

# Alternative Verfahren zur Abschätzung der Wirkvergleichbarkeit am Beispiel der Festbetragsgruppe der ACE-Hemmer

*Ziel der vorliegenden Analyse der ACE-Hemmer-Festbetragsgruppe ist es zum einen die Entwicklung des Umsatzes und der Festbetragshöhe im Zeitverlauf zu charakterisieren und zum anderen der aktuell angewandten Wirkvergleichbarkeitsmethode Alternativen gegenüberzustellen.*

*Über Head to Head Vergleiche könnte eine direkte Beurteilung, gestützt auf gute Evidenz, erfolgen. Den DDD kann aufgrund der Bonus-Malus-Regelung wiederum ein direkter Verordnungs- und Wirtschaftlichkeitszusammenhang unterstellt werden. Neben der preissenkenden konnte in dieser Gruppe eine preisangleichende Tendenz beobachtet werden. Ein anzustrebendes zukünftiges Verfahren zur Wirkvergleichbarkeit sollte vergleichende Studien beinhalten. Bei der vorangegangenen Gruppenbildung könnte besonderes Augenmerk auf eine konsistente Vorgehensweise gelegt werden, um Verordnungsalternativen zu erhalten.*

■ Helge K. Schumacher, Wolfgang Greiner

## Einführung in die Problemstellung

ACE-Hemmer sind Antihypertonika mit Hauptindikationen Behandlung von Hypertonie und Herzinsuffizienz. Erstere beschreibt einen erhöhten Blutdruck, welcher als Hauptrisikofaktor für kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen gilt.<sup>1</sup> Letztere ist definiert als Unvermögen des Herzens entweder im Ruhezustand oder unter Belastung die für den Blutstoffwechsel erforderliche Menge an Blut zur Zirkulation zu bringen.<sup>2</sup> Zur Behandlung beider Indikationen werden in jüngerer Vergangenheit primär sogenannte Vasodilatoren, wozu sowohl die Alpharezeptorenblocker als auch die ACE-Hemmer zählen, eingesetzt. Sie schonen das Myokard in der Nachlast, wobei die ACE-Hemmer in der Langzeittherapie als am Bedeutsamsten einzuschätzen sind.<sup>3</sup> Das IQWiG definiert sie als ein Mittel der ersten

*Helge K. Schumacher, Wolfgang Greiner, Universität Bielefeld, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Lehrstuhl für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement*

Wahl.<sup>4</sup> ACE-Hemmer sind in der Monotherapie, oder der darauf folgenden Zweierkombinationstherapie indiziert.<sup>5</sup> Hypertonie tritt bei ca. jedem 2. Erwachsenen im Alter von 18-79 Jahren auf. Dabei nimmt die Prävalenz bei Männern von einem Wert der Altersgruppe der 20-29 jährigen von 23% auf einen Wert von 84% der Gruppe der 70-79 jährigen zu.<sup>6</sup> Bluthochdruck liegt dabei in der Definition der WHO bei einem systolischen Wert von über 160 mmHg und einem diastolischen Wert von 95 mmHg vor. Die deutsche Hochdruckliga definiert die leichte Hypertonie bereits ab einem systolischen Wert von 140 mmHg. Es entstanden im Jahr 2004 durch die direkte Hypertonie Krankheitskosten in Höhe von 8.121 Mio. €, was einer Belastung von 100 € je Einwohner Deutschlands entspricht.<sup>7</sup> Die Gesamtausgaben lagen im Jahr 2006 bei 236 Mrd. €. Die Herzinsuffizienz stellte die zweithäufigste Todesursache bei Frauen und die vierthäufigste bei Männern in Deutschland im Jahr 2004 dar.<sup>9</sup> In der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse spielen Antihypertensiva eine bedeutende Rolle.

