

## Arzneimittelinnovationen im Spannungsfeld zwischen Versorgung und Budgetierung

Jedes Jahr im Frühherbst wird die deutsche interessierte Öffentlichkeit mit Hilfe des Arzneiverordnungs-Reports darüber informiert, wie sich die Arzneimittelausgaben des zurückliegenden Jahres fortentwickelt haben. Die Herausgeber des Arzneiverordnungs-Reports stellen die nüchternen Zahlen und Fakten dar, äußern sich zu den Einsparpotentialen, die wieder nicht erreicht wurden, der Vertreter der Politik findet sich bestätigt in der Auffassung, dass die Ärzte zu viel und zu teuer verordnen. Und der Vertreter der Ärzteschaft weist auf die Hochpreispolitik der Pharmaindustrie hin und die damit verbundenen teuren Arzneimittelinnovationen, die man den Versicherten nicht vorenthalten könne. Dieses sich alljährlich wiederholende Ritual hatte im Jahr 2003 mit dem Auftreten der Ministerin höchstpersönlich einen besonderen Höhepunkt. Sah sie sich doch durch die Vorlage des Arzneiverordnungs-Reports in ihrer Politik, die der Pharmaindustrie, den Apothekern und den Ärzten viele Belastungen zumutet, voll bestätigt.

Weniger öffentlich, aber im Prinzip vollkommen gleichartig in den Positionen verlaufen die Verhandlungen mit den Krankenkassen in den Kassenärztlichen Vereinigungen Jahr für Jahr ab, wenn es darum geht, prospektiv ein Arzneimittelbudget und eine Arzneimittelausgabenobergrenze oder ein, wie man es jetzt nennt, Arzneimittelausgabenvolumen, am Verhandlungstisch festzulegen. Maßgeblich für die unterjährige Budgetsteuerung und Bildung der arzt- und fachgruppenbezogenen Richtgrößen ist eine solche Vereinbarung der Ausgangspunkt für die individuelle Ausgabensteuerung durch Beratung und zeitnahe praxisbezogene Informationen. Zugleich sind diese Arzneimittelbudgetverhandlungen auch der Ort, wo Zielvereinbarungen getroffen werden, die dann festlegen, in welchen Sektoren des Arzneimittelmarktes weitere Einsparungen realisiert werden sollen (Generika, kontrovers diskutierete Arzneimittel, Reimporte, Analogpräparate). Die Kassenseite rechnet sich in diesen Verhandlungen durch unerreichbare virtuelle Einsparvolumina gesund. Die Ärzteseite macht das gleiche, nur mit umgekehrten Vorzeichen versehen. Schiedsamtsvorsitzende, die in diesem Amt nicht zu beneiden sind, bei denen die zumeist festgefahrenen Verhandlungen landen, tun sich hart. Schaut man sich die Schiedsamtsresultate aus unterschiedlichen KV-Bereichen in den letzten Jahren an, dann sind äußerst kontroverse Ergebnisse das gemein-

same Kennzeichen. Nicht, dass ich an eine Wahrheitsannäherung mit dem Würfel glaube, aber die Ergebnisse hatten deutlich etwas Zufallsähnliches an sich.

### Woran liegt das?

Die Arzneimittelausgaben steigen seit einigen Jahren in Deutschland, ganz egal, was der Gesetzgeber in Berlin beschließt und welche Aktivitäten zur Budgetsteuerung die Krankenkassen und die Kassenärzte an den Tag legen, durchschnittlich um 7 bis 8 %. Diese Steigerungsrate liegt weit über den sinkenden Einnahmen der GKV. Das Phänomen ist allerdings bei weitem kein deutsches Einzelschicksal. In allen vergleichbaren Industrienationen beobachten wir diese Steigerungsraten. Die meisten anderen Länder liegen noch höher als wir, angeführt von den USA, wo seit mehreren Jahren der Ausgabenanstieg Jahr für Jahr mit 12 bis 13 % zu Buche schlägt.

Die Vertreter der Krankenkassen in Deutschland und nahezu alle Gesundheitspolitiker sind jedoch der unerschütterlichen Überzeugung, dass wir keine beitragsatzrelevanten Ausgabenprobleme mit den Arzneimitteln hätten, wenn die Ärzte weniger und billiger verordnen würden. Dabei nimmt man einfach nicht zur Kenntnis, dass schon längst eine drastische zahlenmäßige Verordnungsreduktion eingesetzt hat, wie der AVR zweifelsfrei darstellt, und da, wo die Preisspielräume des generischen Marktes existieren, diese zu mehr als 75 % ausgenutzt werden. Nirgendwo auf der Welt gibt es einen so hohen Umstellungsgrad vom Original auf das Generikum. Schaut man sich den Markt der kontrovers und umstritten diskutierten Arzneimittel an, dann spielen diese Medikamente nur noch eine unbedeutende Rolle in den Gesamtausgaben. Sie werden übrigens ab 1. 1. 2004, da sie weitgehend rezeptfrei zu haben sind, vollends im Selbstmedikationsmarkt verschwinden.

