

Ralph Tunder *Hrsg.*

Market Access Management für Pharma- und Medizinprodukte

Instrumente, Verfahren und Erfolgsfaktoren



Springer Gabler

Market Access Management für Pharma- und Medizinprodukte

Ralph Tunder
Hrsg.

Market Access Management für Pharma- und Medizinprodukte

Instrumente, Verfahren und
Erfolgsfaktoren

Hrsg.
Ralph Tunder
Health Care Management Institute
EBS Business School Health Care Management Institute
Oestrich-Winkel, Deutschland

ISBN 978-3-658-26144-3 ISBN 978-3-658-26145-0 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-658-26145-0>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer Gabler

© Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag, noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Springer Gabler ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH und ist ein Teil von Springer Nature.

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Abraham-Lincoln-Str. 46, 65189 Wiesbaden, Germany

Vorwort

Der Marktzugang (Market Access) von Arzneimitteln und Medizinprodukten wird durch das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) seit dem 1. Januar 2011 geregelt. Nach anfänglichen Anpassungs-, Lern- und Gewöhnungseffekten scheint es so, dass sich die Hersteller mit den gesetzlichen Anforderungen und Vorgaben arrangiert haben. Kern des Gesetzes ist es, dass Hersteller für ein neues Arzneimittel einen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung nachweisen müssen. Dieser Nachweis ist dann Ausgangspunkt für die Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband. Bis Oktober 2019 wurden seit Einführung des AMNOG 421 Nutzenbewertungsverfahren durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) abgeschlossen. Die Erfolgsquote für den Nachweis eines Zusatznutzens in wenigstens einem Teilanwendungsgebiet liegt bei fast 60 Prozent. Gründe dafür, dass der Nachweis nicht erbracht werden konnte, liegen häufig an den von den Herstellern eingebrachten Daten und Studien, die den Ansprüchen des G-BA nicht umfänglich gerecht wurden (z. B. indem eine abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen wurde oder bestimmte Detailfragen nicht zur Gänze durch die Studie beantwortet werden konnten). Nur in rund 15 Prozent der Fälle hat der G-BA keine Überlegenheit des neuen Arzneimittels gegenüber der Vergleichstherapie festgestellt.

Sicherlich kann man diese Zahlen aus verschiedenen Perspektiven recht unterschiedlich bewerten. Unzweifelhaft sticht jedoch heraus, dass „handwerkliche Sorgfalt“ bei der Erstellung des Nutzendossiers im Speziellen und bei der Planung und Durchführung des gesamten Market Access-Prozesses im Allgemeinen einen entscheidenden Erfolgsfaktor darstellt – natürlich neben oder (genau genommen) nachrangig zur medizinisch-therapeutischen Qualität. Market Access macht man nicht eben so nebenbei. Die Akribie der klinischen Forschung endet nicht nach derselbigen. Akribisch sollte auch der Market Access vorbereitet, geplant, durchgeführt und gemanagt werden.

Darüber hinaus wäre der Blick ein zu kurzer, wenn Market Access nur auf die Zulassung und Erstattung beschränkt wird. Der Blickwinkel des Market Access Management ist ein viel größerer. Er fängt schon bei der Suche nach der Therapielücke an, geht über den

Launch und endet beim Patentauslauf. Market Access Management erstreckt sich somit über den gesamten Wertschöpfungsprozess. Der Market Access Manager nimmt dabei die Rolle eines Traffic-Managers ein, der diesen Prozess nicht nur begleitet, sondern ihn hinsichtlich der Nutznachweispflicht durchtastet.

Der Aufbau des Buches orientiert sich an dem Managementprozess des Market Access, wengleich die erste Phase im Rahmen des Pre-Launch, das sogenannte „Market Finding“, als eigenständiges Kapitel ausgeklammert wurde. Die weiteren Phasen des Market Access Management – „Market Initiation“, „Market Entry“ und „Market Development“ – stellen die Teile II bis IV des Buches dar. Umschlossen werden diese Teile durch die Perspektive (Teil I) und Spezifikationen (Teil V) des Market Access Management. Jeder einzelne Teil des Buches setzt besondere Schwerpunkte und greift spezifische Themen auf. Die Abfolge der einzelnen Themen beansprucht nicht, den chronologischen Verlauf des Market Access-Prozesses exakt abbilden zu wollen. Eine inhaltliche und formale Trennschärfe der einzelnen Kapitel wäre auch nur künstlich herbeizuführen. Viele Themen bedingen sich gegenseitig.

Das vorliegende Buch ist für den Market Access Manager oder die Managerin geschrieben und auch für jene, die sich beizeiten in diesem Aufgabenfeld beruflich profilieren wollen. Es dient dazu, sowohl einen Überblick zu geben und einen konzeptionellen Rahmen zu schaffen, als auch hinsichtlich einzelner Detailfragen Impulse und Anregungen zu liefern. Das Buch soll dem Leser oder der Leserin nicht nur die Grundlagen, sondern auch die Vielfältigkeit und die Anforderungen des Market Access Management aufzeigen. Selbstverständlich verbinden wir das nicht mit dem Anspruch, sämtliche Fragen und Problemstellungen umfassend beantworten zu wollen – ganz im Gegenteil. Das Buch soll Anstöße liefern, sich mit der ein oder anderen Thematik noch intensiver auseinandersetzen zu wollen und so im Dialog mit uns und anderen das lernende System Market Access weiterzuentwickeln. In diesem Sinne wendet sich das Buch auch an die Scientific Community, die sich mit Fragen der medizinischen Versorgung auseinandersetzt.

Der Adressatenkreis für das Buch spiegelt sich im Autorenkreis wider. Es ist geschrieben für und von Personen, die sich beruflich mit Market Access auseinandersetzen. Die Autoren leben und lehren Market Access. So freue ich mich außerordentlich, aus dem Kreis der Deutschen Fachgesellschaft für Market Access e. V. (DFGMA) und der Dozentenschaft des berufsbegleitenden Intensivstudiums Market Access Management an der EBS Business School (Oestrich-Winkel und Wiesbaden) sowie weitere Wegbegleiter aus der Wissenschaft als Mitautoren gewonnen zu haben. Jeder einzelne hat seine besondere Expertise, seine spezifischen Erfahrungen und sein Wissen ein- und mit einem Schuss Sendungsbewusstsein zu Papier gebracht. Dafür möchte ich allen Mitautoren herzlichen danken!

Danken möchte ich an dieser Stelle auch dem Springer Gabler Verlag und hier insbesondere Frau Margit Schlomski für ihre Geduld und Mühen. Ferner danke ich meiner wissenschaftlichen Mitarbeiterin am Health Care Management Institute (HCMI) der EBS

Business School, Frau Vivienne Dierkes, für den letzten Feinschliff des Buches. Ein ganz besonderes Dankeschön geht an meinen ehemaligen wissenschaftlichen Mitarbeiter, Herrn Jan Ober, der mir am HCMI und bei der DFGMA großartige Dienste geleistet hat. Sein Verdienst rund um das Buch sowohl bei der redaktionellen Betreuung als auch bei der inhaltlichen Verdichtung ist außerordentlich. Es war mir eine große Freude, mit ihm in den letzten Jahren zusammen gearbeitet zu haben.

Schloss Reichartshausen,
Oestrich-Winkel

Ralph Tunder

Inhaltsverzeichnis

Teil I Perspektiven

- 1 Market Access Management – Konzeption und Prozess** 3
Ralph Tunder
- 2 Moral, Markt und Medikament** 37
Friedrich Heubel
- 3 AMNOG: Aktuelle gesundheitsökonomische Aspekte** 55
Volker Ulrich und Matthias J. Kaiser
- 4 Grundlagen des pharmazeutischen und medizintechnischen Rechts** 67
Alexander P. F. Ehlers und Marion Bickmann
- 5 Patientenorientierung im Gesundheitswesen** 89
Matthias J. Kaiser, Katja Gehrke, Karin Agor und Michaela Knapp
- 6 Value-based Health Care – Impulse und Implikationen für den deutschen Arzneimittelmarkt** 103
Ralph Tunder und Jan Ober

Teil II Prozess – Market Initiation

- 7 Stakeholder im Gesundheitsmarkt** 127
Maren Freiberg
- 8 Politische Wahrnehmung und Patientenbeteiligung als relevante Faktoren für die pharmazeutische Industrie** 141
Rüdiger Rein
- 9 Beratungen der pharmazeutischen Unternehmen im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V** 157
Charalabos-Markos Dintsios und Sara Schlenkrich

10	Health Technology Assessment und seine Relevanz für Market Access.	177
	Charalabos-Markos Dintsios und Johannes Koch	
11	Zulassung und Zusatznutzenbewertung von Arzneimitteln – Konflikte und potenzielle Lösungsansätze.	201
	Wiebke A. Löbker und Karl Broich	
Teil III Prozess – Market Entry		
12	Die Value Story als strategisches Instrument.	219
	Matthias P. Schönermark	
13	Erstellung des Nutzendossiers.	239
	Marc Esser, Bastian Thaa und Juliane Schreier	
14	Market-Access-Strategien in Deutschland.	261
	Marco Penske	
15	Markteintritt unter den Bedingungen der Frühen Nutzenbewertung.	281
	Veit Anton, Willi Schnorpfel und Katrin Thiele	
16	Preisbildung und Erstattung im Pharmamarkt.	303
	Stephan Schurz und Maximilian Rödder	
17	Stellungnahmeverfahren und Anhörung im G-BA.	317
	Olaf Pirk	
18	Preisverhandlungen in der GKV.	339
	Willi Schnorpfel und Wolfgang Gassner	
19	Medizinische Register im Market Access-Prozess.	361
	Maike Bestehorn und Kurt Bestehorn	
20	Schnittstelle Market Access und Vertrieb.	377
	Klaus-Peter Emig	
Teil IV Prozess – Market Development		
21	AMNOG – Schnittstelle Market Access und Marketing.	393
	Wolfgang Garbaciok	
22	Key Account Management.	403
	Angelika R. Kunz-Braun	
23	Krankenkassen-Management.	415
	Tim Steimle und Goentje-Gesine Schoch	
24	Patient Journey.	433
	Christa Wolf und Angelika Kunz-Braun	