Bereits im Jahr 1977 wurde der Wirkstoff Captopril zugelassen, welcher seit 1981 auch in Deutschland verfügbar ist und damit den ersten Vertreter dieser Wirkstoffgruppe darstellt. Da die ACE-Hemmer bei Diabetikern der Verschlechterung der Nierenfunktion vorbeugen, sind sie nicht nur für diese bei Hypertonie das Arzneimittel der ersten Wahl.<sup>10</sup> Für die GKV sind die ACE-Hemmer in der Folge eine bedeutende und ausgabenrelevante Wirkstoffklasse. Ihr Verordnungsanteil nach DDD (Defined Daily Dosis) nimmt stetig zu und es finden sich in den Top 20 verordneter DDD des Jahres 2006 drei Vertreter dieser Klasse:

- Ramipril von Hexal mit 6.094.963 (Zuwachs 33,93%),
- Ramipril-ratiopharm mit 2.951.160 (Zuwachs 57,55%) und
- Ramipril beta mit 2.209.390 verordneten DDD (Zuwachs 73,19%).

Die hier angestrebte Analyse bezieht sich ausschließlich auf die Festbetragsgruppe der ACE-Hemmer als Monotherapie (Verordnete DDDs: 33.618.644).<sup>11</sup> In dieser Stufe 2 Gruppe befinden sich neben dem generischen Ramipril weitere generische Substanzen (Benazepril, Captopril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Quinapril) aber auch patentgeschützte Originalpräparate (Cilazapril, Imidapril, Moexipril, Perindopril, Spirapril). Per definitionem sind dies Präparate, die den Nachweis einer therapeutischen Verbesserung in Form eines GBA-Beschlusses nicht erbringen konnten. Noch bis zum Februar 2007 befand sich Trandolapril unter Patentschutz, lief jedoch nach dem hier gewählten Beobachtungszeitpunkt aus dem Patent. Somit verbleiben fünf patentierte Wirkstoffe in der Festbetragsgruppe. Abbildung 1 verdeutlicht die Anteilsverschiebung der Verordnungen der unterschiedlichen Wirkstoffe in den Jahren 2004 bis 2006.

Alle sieben Präparate in der Restgruppe, darunter auch die fünf patentgeschützten Substanzen, vereinten 2004 einen Anteil von 2,7, 2005 von 2,0 und 2006 von nur noch 1,4% der verordneten DDD. Insgesamt nahm ihre Bedeu-

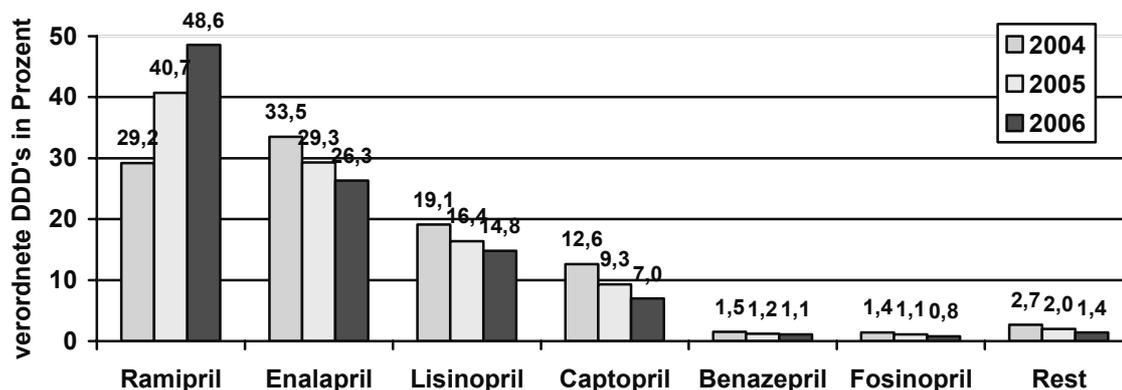
tung innerhalb der Gruppe im Zeitverlauf ab. Ebenfalls sank Captopril im Beobachtungszeitraum konstant im Anteil an verordneten DDD. In weniger stark abnehmender Tendenz vereint Enalapril die zweithäufigsten Verordnungen auf sich.

ACE-Hemmer in Monotherapie sind die vorherrschende Therapie für die Grunderkrankungen Hypertonie und Herzinsuffizienz mit hoher Ausgabenrelevanz für eine in der Häufigkeit zunehmende Volkskrankheit. Diese Gruppe ist exemplarisch dafür, wie eine Festbetragsgruppenbildung das Verordnungsgeschehen im nicht-generischen Bereich beeinflusst. Darüber hinaus besteht aufgrund der Zuzahlungsbefreiungsmöglichkeiten (AEP mindestens 30% unter Festbetrag) ein erhöhter Druck auf die jeweiligen Hersteller sich situationsgerecht zu verhalten.<sup>12</sup>