Weil das alles so ist, fokussiert man seit einiger Zeit den Blick auf den Markt der Analogpräparate. Dort werden noch ein paar Milliarden Einsparvolumen vermutet und virtuell hochgerechnet.

Die Ärzteseite sieht in den Verhandlungen in diesem patentgeschützten Marktsegment zunächst einmal die Neuheiten, die Innovationen, die zur Lösung von Patientenproblemen zur Verfügung stehen, häufig sogar erstmalig.

Und der Streit beginnt. Es gibt nämlich keine verbindlich von allen akzeptierte Definition dessen, was man als Innovation bezeichnen könnte. Weder wird die Klassifikation nach Fricke und Klaus allgemein akzeptiert, noch hilft uns die VFA-Definition weiter. Aber selbst wenn man den Begriff der „new chemical entitis“ heranzieht und nur für diese den Innovationsbegriff verwenden möchte, bekommt man Probleme, weil eine neue chemische Erfindung sehr wohl innovativ sein kann, aber ob sie auch einen therapeutischen Nutzen für die Menschen hat, darf nachgefragt werden und muss sich erst in der Breitenanwendung bewähren.

In der Tat ist bei den Analogpräparaten eine Gemengelage entstanden, die sich im wesentlichen an vier beispielhaften Fallkonstellationen festmacht.

Die erste Fallkonstellation bezieht sich auf patentgeschützte Wirkstoffe mit der Wirkung bei einer maßgeblichen Hauptindikation.

Dies sind zum Beispiel die Triptane und Sartane. Sie weisen keine dramatischen Wirkungsunterschiede auf und befinden sich bereits im gegenseitigen, wenn auch vorsichtigen Preiswettbewerb, obwohl es noch keine generischen Konkurrenten gibt. Dies wird sich allerdings ab 2005 durch die Festbetragsbildung im patentgeschützten Bereich ändern. Bezogen auf die Migränebehandlung ist die Substanzgruppe der Triptane eine unstrittige Innovation. Aber welches von den sieben zugelassenen Triptanen einen so großen therapeutischen Zusatznutzen hat, dass man es zur Therapie in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung zwingend auch unter dem Aspekt der Wirtschaftlichkeit einsetzen müsste, ist derzeit keineswegs durch Studien gut belegt zu klassifizieren. Ganz pragmatisch entscheiden sich viele preisbewusste Vertragsärzte für den Triptan-Anbieter, der die niedrigsten Tagestherapiekosten aufweist, wobei allerdings die Unterschiede nicht rasant sind. Aber nicht alle Ärzte handeln so, weil einerseits die Patienten hier ein gehöriges Wörtchen mitreden, da sie, wenn sie einmal von einem bestimmten Präparat geholfen bekommen haben, besonders präparatetreu sind, und andererseits die behaupteten Vorteile des einen Triptans gegenüber dem anderen von den Herstellern als Verkaufsargument erfolgreich genutzt werden. Jeder lobt hier seine eigenen Kinder.

---

Nur eines sollte allen klar sein: Die Preisunterschiede dieser Analogpräparate untereinander sind nicht so groß, dass hier ein größeres Sparvolumen durch eine Nutzenbewertung im neuen Institut für die Qualität in der Medizin zu erzielen wäre.

Das interessantere Interventionsfeld im Analogpräparatemarkt ist zugleich auch die häufigere Fallkonstellation. Nämlich Wirkstoffe mit einem gleichen Wirkprinzip, bei denen schon ein oder mehrere Wirkstoffe patentfrei wurden (Protonenpumpeninhibitoren, CSE-Hemmer, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer, Cephalosporine, Fluorchinolone, Sulfonylharnstoffe etc.). Für die Kassen ist hier alles klar. Wird der erste Wirkstoff aus einer solchen Gruppe frei, ist die automatische Ausnutzung der generischen Preisspielräume die wirtschaftlichste Vorgehensweise. Zumindest aus Kassensicht. Schließlich haben alle einen gleichartigen Klasseffekt. Man unterstellt einfach gleiche Wirkungen zur Lösung des jeweiligen Patientenproblems, auch wenn die Studienlage noch lückenhaft ist und das Problem der äquivalenten Dosierung kontrovers diskutiert wird.