25	Festbeträge am Ende des Produktlebenszyklus	449
	Christof Ecker	
Teil V Spezifikationen		
26	Market Access von Medizinprodukten	459
	Olaf Winkler	
27	Market Access – jenseits von Arzneimitteln und Medizinprodukten – im ambulanten und stationären Sektor	481
	Klaus-Jürgen Preuß	
28	Market Access von Biosimilars	505
	Christian Bach, Jörg Herbst und Iris Kruiskamp-Kuls	

Teil I

Perspektiven



Market Access Management – Konzeption und Prozess

1

Ralph Tunder

Inhaltsverzeichnis

1.1	Definition, Ziele und Funktionen des Market Access Management	4
1.2	Ökonomische Dimension des Zusatznutzens	7
1.2.1	Ökonomie und Therapie	7
1.2.2	Kosten und Nutzen	8
1.2.3	Ausgewählte Verfahren zur ökonomischen Bewertung einer Therapie	9
1.2.3.1	Kosten-Nutzwert-Analyse	10
1.2.3.2	Kosten-Wirksamkeits-Analyse	11
1.3	Managementphasen des Market Access	12
1.3.1	Market-Finding	12
1.3.1.1	Suche nach der Therapielücke	12
1.3.1.2	Forschung und Studien	14
1.3.2	Market-Initiation	16
1.3.2.1	Zulassung	16
1.3.2.2	Stakeholder Management	19
1.3.3	Market-Entry	20
1.3.3.1	Erstattung (AMNOG)	20
1.3.3.2	Vertrieb	26
1.3.4	Market-Development	28
1.3.4.1	Confirmation Management	28
1.3.4.2	Patentauslauf	31
1.4	Schlussbetrachtung	32
	Literatur	33

R. Tunder (✉)

Health Care Management Institute, EBS Business School Health Care Management Institute,
Oestrich-Winkel, Deutschland

E-Mail: Ralph.Tunder@ebs.edu

Zusammenfassung

Management in funktionaler Hinsicht wird als eine Tätigkeit zur Führung und Verwaltung von Organisationen und zur Steuerung von Vorgängen und Prozessen verstanden. Solche Vorgänge und Prozesse sind beeinflussbar und durch einen Anfangs- und (gewünschten) Endzustand charakterisierbar. Der Market Access von Arzneimitteln und Medizinprodukten stellt einen zu charakterisierenden Prozess dar, der einen Anfangs- und Endzustand hat. Er besteht aus einem Kernprozess, der Zulassung und Erstattung, sowie aus einem vor- und nachgelagerten Prozess, der Forschung und Entwicklung einerseits und der Marktbearbeitung andererseits. Der Gesamtprozess ist durch das Market Access Management beeinflussbar. Alles dreht sich dabei um die zweigeteilte Frage, ob und wie ein Zusatznutzen für eine neue Therapie gefunden (erforscht), gepflegt und verteidigt werden kann und ob und wie hierfür eine Erstattung erfolgt. Market Access Management ist somit von herausragender Bedeutung insbesondere für Hersteller pharmazeutischer und medizintechnischer Produkte. Es soll auf der einen Seite Impulse für die Forschung neuer Arzneimittel und Medizinprodukte geben, auf der anderen Seite die für den Markterfolg notwendigen Argumente liefern und parallel dazu den Zusatznutzen gegenüber Gremien, Prüfinstituten sowie den Kostenträgern wertbringend offenlegen. Market Access Management bildet das Scharnier zwischen der Wertschöpfungs- und Vermarktungskette eines pharmazeutischen oder Medizinprodukte-Herstellers.

1.1 Definition, Ziele und Funktionen des Market Access Management

Die wörtliche Übersetzung von Market Access lautet Marktzugang. Um den Zugang zum Markt zu erlangen, benötigen die pharmazeutischen Hersteller im Grunde genommen nur eine Zulassung für ihre Produkte. Die Zulassung von Arzneimitteln regelt der vierte Abschnitt des Arzneimittelgesetzes (AMG) mit den §§ 21 bis 37, wobei weitere Einzelheiten per Rechtsverordnung festgelegt werden können (§ 35 AMG). Eine erfolgreiche Zulassung bedeutet aber nicht, dass der Hersteller sogleich auch einen Preis für sein Arzneimittel oder Medizinprodukt aufrufen kann. Nach dem Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) muss der Hersteller vorab den Zusatznutzen belegen, den sein Produkt gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie hat. Dieser ist dann Ausgangspunkt für die Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband.

Folglich könnte das Aufgabenfeld des Market Access Management eng abgesteckt werden, wonach es sich auf die Zulassung und Erstattung von Arzneimitteln und Medizinprodukten beschränkt. Dieses in der Tat eng ausgelegte Verständnis von Market Access Management wird den tatsächlichen Anforderungen an den Marktzugang jedoch nur ansatzweise gerecht. Die jüngsten Entwicklungen insbesondere im Zuge der Nachweiserbringung des Zusatznutzens (Nutzendossier) zeigen, dass sich der Adressatenkreis und das Aufgabenfeld

des Market Access Management erweitert haben. Neben den Fragen zur Zulassung und Erstattung erstrecken sich die Funktionen des Market Access Management demnach auch auf (Abb. 1.1):

- die Antizipation der Auswirkungen, die von einem neuen Präparat oder Medizinprodukt auf dem Gesundheits- bzw. Arzneimittelmarkt ausgehen,
- die Evaluation der Effekte, die von einem dynamischen Gesundheitsmarkt und einem sich stetig verändernden rechtlichen Rahmen auf das neue bzw. am Markt bereits platzierte Arzneimittel ausgeübt werden,
- die Transformation der Auswirkungen und Effekte in dem gesamten Wertschöpfungsprozess, um so den Anforderungen an die Erstattung ganzheitlich gerecht zu werden, sowie
- die Formation des Zusatznutzens in die Kommunikation gegenüber den Stakeholdern, um somit die Erstattungsfähigkeit des Arzneimittels über den gesamten Produktlebenszyklus aufrechtzuerhalten.

Der Einflussbereich des Market Access Management umfasst somit die gesamte Wertschöpfungskette, beginnend mit der Forschung und Entwicklung neuer Medikamente und Medizinprodukte über deren Zulassung und Erstattung bis hin zur Betreuung oder Begleitung der Patienten im Umgang mit dem Medikament bzw. Medizinprodukt sowie am Ende mit der Frage des Patentauslaufs. Diese umfassendere, ganzheitliche Interpretation des Aufgabenfeldes von Market Access Management kann zweifelsohne als Reaktion auf die Entwicklungen seit dem Inkrafttreten des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes

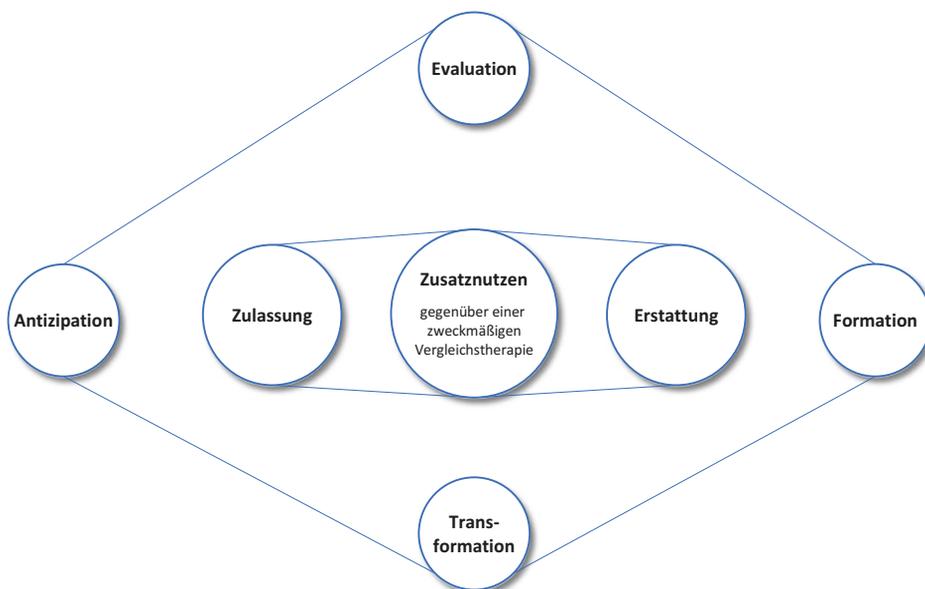


Abb. 1.1 Funktionen des Market Access Management. (Quelle: Eigene Darstellung)

(AMNOG) am 1. Januar 2011 gewertet werden. Zusätzlich zu den bisher etablierten drei Prüfkriterien im Zulassungsverfahren eines neuen Präparates – erstens der therapeutischen Wirksamkeitsprüfung, zweitens der toxischen Unbedenklichkeitsprüfung und schließlich drittens der pharmazeutischen Qualitätsprüfung – ist mit dem AMNOG ein viertes Prüfkriterium hinzugekommen in Form des Nachweises eines Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das vierte Prüfkriterium versperrt dem Hersteller, im Gegensatz zu den ersten drei Kriterien, nicht den Zugang zum Markt, jedoch reglementiert es die Preissetzung bzw. Erstattungsfähigkeit eines neuen Präparates und bestimmt somit maßgeblich den wirtschaftlichen Erfolg des pharmazeutischen Herstellers.