### Zielsetzung und Vorgehensweise

Ziel dieses Beitrages ist es zum einen die Entwicklung des Umsatzes und der Festbetragshöhe im Zeitverlauf dieser Festbetragsgruppe unter der derzeitigen Regulierung zu charakterisieren und zum anderen die vom Spitzenverband Bund (SpiBu) angewandte Methode der Herstellung von Wirkvergleichbarkeit sowie deren Alternativen aufzuzeigen. An deutschen Festbetragsgruppenbildungen entwickelt sich entlang zweier Hauptlinien Kritik, wie aus der Begründung des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) für die Bildung von Stufe 2-Festbetragsgruppen hervorgeht. Die Einbeziehung bestimmter Wirkstoffe wird kritisiert, da diese im Vergleich zu den anderen eingeschlossenen Wirkstoffen therapeutisch vorteilhafter seien.<sup>13</sup> Eine weitere Herausforderung bildet in einem zweiten Schritt die Festlegung der Wirkäquivalenz zu anderen Wirkstoffen.<sup>14</sup> Bei einer Stufe 2 ist hinsichtlich der Frage der Gruppenteilnehmer die chemische Verwandtschaft relevantes Kriterium. Sekundär grenzt die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit dann das Indikationsspektrum ein. Hierbei ist dem Gesetzgeber ein relativ großer Spielraum

Abbildung 1: Verordnungsanteile in DDD der reinen ACE-Hemmer



Quelle: Häußler, B./Höer, A. et al. (2007), S. 112.

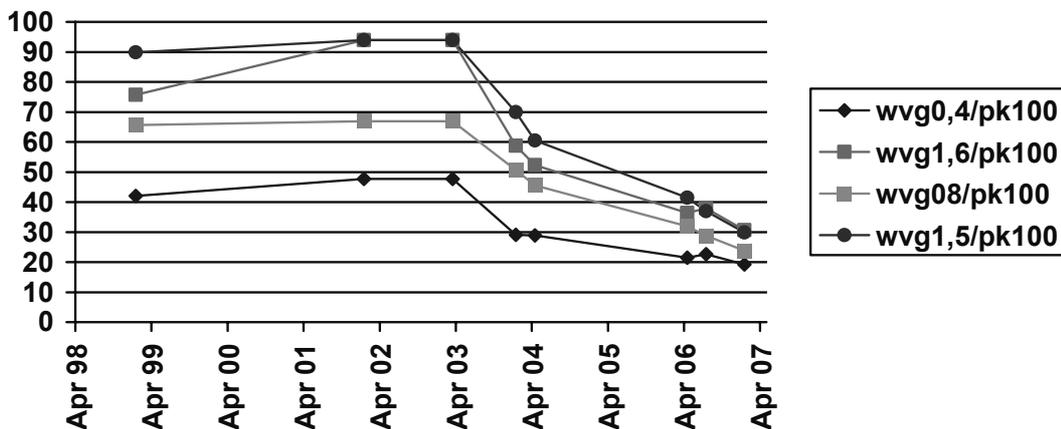
gesetzt, die in Abhängigkeit vom Indikationsgebiet zu einem signifikanten Ermessensspielraum in der Wahl der Gruppenmitglieder führt. Als sog. Jumbogruppe<sup>15</sup> ist in der Gruppe der ACE Hemmer die Herstellung der Wirkäquivalenz von besonderer Bedeutung, da den Eigenschaften aufgrund therapeutischer Unterschiede der jeweiligen Gruppenteilnehmer adäquat Rechnung getragen werden sollte. Dies wird durch den Umstand verschärft, dass die Applikationsfrequenzen der einzelnen Präparate in der Gruppe nicht gleich sind. Im derzeitigen Verfahren wurde die Vergleichsgröße von Captopril und Ramipril für diese Gruppe adjustiert. Neben dem aktuellen Berechnungsverfahren sollen mögliche Alternativen zur Herleitung der Wirkvergleichbarkeit analysiert werden. Betrachtet werden ausschließlich feste, abgeteilte orale Darreichungsformen in Form von Kapseln, Tabletten, Filmtabletten und Startsets eingeschlossen. Nicht analysiert werden die separat geführten Festbetragsgruppen der ACE-Hemmer-Kombinationen. Datenquellen sind Verordnungs- und Preisdaten von IMS Health.