Interessanterweise – und das ist der Hauptgrund für die seit zwei bis drei Jahren anhaltende Analogpräparatediskussion – beurteilen viele Ärzte diese Fallkonstellation inhaltlich anders, und zwar von Wirkstoffgruppe zu Wirkstoffgruppe sehr unterschiedlich.

So sind zum Beispiel inzwischen die Originale der H<sub>2</sub>-Blocker in der Apotheke Exoten geworden, das generische Ranitidin ein Renner. Seit Mai diesen Jahres bricht der Originalpräparatemarkt in der CSE-Hemmer-Gruppe zu Gunsten des generischen Simvastatin ein. Aber bei den Sulfonylharnstoffen und den Kalziumantagonisten der dritten Generation gibt es eine gegenläufige Entwicklung. Glimperid wird wertmäßig mehr verordnet als das deutlich preiswertere Glibenclamid, ohne dass die Beleglage für den Einsatz des sechsmal teureren Präparats einen so gewaltigen Zusatznutzen hätte. Sulfonylharnstoffe bleiben Sulfonylharnstoffe. Verminderte Hypoglykämierate und Einmalgabe scheinen bei den behandelnden Ärzten als Pro-Argument zu ziehen, auch wenn die wissenschaftliche Beleglage eher als schwach bezeichnet werden kann. Ähnlich sieht es mit dem Amlodipin versus Nitrendipin bei den Kalziumantagonisten aus. Die Pro-Argumente für den teureren Einsatz

des länger wirksamen und weniger Kopfweh induzierenden Amlodipins wirken neben anderen Argumenten stärker als die durch Studien gut belegte Hochdrucksenkung durch das 10 mal preiswertere Nitrendipin als Generikum.

Es wird sehr interessant werden, an was man im zukünftigen Qualitätsinstitut neben den pharmakologischen Eigenschaften und Wirkungen bei der Nutzenbewertung die Innovationsbeurteilung zusätzlich festmachen wird. Viele Verkaufsargumente in diesem stark konkurrierenden Markt zielen auf kleine Verbesserungen der menschlichen Lebensqualität. Einmalgabe statt Mehrfachgabe. Weniger, wenn auch ohnehin selten vorhandene Nebenwirkungen in der Wirkstoffgruppe, schnellerer Wirkungseintritt, zum Beispiel eine Verkürzung von einer Stunde auf 30 Minuten bei der Schmerzlinderung, Verminderung von wirkungstypischen Begleiterscheinungen bei gleicher Wirksamkeit (Flush, Sturzdiurese, Dyskinesien etc.). Die bisherige Diskussion zu diesem Thema wurde – siehe auch das DMP-Programm Diabetes II – vornehmlich von der Kassenseite her eher puristisch geführt. Und das Fehlen harter Endpunktstudien für einige neue, möglicherweise innovative orale Antidiabetika und Analoginsuline muss als glückliche Fügung für diesen puristischen Ansatz gesehen werden.

Die Kernfrage, ob bei einer neu zugelassenen innovativen Substanz zur Korrektur eines Surrogatparameters (zum Beispiel Hochdruck, Blutzucker, Serumcholesterin) als Beleg für einen maßgeblichen therapeutischen Nutzen, der den Einsatz in der GKV rechtfertigt, schon von Anbeginn einer Endpunktstudie vorliegen muss, wird noch lange kontrovers diskutiert werden. (Ganz abgesehen von der Unmöglichkeit bei manchen Fragestellungen wegen des Zeitfaktors).

Damit wären wir bei einer dritten Fallkonstellation: Neues Wirkprinzip als patentgeschützte Innovation zur Lösung von Problemen, die längst gelöst sind (zum Beispiel Glitazone oder Glinidine bei Diabetes oder NSAR in Form von Cox 2-Inhibitoren, oder neue Cholesterinresorptionshemmer, zum Beispiel Ezetimib). Dies sind streng genommen keine Analogpräparate, sondern sie haben einen analogen Wirkungseinsatz am Patienten zur Lösung von dessen Problemen. Auf diesem Feld

kann nur der mehr oder minder freie Markteinsatz und der Erkenntnisgewinn durch Studien über das Schicksal solcher Innovationen entscheiden. Ärzte im Spannungsfeld zwischen Individualbudget und innovativem Fortschritt suchen hier besonders häufig nach Hilfestellung, die nicht ausschließlich den Marketingabteilungen der Hersteller überlassen werden kann. Die Industrie wird sich daran gewöhnen, dass mehr und mehr neben der Zulassung auch der Nutzen kritisch hinterfragt wird.