Die pharmazeutischen Hersteller haben in ihrer Aufbau- und Ablauforganisation auf die Anforderungen des AMNOG reagiert und entsprechende Abteilungen geschaffen, die für den AMNOG-Prozess verantwortlich sind, häufig ohne allerdings den sequenziellen Funktionsaufteilungen die erforderliche Durchlässigkeit zu geben. Neben Market Access agieren weitere Abteilungen wie etwa Regulatory, Health Economics und Outcomes Research, Pricing und Reimbursement oder Marketing und Vertrieb. Zudem wechseln innerhalb eines AMNOG-Prozesses unter Umständen die Zuständigkeiten zwischen jenen, die für die Dossiererstellung und -einreichung und gelegentlich auch für das Stellungnahmeverfahren verantwortlich sind, und jenen, die das Pricing und Reimbursement verantworten und entsprechende Verhandlungen über den Erstattungsbetrag mit dem GKV-Spitzenverband führen. Es liegt auf der Hand, dass eine solche abteilungsstarke und zuständigkeitsbeharrnde Zergliederung des Market Access Management Probleme mit sich bringt. Market Access Management sollte deswegen interdisziplinär und trans- oder cross-funktional verstanden werden, wo vorhandene Expertisen eng miteinander verzahnt werden (Schönermark et al. 2018, S. 22).

Folgt man dieser Forderung, hat das Market Access Management neben den Kernfunktionen Zulassung und Erstattung auch zahlreiche Unterstützungsfunktionen, die sich über die Prozessphasen der Wertschöpfungskette erstrecken. Sie beginnen im Pre-Launch bei der Erforschung neuer Wirkstoffe, wo das Market Access Management die Forschungsbemühungen auf die Findung eines möglichen Zusatznutzens ausrichtet (Market-Finding). Die Unterstützungsfunktionen setzen sich fort in der anschließenden Launch-Phase, in der das Market Access Management erstens den anstehenden Markteintritt anbahnt (Market-Initiative) und sich dabei um die Zulassung und Stakeholder kümmert sowie zweitens den Markteintritt real vornimmt (Market-Entry), wo insbesondere die Erstattung zu klären und der Vertrieb zu unterstützen ist. In der abschließenden Phase des Post-Launch begleitet das Market Access Management die Bemühungen zur Adhärenz der Patienten und liefert am Ende wichtige Impulse für die Patenauslaufstrategie (Market-Development).

Vor diesem Hintergrund werden Market Access (Tunder 2011, S. 3) und Market Access Management wie folgt definiert:

► **Market Access** ist Zulassung und Erstattung von neuen Arzneimitteln und Medizinprodukten sowie von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, wobei sich Fragen hierzu auf die gesamte Wertschöpfungskette erstrecken.

► **Market Access Management** verantwortet den Zugang und die Erstattung von neuen Arzneimitteln und Medizinprodukten sowie von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und unterstützt im Rahmen seiner Funktionsausübung den Entwicklungs- und Vermarktungsprozess eines Produktes oder einer Methode mit dem strategischen Ziel, einen Zusatznutzen für das neue Produkt oder für die Methode zu finden, zu verteidigen und zu pflegen. Kurzgefasst: Market Access Management ist das Management des Zusatznutzens.

1.2 Ökonomische Dimension des Zusatznutzens

1.2.1 Ökonomie und Therapie

Hersteller von Arzneimitteln und Medizinprodukten haben ein unternehmerisches Interesse, dass möglichst viele Patienten mit ihren Produkten versorgt werden und dass die Kostenträger dafür einen angemessenen Preis erstatten. Marktwirtschaftliche Instrumente zur Regulierung der unternehmerischen Interessen einerseits und denen der Patienten und Kostenträger andererseits greifen im Gesundheitswesen ins Leere, und das liegt nicht nur an den bekannten Informationsasymmetrien zwischen allen Akteuren im Gesundheitswesen. Insbesondere der Charakter des Gutes „Gesundheit“ setzt Marktprinzipien außer Kraft, denn das Bedürfnis nach Gesundheit ist unendlich, während die Ressourcen, dieses Bedürfnis zu befriedigen, begrenzt sind. Der medizinisch-technische Fortschritt löst einerseits gesundheitliche Probleme und befriedigt damit das Bedürfnis nach Gesundheit, andererseits fördert er durch eine verbesserte Diagnostik die Entdeckung von Krankheiten und schafft damit neue Bedürfnisse. Aufgrund der Ressourcenknappheit stellt der Gesetzgeber die medizinische Versorgung unter ein Wirtschaftlichkeitsgebot. Demnach hat die medizinische Versorgung nach § 12 SGB V unter anderem wirtschaftlich und damit ökonomisch zu sein. Der medizinische Gesundheitsbegriff deckt sich jedoch nicht zwingend mit dem ökonomischen Gesundheitskonzept, das sich als ein „... undifferenziertes, kaum messbares ‚Gesundheits-Kapitalstock‘-Konzept [darstellt], bei dem genetische Faktoren, Umweltfaktoren und Verhaltensfaktoren nicht explizit als Modellbasis verwendet werden“ (Tretter 2005, S. 570).

Die sogenannte Ökonomisierung der Medizin wird als Fluch und Einzug des neoliberalen Paradigmas in die Gesundheitsversorgung gesehen (Dohmen und Fiedler 2015). Ein werturteilsfreierer Umgang mit der Ökonomie eröffnet jedoch auch Perspektiven, denn ökonomisches Handeln zielt darauf ab, zwischen den unbegrenzten Bedürfnissen einerseits und den begrenzten Ressourcen andererseits zu „moderieren“. Diese moderierende Aufgabe der Ökonomie in der medizinischen Versorgung hat unzweifelhaft dann ihre Berechtigung, wenn sie sich am Patientenwohl ausrichtet. Daher ist eine Ökonomisierung per se nicht schlecht, „wenn der zu maximierende Patientennutzen beziehungsweise die Patientenpräferenzen auch gemessen werden können“ (Mühlbacher 2017, S. 1590). Allerdings ist das genau die Krux der Ökonomisierung: Wie lassen sich Nutzen und Präferenzen der Patienten objektiv messen?

Das ökonomische Nutzenkonzept stößt in der medizinischen Versorgung an seine Grenzen. Eine Nutzenmaximierung der Gesundheit ist nicht möglich. Nutzensteigerungen sind nur im Rahmen des ordinalen Vergleichs einer Güterabwägung aussagekräftig (Rational-Choice-Paradigmen). Diesem Umstand tragen die Bewertungsmaßstäbe für eine neue Therapie Rechnung, wenn entweder dem (Zusatz-)Nutzen die entsprechenden Kosten gegenübergestellt werden und/oder wenn der (Zusatz-)Nutzen einer neuen Therapie mit dem Nutzen einer etablierten Therapie verglichen wird. Aus Sicht der Kostenträger stellen sich bei dieser Güterabwägung unter anderem folgende Fragen (Schoonveld 2015):

1. Welche Lücke schließt die neue Therapie? („*unmet need*“)
2. Wie gut wirkt die neue Therapie? („*effectiveness*“)
3. Wie aussagekräftig sind die Studienergebnisse bezüglich der Effektivität und Sicherheit der neuen Therapie? („*evidence*“)
4. Was sind die ökonomischen Konsequenzen der neuen Therapie, und wie ist mit ihnen umzugehen? („*budget impact*“)
5. Wie groß ist das öffentliche Interesse an der neuen Therapie? („*public interest*“)

1.2.2 Kosten und Nutzen

Da die Marktmechanismen im Gesundheitswesen nur bedingt greifen, liegt aus ökonomischer Sicht der Schluss nahe, den absoluten und den relativen Wert medizinischer Interventionen mittels einer Kosten-Nutzen-Analyse zu bestimmen. Diese Kosteneffektivitätsanalysen laufen unter der Bezeichnung Health Technology Assessment (HTA), wobei unter dem Begriff der medizinischen Technologie alles subsumiert wird, was auf die Diagnose, Behandlung und Prävention von Erkrankungen abzielt und sowohl ein Arzneimittel als auch ein chirurgisches Verfahren oder ein Diagnostikum sein kann (Widrig 2015).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) koordiniert als oberstes Entscheidungsgremium sämtliche HTA-Prozesse und setzt in diesem Zusammenhang Prioritäten für die Auswertung, bestellt und bewertet Gutachten und formuliert Empfehlungen zur Aufnahme in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV). In Deutschland sind zwei separate Agenturen mit der Koordination der notwendigen Daten betraut, auf deren Grundlage die Entscheidungen des G-BA getroffen werden. Während die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA) für die Pflege eines HTA-Datenbanksystems verantwortlich ist, fungiert das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als führendes HTA-Organ für die Konzeption von Berichten für den G-BA. Ergänzend wirkt das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG), das mit der Entwicklung und Umsetzung von Maßnahmen zur Qualitätssicherung im Gesundheitswesen betraut ist.