## Preisliche Entwicklungen im derzeitigen Verfahren

Für eine Einordnung der Auswirkungen des derzeit eingesetzten Berechnungsverfahrens bietet sich eine Zeitverlaufsanalyse der Preisdaten an. Es zeigte sich, dass zum gewählten Stichtag (01.01.2007) ca. 80% der eingeschlossenen Handelsformen (1.099) mit einem Apothekenverkaufspreis unter Festbetrag verfügbar waren. Die übrigen 20% entfallen auf 214 Arzneimittel, die direkt zum Festbetrag erhältlich waren, oder über dem Festbetrag (63) angeboten wurden, was eine Eigenleistung der Patienten zur Folge hatte. Die Abbildung 2 stellt die Festbetragsentwicklung der Präparate mit der Packungsgröße (pk) 100 und den dazugehörigen verordnungsgewichteten Wirkstärkenvergleichsgrößen (wvg) der letzten Jahre dar. Diese Packungsgröße ist die in der Gruppe am Häufigsten abgegebene Einheit und wurde daher selektiert.

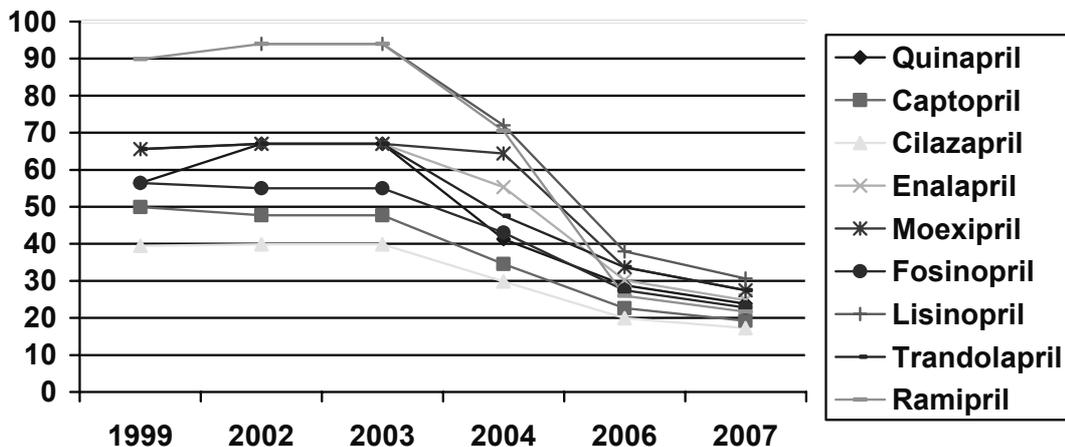
Es zeigt sich, dass der Festbetrag bei der Kombination wvg1,6/pk100 und wvg0,4/pk100 zunächst leicht ansteigt, dann aber etappenweise auf ein deutlich niedrigeres Ni-

Abbildung 2: Festbeträge ausgewählter 100 Stück Packungsgrößen



wvg : Verordnungsgewichtete Wirkstärkenvergleichsgröße, Erläuterungen siehe folgenden Abschnitt.

Abbildung 3: Festbeträge ausgewählter Wirkstoffe der Gruppe



veau absinkt. Die Umstellung der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) im April 2004 führte bei absolut teureren Präparaten zu keiner Preisbewegung nach oben.<sup>16</sup> Das Preisniveau der auf der Ordinate abgebildeten Festbeträge sinkt mit jeder Preisanpassung<sup>17</sup> kontinuierlich ab. Allein die Kombination mit der verordnungsgewichteten Wirkstärkenvergleichsgröße wvg<sub>1,5</sub>/pk<sub>100</sub> büßt von dem höchsten in der Gruppe 1999 vorkommenden Festbetragsniveau von 90 € zur Gruppenbildung preislich zwei Drittel ein (April 2007 19,21 €). In Bezug auf die einzelnen Wirkstoffe, hat sich das Festbetragsniveau bei differierenden Wirkstärken (wi<sup>18</sup>) von 2 bis 25 mg zu einem relativ dichten Nebeneinander entwickelt, wie in Abbildung 3 zu erkennen ist.