Als viertes Beispiel auf diesem Feld der Analogpräparate gibt es eine weitere Variante, die bössartige Kritiker als Verwirrspiel betrachten. Ausbietung eines bekannten und bewährten Wirkstoffs am Ende der Patentlaufzeit durch eine galenische oder stereotaktische Variante (zum Beispiel Zok- oder Mups-Galenik, Esmeprazol, Des-Loratadin etc.). Man darf vermuten, dass diese Verzweiflungsversuche, die Patentlaufzeit zu verlängern, durch die neue Festbetragsregelung für patentgeschützte Präparate ein Ende haben wird.

Ohne Anspruch auf eine komplette Markttabbildung bleibt festzuhalten, was aus den dargestellten vier Fallkonstellationen hervorgeht: Ärzte in Klinik und Praxis stehen einem komplizierten Marktgeschehen gegenüber, das nicht leicht zu durchschauen ist. Echte Innovationen von bloßen Nachahmern zu unterscheiden und deren Stellenwert unter medizinischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkten richtig einzuordnen, ist weder einfach, noch ohne wissenschaftlich fundierte Hilfestellung möglich. Die bisherige Informationsdominanz der Industrie wird durch die neuen Aufgaben des Bundesausschusses Ärzte/Krankenkassen samt Qualitätsinstitut flankiert werden. Mit welchem Wirkungsgrad, bleibt abzuwarten. Aber dass eine Nutzenbewertung eines Medikaments durch eine unabhängige Institution Sinn macht, ist angesichts der Preiskomponente moderner Arzneimittel und des Preisauftriebs im Gesamtmarkt nicht abwegig. Dabei werden medizinisch, pharmakologische und gesundheitsökonomische Aspekte berücksichtigt werden müssen.

Allerdings zeigt ein Blick in die Geschichte der Marktentwicklung von Arzneimitteln, dass man gut daran tut, jede Form der Überregulierung und Überintervention zu vermeiden. Manch ein Me-too-Präparat hat sich nämlich

später als ein Präparat herausgestellt, welches in der Wirkstoffgruppe den eigentlichen Fortschritt für alle Patienten gebracht hat (zum Beispiel Cimetidin versus Ranitidin oder Ampicillin versus Amoxicillin). Und erst in der breiten Anwendung stellten sich die besonderen antiarrhythmischen Eigenschaften des Sotalols als einer aus der Gruppe von vielen Betablockern heraus. Man sollte auch nicht vergessen, dass es kluge und fachkundige Menschen waren, die in der Food and Drug Administration vor ca. einem Vierteljahrhundert 13 Jahre lang verhindert haben, dass Glibenclamid zur Therapie amerikanischer Typ II-Diabetiker zugelassen wurde. Eine Therapie, auf die heutzutage niemand in den USA verzichten möchte.

Mit anderen Worten: Wir müssen bei solchen Nutzenbewertungen immer auch von einer gewissen Irrtumswahrscheinlichkeit der agierenden Personen ausgehen. Dass positive Nutzenbewertungen durch ein Institut Umsatzexplosionen provoziert, zeigt übrigens die aufmerksame Marktbeobachtung im NICE-Land Großbritannien.

Die gesetzliche Krankenversicherung kann sich in Zukunft weder die Abkoppelung ihrer Versicherten vom echten wissenschaftlich-pharmakologischen Fortschritt erlauben, noch kann sie in Zukunft teure innovative und pseudoinnovative Präparate mitfinanzieren, für die es bereits preiswertere Problemlösungen gibt. Dies insbesondere dann, wenn die Neuheiten keinen robusten therapeutischen Zusatznutzen für die Versicherten aufweisen.

### Schlussbemerkung

Unabhängig von diesem komplizierten, mühsamen und lang dauernden Bewertungsprozess, der nie den Gesamtmarkt, sondern immer nur einzelne Marktsegmente punktuell abbilden kann, brauchen die Kassen, die KVen und die Politik eine fachliche Zuarbeit in der Frage der Innovationskomponente als greifbare Größe bei der Festlegung von Arzneimittelerobergrenzen. Oder vereinfacht ausgedrückt: Wir müssen das Würfeln am Verhandlungs- und Schiedsamtsstisch durch ein objektives Verfahren ersetzen.

Dr. med. Jürgen Bausch  
Ehrevorsitzender der  
Kassenärztlichen Vereinigung Hessen  
Postfach 15 02 04  
60062 Frankfurt/Main