Mit Inkrafttreten des GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetzes 2007 wurde die gesundheitsökonomische Evaluation im System der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland erstmalig (§ 35 b SGB V) vorgesehen, wonach eine vom IQWiG erstellte gesundheitsökonomische Evaluation für den GKV-Spitzenverband als Grundlage dient, um den Höchstbe-

trag für bestimmte Arzneimittel festzulegen. Mit dem AMNOG ist die Bedeutung gesundheitsökonomischer Evaluationen geschärft worden. Gemäß § 35b SGB V erfolgt eine gesundheitsökonomische Evaluation nur auf Antrag und nur unter den Voraussetzungen, dass a) im Rahmen der Preisverhandlungen zwischen Hersteller und GKV-Spitzenverband keine Einigung eintritt und der nach abgeschlossenem Schiedsverfahren festgesetzte Erstattungsbetrag nicht akzeptiert wird oder dass b) im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung durch den G-BA für den betreffenden Wirkstoff kein Zusatznutzen bzw. keine therapeutische Verbesserung festgestellt werden konnte und in diesem Zuge eine gesundheitsökonomische Evaluation durch das pharmazeutische Unternehmen in Auftrag gegeben wird.

Der Vergleich von Kosten und Nutzen einer Therapie erfolgt in Deutschland über die Analyse der Effizienzgrenze. Hierbei werden sämtliche Optionen in der Behandlung einer Indikation hinsichtlich des Verhältnisses von Gesamtnutzen zu den Gesamtkosten verglichen. Im Ergebnis werden Richtwerte für eine Modifikation der Effizienzgrenze aus den bereits etablierten Therapien abgeleitet (IQWiG 2009). Im Gegensatz zum Incremental-Cost-Effectiveness-Ratio-Ansatz (ICER-Ansatz), der vom britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) angewandt wird und dabei den Kostenunterschied zweier Behandlungsverfahren durch den Unterschied der Outcomes teilt, handelt es sich bei der Analyse der Effizienzgrenze um eine indikationsbezogene Kosten-Nutzen-Betrachtung der relevanten Therapien, die sich von der indikationsübergreifenden Schwellenwertbetrachtung abgrenzt, wie sie etwa bei der Methode „Quality Adjusted Life Years“ (QALYs) zugrundegelegt wird. Die Analyse der Effizienzgrenze entzieht somit einer eventuellen Debatte über die Rationierung von Gesundheitsleistungen den Boden.

An der Effizienzgrenze orientiert sich der GKV-Spitzenverband bei der Festlegung von Höchstbeträgen für Arzneimittel. Demnach können neue Arzneimittel nur in den Genuss von Höchstbeträgen kommen, wenn sie gegenüber anderen Therapien einen Zusatznutzen vorweisen. Arzneimittel ohne zweckmäßige Alternative nehmen nicht an der Bewertung teil. Ein zweistufiges Verfahren unterstützt die Sicherstellung dieser Voraussetzungen. In der ersten Stufe wird der Zusatznutzen des neuen Arzneimittels gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt. Danach erst erfolgt in der zweiten Stufe basierend auf den ermittelten Kosten eine entsprechende Kosten-Nutzen-Analyse. Die Ableitung und grafische Darstellung der Effizienzgrenzen erfolgen auf Basis des Verhältnisses zwischen Kosten und Nutzen. Anhand der grafischen Verbindung der Koordinaten der alternativen, effizienteren Therapien entsteht eine Grenzlinie, die eine übersichtliche Einordnung von Arzneimitteln hinsichtlich ihres Kosten-Nutzen-Verhältnisses erlaubt. Es wird unmittelbar deutlich, welche Medikamente aufgrund eines geringeren Nutzens ihren Preis nicht halten können oder aus der Versorgung genommen werden müssen (IQWiG 2009).

1.2.3 Ausgewählte Verfahren zur ökonomischen Bewertung einer Therapie

Als Grundlage der Ermittlung von Effizienzgrenzen dienen pharmakoökonomische Studien, die als vergleichende oder nicht-vergleichende Analyse angelegt sein können. Die nicht-vergleichenden Studien beschränken sich nur auf die Kosten, die im Rahmen einer

bestimmten medizinischen Maßnahme entstehen. Vergleichende Studien hingegen beziehen zusätzlich den Faktor Nutzen der jeweiligen Maßnahme mit ein und bieten somit den notwendigen Mehrwert für Allokationsentscheidungen im Gesundheitswesen.

1.2.3.1 Kosten-Nutzwert-Analyse

Die Kosten-Nutzwert-Analyse ist eine erfolgsorientierte Bewertung einer medizinischen Behandlungsmethode aus Patientensicht. Um Auswirkungen auf die Lebensqualität und -erwartung des Patienten zu berücksichtigen und die Normierung der Behandlungsergebnisse zu ermöglichen, werden aus unterschiedlich dimensionierten Ergebnisgrößen Nutzwerte ermittelt. Diese Nutzwerte können anschließend den entsprechenden Kosten gegenübergestellt werden. Somit werden indikationsübergreifende Vergleiche innerhalb des Gesundheitswesens möglich. Im Rahmen der Ermittlung entsprechender Nutzwerte findet das QALY-Konzept wiederholte Anwendung. Ein qualitätskorrigiertes Lebensjahr (englisch „*quality-adjusted life year*“ oder QALY) ist eine Kennzahl für die Bewertung eines Lebensjahres in Relation zur Gesundheit. Ein QALY von 1 bedeutet, dass ein Mensch ein Lebensjahr völlig gesund führt, wohingegen ein QALY von 0 genau das Gegenteil ausdrückt. In diesem Lebensjahr droht der Mensch zu versterben. Zur Ermittlung dieser Kennzahl werden die Aspekte Lebensquantität und -qualität multiplikativ verknüpft.

Im ersten Schritt werden anhand einer Skala von 0 bis 1 (Tod bis vollständige Gesundheit) Nutzwerte in Abhängigkeit der zugrunde liegende Erhebungsmethode ermittelt, welche die Höhe des Nutzenzugewinns der betroffenen Personen durch die Inanspruchnahme einer Intervention darlegen. Anschließend erfolgt die Multiplikation dieses Nutzwertes mit der Dauer (in Lebensjahren) des entsprechenden Zustandes (Drummond et al. 2005). Durch Multiplikation des Nutzwertes mit der Dauer (in Lebensjahren), die der entsprechende Zustand anhält, ergibt sich eine Größe, die schließlich den Vergleich unterschiedlicher Maßnahmen ermöglicht. Ist die Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum bzw. die restliche Lebenserwartung bestimmt worden, lässt sich ein inkrementelles Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis bestimmen. Im Gesundheitssystem Großbritanniens werden therapeutische Maßnahmen anhand dieses Parameters direkt miteinander verglichen. Der Schwellenwert („Effizienzkriterium“) liegt dort in der Regel zwischen 20.000 und 30.000 englische Pfund pro QALY, wenngleich in Ausnahmefällen auch Maßnahmen bewilligt werden, deren Kosten je QALY deutlich über dem Schwellenwert liegen. Im deutschen Gesundheitswesen wird eine Kosten-Nutzen-Bewertung jedoch weiterhin indikationsabhängig vorgenommen, was den QALY-Ansatz in der Praxis hierzulande ausschließt (IQWiG 2009).

Für eine Anwendung des QALY-Konzeptes zur Ermittlung eines Nutzenparameters spricht unbestritten der indikationsübergreifende Charakter eines QALY, denn er ermöglicht es, die Wirksamkeit von Therapien miteinander zu vergleichen, die an unterschiedliche Patientengruppen gerichtet sind. Dem stehen jedoch auch berechtigte Zweifel gegenüber. Hat zum Beispiel ein gewonnenes QALY für einen jungen Menschen den gleichen Wert wie für einen hochbetagten Menschen? Drückt ein Lebensqualitätsgewinn von 0,1 in zehn Jahren (= 1 QALY) das Gleiche aus wie ein Jahr mit vollkommener Gesundheit?

Darüber hinaus sind die Intervalle der Skala kritisch zu reflektieren. Während eine Verbesserung der empfundenen Lebensqualität von 0,1 auf 0,2 relativ gesehen einen beträchtlichen Anstieg von 100 Prozent darstellt, hat eine absolute Verbesserung um ein Zehntel am oberen Ende der Skala eine bescheidenere arithmetische Wirkung. Hier bedeutet ein Anstieg von 0,9 auf 1,0 (vollständige Gesundheit) eine gesundheitliche Verbesserung um 11 Prozent. Hinzu kommt, dass die Kosten-Nutzenwert-Analyse als entscheidungstheoretisches Modell lediglich Angaben auf der Intervallskala von 0 bis 1 zulässt, obgleich praktisch auch individuelle Gesundheitszustände denkbar wären, die einen Wert unter null begründen würden. In diesem besonderen Fall würde ein Patient seine Lebensqualität infolge einer schweren Krankheit schlechter einschätzen als die Aussicht auf den unmittelbaren Tod (Schöffski und Greiner 2007).

