von ethischen Kriterien in Kosten-Nutzen-Bewertungen immer voraussetzen, dass die Ergebnisse von Kosten-Nutzen-Bewertungen in Erstattungsentscheidungen berücksichtigt werden. Dies war in der Vergangenheit in Deutschland nicht der Fall und wird auch in Zukunft, bei einem zweistufigen Verfahren der Kosten-Nutzen-Bewertung durch das IQWiG nicht regelhaft der Fall sein. Die ausreichende Berücksichtigung von ethischen Kriterien in Erstattungsentscheidungen wäre nicht gewährleistet.

## Referenzen

---

1. Arbeitsgruppe Reha-Ökonomie. Gesundheitsökonomische Evaluation in der Rehabilitation. In: DRV-Schriften Band 16, editor. Förderschwerpunkt „Rehabilitationswissenschaften“ - Empfehlungen der Arbeitsgruppen „Generische Methoden“, „Routinedaten“ und „Reha-Ökonomie“; 1999. p. 103-246.

---
2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada; 2006.

---
3. Gold M, Siegel J, Russell L, Weinstein M. Cost-Effectiveness in Health and Medicine. New York: Oxford University Press; 1996.

---
4. National Institute for Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisal; 2004.

---
5. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Version 4.1); 2006.

---
6. Pharmaceutical Benefits Board. General guidelines for economic evaluations from the Pharmaceutical Benefits Board. 2003.

---
7. von der Schulenburg JM, Greiner W, Jost D, Klusen N, Kubin M, Leidl R, et al. German recommendations on health economic evaluation - Third and up-dated version of the Hanover Consensus. *Gesundh ökon Qual manag* 2007;12:285-290.

---
8. Rocchi A, Menon D, Verma S, Miller E. The Role of Economic Evidence in Canadian Oncology Reimbursement Decision-Making: To Lambda and Beyond. *Value Health* 2007.

---
9. Drummond MF, Mason AR. European perspective on the costs and cost-effectiveness of cancer therapies. *J Clin Oncol* 2007;25(2):191-5.

10. Jönsson B, Wilking W. The burden and cost of cancer. *Annals of Oncology* 2007; Supplement 3:iii8-iii22

---

11. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. 2005.

---

12. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on non-clinical and clinical development of Medicinal Products for the prevention of nausea and vomitin associated with cancer chemotherapy. 2006.

---

13. Wasem J, Hessel F, Neumann A. Der „Heilversuch“ aus Sicht der Gesundheitsökonomie. *GGW* 2006;4:15-21.

---

14. Johannesson M, Gerdtham U. A note on the estimation of the equity-efficiency trade-off for QALYs. *J Health Econ* 1996;15(3):359-68.

---

15. Wagstaff A. QALYs and the equity-efficiency trade-off. *J Health Econ* 1991;10(1):21-41.

---

16. Lindholm L, Rosen M, Emmelin M. An epidemiological approach towards measuring the trade-off between equity and efficiency in health policy. *Health Policy* 1996;35(3):205-16.

---

17. Olsen JA. Persons vs years: two ways of eliciting implicit weights. *Health Econ* 1994;3(1):39-46.

---

18. Dolan P, Green C. Using the person trade-off approach to examine differences between individual and social values. *Health Econ* 1998;7(4):307-12.

---

19. Bleichrodt H, Diecidue E, Quiggin J. Equity weights in the allocation of health care: the rank-dependent QALY model. *J Health Econ* 2004;23(1):157-71.

---

20. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for

Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry - FDA Approval of New Cancer Treatment Uses for Marketed Drug and Biological Products. 1998.

---

21. European Medicines Agency. Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. London; 2005.

---

22. Lonn E. The use of surrogate endpoints in clinical trials: focus on clinical trials in cardiovascular diseases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001;10(6):497-508.

---

23. Ellenberg SS. Surrogate endpoints: the debate goes on. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001;10(6):493-6.

---

24. Johnson KR, Ringland C, Stokes BJ, Anthony DM, Freemantle N, Irs A, et al. Response rate or time to progression as predictors of survival in trials of metastatic colorectal cancer or non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006;7(9):741-6.

---

25. Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, Siu LL. Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25(29):4562-8.

---

26. Buyse M, Burzykowski T, Carroll K, Michiels S, Sargent DJ, Miller LL, et al. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5218-24.

---

27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen - Abschlussbericht; 2007.

---

28. Osoba D, Bezjak A, Brundage M, Pater J. Evaluating health-related quality of life in cancer clinical trials: the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group experience. *Value Health* 2007;10 Suppl 2:S138-45.

29. Drummond M, O'Brien B, Stoddard G, Torrance G. Methods for the economic evaluation of health care programmes. New York: Oxford University Press Inc.; 1997.  
.....
30. Antes G, Jöckel K-H, Kohlmann T, Raspe H, Wasem J. Kommentierende Synopse der Fachpositionen zur Kosten-Nutzenbewertung für Arzneimittel; 2007.  
.....
31. Gemeinsame Erklärung. Deutsche GesundheitsökonomInnen lehnen Methodenvorschlag des IQWiG zur Bewertung medizinischer Verfahren ab. In; o.O. o.J. (2008).  
.....
32. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford, New York: Oxford University Press; 2006.  
.....
33. Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, Claxton K, Golder S, Riemsma R, et al. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. Health Technol Assess 2004; 8(36):iii-iv, ix-xi, 1-158.  
.....
34. Hoffmann C, Schöffski O. Lebensqualität als Ergebnisparameter in gesundheitsökonomischen Studien. In: Schöffski O, von der Schulenburg JM, editors. Gesundheitsökonomische Evaluationen. Berlin: Springer; 2002.  
.....
35. Krauth C, Dintsios C-M, Brandes I, Wasem J. Die Perspektive der Gesetzlichen Krankenversicherung in der gesundheitsökonomischen Evaluation. Zeitschrift für die gesamte Versicherungswissenschaft 2005;2.  
.....
36. Eichler HG, Kong SX, Gerth WC, Mavros P, Jonsson B. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? Value Health 2004;7(5):518-28.  
.....
37. Raftery J. Review of NICE's recommendations, 1999-2005. Bmj 2006;332(7552):1266-8.  
.....
38. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. Int J Technol Assess Health Care 2007;23(1):36-42.