1.2.3.2 Kosten-Wirksamkeits-Analyse

Im Rahmen von Kosten-Wirksamkeits-Analysen werden Kosten von Leistungen hinsichtlich einer eindimensionalen Wirkungsgröße, beispielsweise gewonnener Lebensjahre ermittelt. Der Nutzen wird in diesem Zusammenhang indikationsabhängig bestimmt. Dies kann beispielsweise anhand von Surrogatparametern oder patientenrelevanten Endpunkten erfolgen (Büscher und Gerber 2010). Der ökonomische Vergleich von Interventionen kann im Rahmen der Kosten-Wirksamkeits-Analyse sowohl in Form der Berechnung des Kosten-Effektivitäts-Quotienten als auch anhand des inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses erfolgen (Mangold 2011).

Der Kosten-Effektivitäts-Quotient gibt interventionsabhängig an, wie hoch die Kosten pro Einheit klinisch-therapeutischen Nutzens pro Patient sind. Klinisch-therapeutischer Nutzen bezeichnet in diesem Zusammenhang die Differenz zwischen der gesundheitlichen Veränderung mit bzw. ohne Intervention. Zur Berechnung des Kosten-Effektivitäts-Quotienten wird das Verhältnis aus den Kosten der Intervention zu ihrer Wirksamkeit gebildet. Grundsätzlich gilt, dass ein kleiner Kosten-Effektivitäts-Quotient ökonomisch vorteilhafter ist. Da die Berechnung des Quotienten jedoch pro Intervention erfolgt und somit ein interventionsübergreifender Vergleich der Nutzenverbesserung beim Patienten nicht direkt ersichtlich ist, ergibt sich eine nur begrenzte Aussagekraft (Mangold 2011).

Die Kosten-Wirksamkeits-Analyse stellt das vergleichsweise einfachste und in Deutschland gängigste Modell der Kosten-Nutzen-Analyse dar. Sie bildet das inkrementelle Kosten-Nutzen-Verhältnis zweier Behandlungsalternativen ab, deren Nutzen in klinischen Einheiten gemessen wird. Unter Kosten werden neben den Behandlungskosten auch die Ressourcenverbräuche oder Kosten von Komplikationen, wie Nebenwirkungen und Rückfall, subsumiert (Drummond et al. 2005). Der Nutzen einer Maßnahme wird demgegenüber indikationsabhängig bestimmt, etwa anhand von Surrogatparametern (Reduzierung der Blutfettwerte um x Prozent) oder durch patientenrelevante Endpunkte (z. B. gewonnene Lebensjahre, verhinderte Ereignisse, gewonnene Lebensqualität). Der Vorteil der Kosten-Wirksamkeits-Analyse liegt darin, dass ein sensitives Effektivitätsmaß gewählt werden kann, welches die Entscheidung über die zu wählende Behandlungsalternative vereinfacht (Büscher und Gerber 2010).

1.3 Managementphasen des Market Access

Das Management des Market Access beginnt nicht erst mit der Zulassung. In Hinblick auf die Bedeutung der Nutzendokumentation und -argumentation ergeben sich schon in der Forschung und Entwicklung neuer Arzneimittel genügende Anknüpfungspunkte, um das Market Access Management mit einzubeziehen. Das Management des Market Access endet jedoch auch nicht mit der Erstattung, denn auch nach dem Markteintritt steht der (Zusatz-)Nutzen auf dem Prüfstand eines Reality Check. Grundsätzlich setzt sich Market Access Management aus einem Kernprozess sowie einem vor- und nachgelagerten Prozess zusammen. Im Kernprozess des Market Access Management dreht sich alles um die Frage der Zulassung und Erstattung unter Berücksichtigung der Stakeholder und mit Ausblick auf den Vertrieb des neuen Arzneimittels oder Medizinproduktes. Diesem Kernprozess vorgelagert, in der Pre-Launch-Phase, hat das Market Access Management auf die Wirtschaftlichkeit und Zukunftsfähigkeit der Forschungsbemühungen einzuwirken (Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie). Nach dem Launch ist es für das Market Access Management ebenso von Bedeutung, dass der Zusatznutzen sich in der breiten Anwendung im Real Life bestätigt, um nicht nachfolgend unter Rechtfertigungsdruck gegenüber Patienten, Ärzten und Kostenträgern zu kommen.

In der Gesamtschau und unter Zugrundelegung einer systematischen, funktionsbezogenen Kategorisierung setzt sich das Market Access Management aus vier eigenständige Prozessphasen zusammen, denen wiederum jeweils zwei Managementfunktionen bzw. -aufgaben zugewiesen werden können (Abb. 1.2).

1.3.1 Market-Finding

1.3.1.1 Suche nach der Therapielücke

Im Jahr 2018 hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, kurz EMA) für 84 Medikamente mit 42 neuen Wirkstoffen die Zulassung empfohlen (EMA 2018, S. 8). Bis es dazu kommt, ist es ein langer Weg. Laut Angabe des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller (vfa) vergehen im Schnitt 13 Jahre, bis ein neues Medikament auf den Markt kommt, und von 5000 bis 10.000 Substanzen, die in der präklinischen Forschung hergestellt und untersucht werden, kommen im Durchschnitt nur 9 in

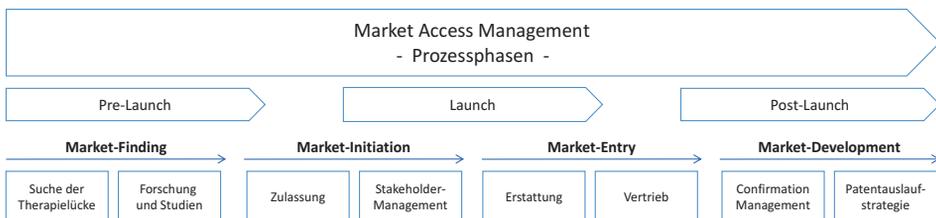


Abb. 1.2 Der Market Access Management Prozess. (Quelle: Eigene Darstellung)

ersten Studien mit Menschen zur Erprobung, und nur eine einzige schafft es am Ende zur Marktzulassung (Abb. 1.3).

Neben den idealistischen Motiven der Heilung, Linderung oder wissenschaftlichen Neugier gibt es einen weiteren, ökonomischen Beweggrund zur Initiierung eines Arzneimittelprojektes. Dieser Impuls entsteht aus dem positiven Abgleich der Identifikation eines dringenden Bedarfes für die Zulassung neuer Medikamente einerseits und der Antizipation einer adäquaten Zahlungsbereitschaft für die Befriedigung des Bedarfes andererseits. Ein Arzneimittelprojekt wird somit von der Frage geleitet, bei welchen Krankheiten ein dringender Bedarf für die Zulassung neuer Medikamente besteht, und ob die Kostenträger oder die Gesellschaft dazu bereit sind, für diese Medikamente auch zu zahlen.

Zur Beantwortung dieser zweigeteilten Frage kommen auf das Market Access Management zwei funktionspezifische Aufgaben zu. Erstens sind Bedarf und Zahlungsbereitschaft aus epidemiologischen Studien und gesundheitspolitischen Diskussionen mittel- bis langfristig abzuschätzen und daraus die folgerichtigen Schlüsse für das Unternehmen zu ziehen. Hierbei gilt es, die exogenen Faktoren mit den internen Ressourcen zu spiegeln, um über diesen Abgleich Prioritäten bei der Erforschung neuer Medikamente zu setzen. Zu den exogenen Faktoren gehören neben dem Bedarf insbesondere die medizintechnologischen Entwicklungen, die gesellschaftspolitischen Strömungen, die rechtlichen Rahmenbedingungen und die gesundheitsökonomischen Voraussetzungen. Über die Kapitalausstattung, das medizinische und technologische Know-how, die Infrastruktur sowie über die Softskills der Mitarbeiter und des Unternehmens definieren sich die internen Ressourcen.

Zweitens hat das Market Access Management eine Potenzialanalyse vorzunehmen, ob das Unternehmen in der Lage ist, mit dem neuen, noch zu entwickelnden Medikament

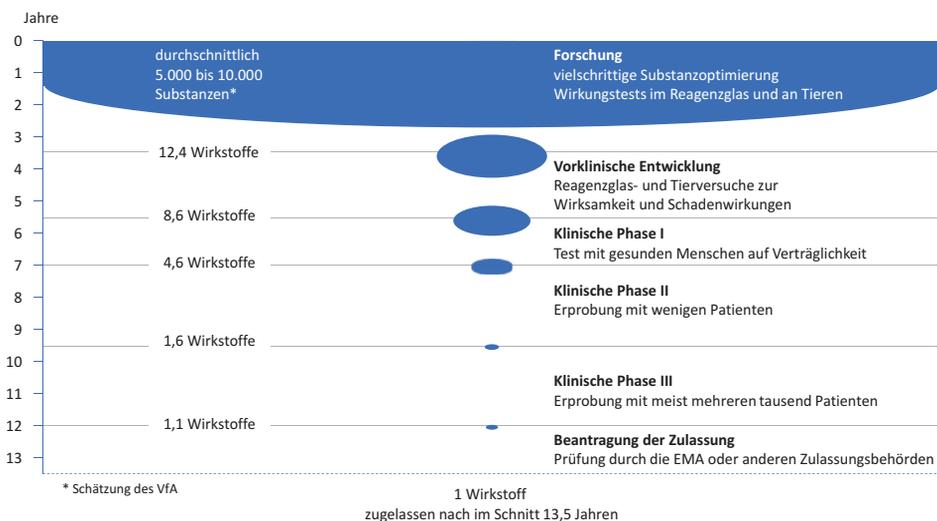


Abb. 1.3 Ein langer Weg bis zur Zulassung. (Quelle: Basierend auf Angaben des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller (vfa) und in Anlehnung an Paul et al. (2010))

einen therapeutischen Nutzen zu erzielen, der dem bereits vorhandenen oder einem möglicherweise zum Zeitpunkt der Markteinführung existierenden Konkurrenzprodukt überlegen ist. Zwei Anforderungen hat das neue Medikament im Rahmen dieses wettbewerbsorientierten Forecasting zu erfüllen:

- a. Zum einen gilt es, abzuschätzen, ob das neue Medikament einen effektiven therapeutischen Nutzen haben kann, der für die relevanten Akteure (hier insbesondere Patienten, Ärzte, Kostenträger) erkennbar und bedeutsam sein wird. Diese Fragestellung antizipiert die gesetzlich vorgeschriebene Prüfung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ebenso wie den gesetzlich vorgeschriebenen Nachweis eines Zusatznutzens.
- b. Zum anderen sind Überlegungen anzustellen, ob das neue, mit dem effektiven therapeutischen Nutzen ausgestattete Medikament auch in der Lage ist, dem Hersteller wirtschaftlich von Nutzen zu sein, indem ein möglicher Patentschutz die Innovation vor Nachahmern schützt und ein adäquater Erstattungspreis von den Kostenträgern eingefordert werden kann. Während also unter a) nach der Effektivität des neuen Medikamentes gefragt wird, steht an dieser Stelle die Effizienz des zu erforschenden Arzneimittels aus Sicht des Unternehmens an.

Diese beiden Anforderungen stehen im Gleichklang zu den Wettbewerbsvorteilen eines Unternehmens. Ebenso wie die obigen Anforderungen ist ein Wettbewerbsvorteil ein abstraktes Konstrukt, welches primär auf den Gedanken von Gordon (1959), Reeves (1960), Simon (1988), Porter (1990, 2014) und Grant (2015) basiert und seit jeher als Leitmaxime von Unternehmen zur Sicherung einer langanhaltenden Wettbewerbsfähigkeit angesehen wird. Dieser Einordnung folgend ist dann auch die strategische Bedeutung des Market Access Management zu sehen. In der Ausführung seiner Prozessfunktion bildet es das Scharnier zwischen der medizinischen Forschung einerseits und der marktlichen Verwertung eines Medikamentes andererseits. Die Differenzierung des Wettbewerbsvorteils in eine Effektivitäts- und Effizienzdimension geht maßgeblich auf Backhaus und Schneider (2009) zurück, die dann auch von einem komparativen Konkurrenzvorteil (KKV) sprechen. Dieser KKV verknüpft die Perspektive des Unternehmens, mit dem Vorteil wirtschaftlichen Erfolg haben zu wollen (Effizienz), mit der Perspektive der Patienten, Ärzte und Kostenträger, die den Vorteil nach dem therapeutischen Erfolg messen (Effektivität).

1.3.1.2 Forschung und Studien

Vor der Zulassung eines Arzneimittels haben die Hersteller die pharmazeutische Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zu erforschen sowie Daten zur Einschätzung von Nutzen und Risiko des Medikamenteneinsatzes zu sammeln. In der Grundlagenforschung und präklinischen Forschung wird zunächst *in vitro* an Zellkulturen, später *in vivo* an Tierversuchen beispielsweise Wirkmechanismus und Halbwertszeit des Wirkstoffes erforscht. Bei positivem Verlauf und unter Risikoabwägung folgen dann klinische Studien an Menschen. In der nicht gesetzlich vorgeschriebenen, aber in der Regel durchgeführten Phase 0 erhalten die Probanden subtherapeutische Dosen des Wirkstoffes,

um erste Daten zu Verträglichkeit und Pharmakodynamik zu gewinnen. In der Phase I, die vormals wegen der erstmaligen Verabreichung therapeutischer Mengen als „First in Man“ bezeichnet wurde, werden insbesondere die Verträglichkeit und Sicherheit des Wirkstoffes, aber auch die Pharmakokinetik sowie die Pharmakodynamik analysiert. An der Phase-I-Studie wirken typischerweise 60 bis 80 Probanden mit. In der anschließenden randomisierten und aktiv kontrollierten Phase II werden zunächst das Therapiekonzept überprüft („Proof of Concept“: Phase IIa) und die optimale Dosierung und Darreichungsform ermittelt („Dose Finding“: Phase IIb). Typischerweise wirken 100 bis 500 Patienten an einer Phase-II-Studie mit. In der anschließenden Phase III wird das Arzneimittel dann an einer bedeutend größeren Stichprobe vom Patienten getestet, um zu erforschen, ob das Medikament auch bei vielen unterschiedlichen Menschen wirksam und unbedenklich ist und ob Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten bestehen. Bei Phase-II- und Phase-III-Studien werden stets unterschiedlich behandelte Patientengruppen miteinander verglichen, indem die eine Gruppe das neue Medikament und die andere das bisherige Standardpräparat oder ein Placebo erhält.

Als sogenannter Goldstandard für das Forschungsdesign der Phasen II und III gilt die randomisierte kontrollierte Studie (englisch „*randomized controlled trial*“, kurz RCT). Bei diesem Studiendesign erfolgt die Zuordnung zu einer der beiden Behandlungsgruppen nach dem Zufallsprinzip (randomisiert), um zum einen auszuschließen, dass der Proband absichtlich einer Behandlungsgruppe zugewiesen wird, und um zum anderen eine gleichmäßige Verteilung von bekannten und nicht bekannten Einflussfaktoren auf alle Gruppen sicherzustellen. Sollten weder die Patienten noch die behandelnden Ärzte wissen, wer letztlich welcher Gruppe zugeteilt wurde, werden solche Studien als „doppelblind“ bezeichnet. Mit diesem Vorgehen soll vermieden werden, dass sich Hoffnungen oder Befürchtungen bezüglich der Medikation auf das Behandlungsergebnis auswirken. Weil darüber hinaus die Ergebnisse zwischen den Gruppen (Studiengruppe versus Kontrollgruppe) miteinander verglichen werden, wird von einer kontrollierten Studie gesprochen (Lange et al. 2017).

Die evidenzbasierte Medizin sieht in einer RCT die bestmögliche Grundlage zum empirischen Nachweis der Wirksamkeit medizinischer Behandlungen, allerdings erfordert sie ein aufwendiges Studiendesign mit einer relativ hohen Probandenzahl. In bestimmten Fällen, zum Beispiel, wenn die Anzahl der Probanden aufgrund der Seltenheit einer Erkrankung zu gering ausfällt oder wenn die Versorgung der Patienten mit dem neuen Arzneimittel dringend notwendig wird, kann eine Zulassung erteilt werden, auch wenn noch keine vollständig umfassende Datenlage zur Beurteilung der Wirksamkeit vorliegt oder die Evidenz nur sehr gering ausgeprägt ist. Diese Sonderfälle werden als bedingte Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen bezeichnet und nach § 35a Abs. 3b SGB V gesetzlich neu geregelt. Entsprechend dem relevanten Gesetzesentwurf für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) soll danach der G-BA vom Hersteller innerhalb einer angemessenen Frist die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen oder Auswertungen zum Zwecke der Nutzenbewertung einfordern können. Bei den begleitenden Datenerhebungen kann es sich um Anwendungsbeobachtungen,

Fall-Kontroll-Studien oder Registerstudien handeln. Unbeschadet der Vorteile der in Aussicht genommenen Regelung bewertet das IQWiG solche „Real World Data“ aus Routinedatenbeständen und medizinischen Registern für die Klärung von Ursache-Wirkungs-Zusammenhängen und somit für die Nutzenbewertung allerdings als ungeeignet (Windeler et al. 2017). Unbestreitbar sind Register und Daten von Beobachtungsstudien bei epidemiologischen Fragestellungen sowie bei der Beurteilung eines möglichen Bedarfs für die Zulassung eines neuen Medikamentes jedoch von Nutzen.

1.3.2 Market-Initiation

1.3.2.1 Zulassung

Laut Arzneimittelgesetz (AMG) dürfen Arzneimittel nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie durch die zuständige Bundesbehörde zugelassen sind oder wenn die Europäische Gemeinschaft oder die Europäische Union eine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt hat (§ 21 AMG). Eine positive Zulassungsentscheidung kann nur getroffen werden, wenn der in den klinischen Prüfungen ermittelte medizinisch relevante Nutzen (= die therapeutische Wirksamkeit) gegenüber den bisher bekannten und gegebenenfalls neuen, potenziellen Risiken (= Nebenwirkungen) überwiegt. Folglich wird durch die Erteilung der Zulassung auch bestätigt, dass keine grundsätzlichen Zweifel am therapeutischen Nutzen eines Arzneimittels bestehen (Beinlich et al. 2014).

Um die deutsche Zulassung zu erhalten, ist das „Nationale Zulassungsverfahren“ durchzuführen. Die zuständigen Zulassungsbehörden in Deutschland sind das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Während das BfArM ausschließlich für die Zulassung von Humanarzneimitteln zuständig ist, verantwortet das PEI die Zulassung für Impfstoffe, Antikörper und Immunglobuline (Sera), Allergene für Allergiediagnostik und -therapie, Arzneimittel für neuartige Therapien, Blutprodukte und Gewebe- und Stammzellzubereitungen.

Im Zulassungsverfahren wird ein Arzneimittel hinsichtlich seiner Wirksamkeit und Unbedenklichkeit geprüft, wobei der Nutzen die Risiken überwiegen soll. Nach § 22 AMG müssen der Nationalen Zulassungsbehörde unter anderem folgende Unterlagen vorgelegt werden:

- Ergebnisse der analytischen, pharmakologischen und toxikologischen Versuche und klinischer Prüfungen,

- Erklärungen, wie die Sicherheit des Arzneimittels nach Inverkehrbringen laufend und systematisch überwacht werden soll (Pharmakovigilanzsystem bzw. Phase-IV-Studien),

- Nachweis der pharmazeutischen Qualität und

- Angaben zu Wirkung, Anwendungsbereichen, Gegenanzeigen, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sowie zur Darreichungsform und Dosierung.

Darüber hinaus sind die Anforderungen der Leitlinien zu berücksichtigen, die sich aus den Notice to Applicants und den ICH-Guidelines ergeben. Die Zulassungsdokumentation ist in einem einheitlichen Format, dem sogenannten Common Technical Document (CTD)

zu erstellen. Dieses Format gilt einheitlich in der Europäischen Union, in Japan und den USA. Im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) sind Register mit Details zu den jeweils zugelassenen Arzneimitteln online zugänglich.

Soll das Arzneimittel in mehreren Ländern des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) zugelassen werden, sind die entsprechenden europäischen Zulassungsverfahren anzuwenden, wie das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (Mutual Recognition Procedure; MRP), das dezentrale Zulassungsverfahren (Decentralised Procedure; DCP) oder das zentrale Zulassungsverfahren (Centralised Procedure). Beim MRP und dem DCP werden nationale Zulassungen ausgestellt auf Basis der Anerkennung des Bewertungsberichtes eines Staats aus der Gruppe sämtlicher Staaten, die am Verfahren beteiligt sind (Referenzmitgliedstaat).

Für eine gleichzeitige Zulassung im gesamten europäischen Wirtschaftsraum (EWR) ist das „Zentrale Zulassungsverfahren“ erforderlich. Die Antragstellung hierzu ist bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) als zuständiger Behörde einzureichen. Die wissenschaftliche Prüfung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erfolgt durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use; kurz: CHMP). Der Ausschuss besteht aus Mitgliedern aller europäischen Zulassungsbehörden und spricht eine positive oder negative Zulassungsempfehlung aus. Auf Basis dieser Empfehlung erteilt dann die Europäische Kommission die konkrete Zulassung für den EWR. Diese Zentrale Zulassung ist in der Regel zunächst auf fünf Jahre begrenzt. Sie kann durch eine erneute Prüfung verlängert werden. Das Zentrale Verfahren ist bei einigen biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln, bei Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in den Indikationen HIV/Aids, Krebs, neurodegenerative Erkrankungen, Diabetes mellitus und bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs) verpflichtend anzuwenden. Darüber hinaus steht dieses Verfahren innovativen Arzneimitteln offen.

Die Arzneimittelzulassung stellt eine Nutzen-Risiko-Bewertung dar, die sich von der Zusatznutzenbewertung unterscheidet, welche das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Auftrag des G-BA durchführt. Der Unterschied zwischen den beiden Bewertungen liegt in der unterschiedlichen Auslegung des Begriffs „Nutzen“ (Beinlich et al. 2014).

Nutzen im Sinne der Arzneimittelzulassung

Im Rahmen der Zulassung definiert sich der Nutzen aus der Bewertung der positiven therapeutischen Wirkungen des Arzneimittels im Verhältnis zum Risiko. Das Risiko des Einsatzes umfasst sämtliche Gefahren im Zusammenhang mit der „Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels für die Gesundheit der Patienten oder die öffentliche Gesundheit“ (§ 4 Abs. 27 AMG). Die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil werden entweder mit einer etablierten Therapie (Komparator) oder mit einem Placebo verglichen. Als Komparator wird in der Regel die bestverfügbare Standardtherapie herangezogen. Die Anwendung des Komparators erfolgt gemäß den Angaben im deutschen Zulassungstext, gleichwohl akzeptieren die Zulassungsbehörden in der EU einen Komparator auch dann, wenn er mit entsprechender Dosierung in den Richtlinien der Fachgesellschaften mindes-

tens eines Mitgliedstaates aufgeführt wird. Somit können multinationale Studienergebnisse auch dann herangezogen werden, wenn sich Zulassungstexte und Darreichungen in den einzelnen Ländern geringfügig unterscheiden.

Nutzen im Sinne der Zusatznutzenbewertung

Nach § 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) liegt ein Zusatznutzen vor, wenn der Nutzen eines Arzneimittels quantitativ oder qualitativ höher eingestuft wird als der Nutzen, den eine zweckmäßige Vergleichstherapie erbringt. Von Bedeutung ist hierbei, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie enger ausgelegt wird als die Vergleichstherapie im Rahmen der Zulassung. Ein weiterer Unterschied besteht in der Akzeptanz von Endpunkten aus den klinischen Studien. Es ist keineswegs zwingend notwendig, dass die für die Zulassung gewählten Endpunkte auch für die Zusatznutzenbewertung vom IQWiG und dem G-BA akzeptiert werden. In diesem Zusammenhang haben Diskussionen in den vergangenen Jahren gezeigt, dass aus den unterschiedlichen Definitionen von Nutzen einerseits und Zusatznutzen andererseits auch unterschiedliche Sichtweisen zwischen dem G-BA, IQWiG und den beteiligten pharmazeutischen Unternehmen zutage treten, die sich insbesondere an folgenden Sachverhalten reiben (Ruof et al. 2014):

- Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie,
- Definition von relevanten Subgruppen,
- Akzeptanz der patientenrelevanten Endpunkte und
- Klassifikation und Einstufung von Nebenwirkungen.

Zur Perspektive neuer Medizinprodukte

Im Gegensatz zu Arzneimitteln sind Medizinprodukte vorwiegend physikalisch wirkende Gegenstände. Häufig ist ihr Nutzen direkt ersichtlich. Dennoch muss der Hersteller den Nachweis erbringen, dass das Medizinprodukt seine vorgesehene Zweckbestimmung erfüllt. Diese sogenannte Konformitätsbewertung ist Teil des Zulassungsverfahrens für Medizinprodukte. Neben der Leistungsfähigkeit wird hierbei auch die Sicherheit der Produkte bewertet. Gesetzliche Grundlage hierzu stellen das Medizinproduktegesetz (MPG) und die auf seiner Grundlage erlassenen Verordnungen dar, die die europäischen Richtlinien über aktive Implantate (90/385/EWG), über Medizinprodukte (93/42/EWG) und In-vitro-Diagnostika (98/79/EG) in nationales Recht umsetzen.

Welches Konformitätsbewertungsverfahren durchzuführen ist und in welchem Umfang dabei eine unabhängige Prüf- und Zertifizierungsstelle (eine sogenannte Benannte Stelle) zu beteiligen ist, hängt vom potenziellen Risiko der Medizinprodukte ab. Je nach Gefährdungspotenzial, Anwendungsart und -dauer werden nach den europäischen Richtlinien vier Klassen unterschieden:

- Klasse I (geringes Risiko bei der Anwendung),
- Klasse IIa (mittleres Risiko bei der Anwendung),
- Klasse IIb (erhöhtes Risiko bei der Anwendung) und
- Klasse III/Aktive Implantate (hohes Risiko bei der Anwendung).

Für die unterschiedlichen Klassen kommen unterschiedliche Verfahren zur Konformitätsbewertung zur Anwendung. Enthält ein Medizinprodukt auch arzneilich wirksame Bestandteile, ist im Rahmen der Konformitätsbewertung ein Konsultationsverfahren für den Arzneimittelbestandteil durchzuführen, bei dem durch die notifizierte Stelle das Medizinprodukt und durch die zuständige Behörde der arzneilich wirksame Bestandteil bewertet werden. Nach einer erfolgreichen Konformitätsbewertung ist die Anbringung der CE-Kennzeichnung auf jedem Medizinprodukt verpflichtend (mit Ausnahme der Sonderanfertigungen und der für die klinische Prüfung vorgesehenen Medizinprodukte).

In der Regel wird ein Hersteller für Medizinprodukte oder ein Arzneimittelhersteller die Zulassung erst beantragen, wenn auch Aussicht auf einen positiven Bescheid besteht. Allerdings gibt es neben den formalen Hürden auch noch weitere Stolpersteine, die den Weg zur Zulassung unerwartet erschweren können, wie etwa seltene Nebenwirkungen, eine unerwartet geringe Wirksamkeit oder die Zulassung eines Konkurrenzpräparates. Die frühzeitige Kontaktaufnahme zu und der partnerschaftliche Umgang mit den Zulassungsbehörden und weiteren Stakeholdern erhöhen die Chancen, adäquat auf mögliche „Störungen“ während des Zulassungsverfahrens einzuwirken.

1.3.2.2 Stakeholder Management

Im Zuge der Zulassung und der Erstattung zeigt sich, dass die Kenntnis über die Stakeholder und das Verstehen ihrer spezifischen Sichtweisen von großem Nutzen sind, um Market Access zum Erfolg zu führen. Unter dem Begriff „Stakeholder“ (englisch für Interessen- oder Anspruchsgruppen) werden Personen, Gruppen, Gremien, Institutionen subsumiert, die die Erreichung von Unternehmenszielen maßgeblich beeinflussen (Freeman 1984, S. 25). Darüber hinaus hat das AMNOG die Relevanz eines strategischen Stakeholder Management erhöht, bei dem die „identifizierten Stakeholder klassifiziert und in ein Ranking gebracht werden“ (Preuß 2011, S. 385).

Wie im Kap. 7 dieses Buches dargelegt wird, lassen sich die Stakeholder im deutschen Market Access nach ihrer geopolitischen Relevanz in nationale, regionale und lokale Kategorien unterteilen. Zu den nationalen Stakeholdern gehören etwa der G-BA, das IQWiG und der GKV-Spitzenverband, die GKV und PKV, zu den regionalen Stakeholdern zählen die Ärztenetze und zu den lokalen die Patienten. Generell ist es von Bedeutung, innerhalb der verschiedenen Stakeholder die jeweiligen Key Opinion Leader (KOL) herauszufinden, um mit diesen Personen in den medizinischen oder gesundheitsökonomischen Dialog zu treten. Analyse der Stakeholder im Bereich Market Access bringen eine heterogene Gruppe an Personen mit verschiedensten Ausbildungshintergründen zutage. Für das Market Access Management stellt das eine besondere Herausforderung dar, da pharmazeutische Studien von den Stakeholdern aus diversen Blickwinkeln betrachtet und bewertet werden, jeweils basierend auf unterschiedlichem Fachwissen und verschiedenen Methodenkompetenzen. Auffällig ist die starke Vernetzung innerhalb der drei Institutionen G-BA, IQWiG und GKV-Spitzenverband durch Personen, die in mehreren Institutionen aktiv sind. Zweifelsohne ist ein besseres Hintergrundwissen über die relevanten Akteure sowie darüber, womit sie sich beschäftigen und wo ihre Schwerpunkte liegen, für einen

konstruktiven Dialog wertvoll. Dies ist sowohl bei der Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie seitens des G-BA nützlich als auch hilfreich für ein besseres Verständnis, wie das IQWiG bewertet. Werdegänge, berufliche Aktivitäten, Publikationen und Vorträge geben zahlreiche Anhaltspunkte, wie eine Person agiert, und dienen als Vorbereitung für Verhandlungen. In diesem Sinne wird die Grundlage für ein aktives und zielgerichtetes Stakeholder Management gelegt (Tunder und Freiberg 2013).

1.3.3 Market-Entry

Sobald der faktische Markteintritt erfolgt, beginnt der AMNOG-Prozess im engeren Sinne. Mit der Einführung des AMNOG zum 1. Januar 2011 kam es zu einem Paradigmenwechsel. Beim pharmazeutischen Hersteller liegt nunmehr die Beweisspflicht, dass sein neues Arzneimittel von einem größeren Nutzen ist als die bereits auf dem Markt etablierten. Ohne einen solchen Beweis gibt es keine Erstattungsprämie. Der Hersteller hat sich dann damit zu begnügen, dass die Erstattung für sein neues Medikament nicht über den Festbetrag für vergleichbare Therapien hinausgeht. Das AMNOG schafft somit Marktmechanismen, die es vorher in der Qualität unter anderem aufgrund von Informationsasymmetrien so nicht gab. In seinen Konsequenzen folgt das AMNOG dem marktwirtschaftlichen Credo: „Zeig’ mir, was Dein Arzneimittel kann, dann sag’ ich Dir, was Du dafür bekommst.“

Neben dieser Beweisführung kommt eine weitere Aufgabe auf das Market Access Management im Zuge des Markteintritts zu. Es nützt dem Hersteller relativ wenig, wenn sein Medikament einen objektiven Zusatznutzen hat, dieser und weitere Mehrwerte des neuen Medikamentes jedoch nicht bei Ärzten durch ein entsprechendes Verschreibungsverhalten auf Akzeptanz stoßen. Hier obliegt es naturgemäß dem Vertrieb, entsprechende Aufklärungsarbeit zu leisten, wengleich das Market Access Management den Vertrieb mit entsprechenden Informationen zu versorgen hat. Zu der Holschuld des Market Access Management, aus der Forschung und Entwicklung Informationen einzuholen, gesellt sich nunmehr auch noch eine Bringschuld, Informationen an den Vertrieb und nachfolgende Funktionen weiterzugeben.

1.3.3.1 Erstattung (AMNOG)

In seinem Wesen entspricht das AMNOG der Tradition vorangegangener gesetzlicher Eingriffe in das Gesundheitssystem, die zur Kostendämpfung vorgenommen wurden. Durch ein zweistufiges Verfahren schafft das AMNOG die Voraussetzungen zur Regulierung der Preisbildung bzw. der Erstattung für Arzneimittel. Das AMNOG kann somit auch als „Erstattungsregulierungsgesetz“ bezeichnet werden. Der erste Schritt sieht eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor, wonach der Zusatznutzen eines neuen Arzneimittels gegenüber einer sogenannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) geprüft wird. Die konkrete Verfahrensweise der Nutzenbewertung ist in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) und der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA geregelt. Das Ergebnis der Nutzenbewertung ist in einem zweiten Schritt Grundlage für die sich anschließenden

Erstattungsbetragsverhandlungen nach § 130b SGB V. Konkretes hierzu ist in der Rahmenvereinbarung nach Absatz 9 des § 130b SGB V geregelt.

Zwei Ausnahmen lässt der Gesetzgeber zu. Erstens besteht für Orphan Drugs zur Behandlung seltener Erkrankungen mit einem Jahresumsatz von unter 50 Millionen Euro die Ausnahme, dass der medizinische Zusatznutzen prinzipiell mit der Marktzulassung als belegt gilt. Das konkrete Ausmaß des Zusatznutzens ist gleichwohl weiterhin nach § 35a Abs. 1 SGB V zu ermitteln. Zweitens besteht für pharmazeutische Hersteller die Möglichkeit, ein Arzneimittel mit neuem Wirkstoff von der Nutzenbewertung und Dossierpflicht freustellen zu lassen, falls mit ihnen nur geringfügige Ausgaben zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung verbunden werden. Ausgaben, die in diesem Fall als geringfügig angesehen werden, überschreiten innerhalb eines Zeitraums von zwölf Kalendermonaten dauerhaft die Grenze von 1 Million Euro nicht (5. Kapitel § 15 Abs. 1 VerfO).

Gemäß AMNOG durchläuft das Verfahren zur Erstattung neuer Arzneimittel folgende Pfade (Abb. 1.4).

Schritt 1: Nutzenbewertung

Mit der Marktzulassung oder mit der Zulassung eines neuen Anwendungsgebietes beginnt für ein Arzneimittel der Prozess der Nutzenbewertung. Grundlage jeder Nutzenbewertung

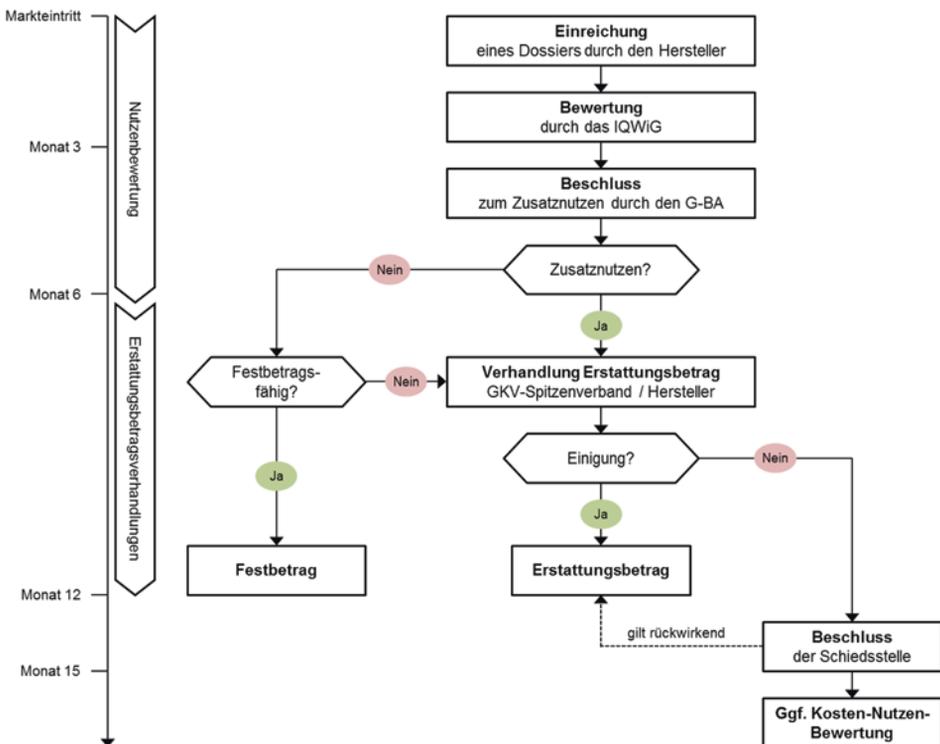


Abb. 1.4 Der AMNOG-Prozess im Überblick. (Quelle: IQWiG 2018)