Analog zur Auswahl in Abbildung 2 sind hier die besonders verordnungstarken 100 Stück-Packungen mit differierenden Wirkstärken einbezogen worden. Sie stehen stellvertretend für die Festbetragsentwicklung aller Kombinationen des jeweiligen Wirkstoffes. Es ist zu sehen, dass sich Ramipril und Lisinopril von einem anfänglich vergleichsweise hohen Preisniveau im Zuge der Festbetragsanpassungen den anderen eingeschlossenen Wirkstoffen angenähert haben. Während im Jahr 1999 eine Differenz von 50 € zwischen dem günstigsten Wirkstoff (Cilazapril) und Ramipril bestand, beläuft sich die zum Jahr 2007 bei etwa 12 €. Der Winkel der einzelnen Verläufe verflacht sich zunehmend mit jedem erreichten (niedrigeren) Niveau. Dies entspricht exakt dem gegen Festbetragsysteme häufig geltend gemachten Einwand, wonach diese neben der preissenkenden zudem eine preisangleichende Tendenz hätten.<sup>19</sup> Es wäre zu hinterfragen ob bei einer Marktkonstellation Wettbewerbseffekte zu einem noch stärkeren Preiswettbewerb führen würden.

## Wirkäquivalenz in Festbetragsgruppen

### Verfahren zur Abschätzung der Wirkäquivalenz

Für Gruppen der Stufe 2 und 3, in denen Wirkstoffe, die nicht identisch aber pharmakologisch-therapeutisch ähnlich sind, zusammengefasst werden, besteht Dissens in Bezug auf das geeignete Vorgehen bei der Berücksichtigung dieser therapeutischen Unterschiede. Der aktuelle Ansatz des SpiBu zur Herstellung von Wirkäquivalenz auf den Stufen 2 und 3 unter Nutzung der wvg steht in diversen Stellungnahmeverfahren zu Festbetragsgruppenbildungen in der Kritik.<sup>20</sup> Die Unterschiedlichkeit der Wirkstoffe zeigt sich unter anderem in der differierenden Dosierungsanfordernis für gleiche Outcomeparameter. Deshalb ist gerade in solchen Gruppen, die patentierte und patentfreie Teilnehmer beinhalten, eine möglichst faire und genaue Abbildung der unterschiedlichen Wirksamkeit entscheidendes Kriterium für die Höhe der Erstattung. Dies gilt umso mehr, da mehrfach gefordert wird, die so genannten Analogpräparate in Gruppen wie den ACE-Hemmern durch vergleichbare Generika zu ersetzen, um eine höhere Wirtschaftlichkeit zu erreichen. Die Tabelle 1 veranschaulicht dabei die Vor- und Nachteile unterschiedlicher Verfahren, welche der Abbildung von Wirksamkeit dienen können.

Wie die Tabelle 1 zeigt, differieren die Ansätze in Bezug auf Praktikabilität und Abbildungsgenauigkeit. Die Herausforderung besteht dabei häufig in den konträren Zielen: Validität der Einzelvergleiche und der Universalität der Anwendbarkeit. Ansätze mit höchstem Grad an Abbildungsgenauigkeit haben Schwierigkeiten mit einer einfachen Handhabbarkeit und Ansätze, die sich einer hohen Anzahl von Hilfskonstrukten bedienen, bilden evtl. nicht mehr adäquat den zugrunde liegenden Zusammenhang ab. Aus methodischer Sicht ist eine exakte Verfahrensweise, die sich auf eine gute Evidenz stützt, zu befürworten. In diesem Fall wäre dies ein Ansatz vergleichender Studien für die Gruppen der Stufe 2 und 3. Dieser hat aufgrund der zu

Tabelle 1: Charakteristika verschiedener Ansätze zur Abschätzung der Wirkäquivalenz

Verfahren	Pro	Contra
Wirkvergleichbarkeit über vergleichende Studien	Klare Ergebnisse, hoher akzeptierter Evidenzgrad, sehr detaillierte Ergebnisse für Intragruppenvergleiche	Sehr hoher finanzieller Aufwand, klinisches Setting muss nicht der Versorgungsrealität entsprechen
Wirkvergleichbarkeit durch Nutzung von Verordnungsdaten und der Wirkstärke in mg (VG)	Einfache Handhabung, Nutzung sekundärer Daten, die selbst vom SpiBu ermitelt werden. Universell einsetzbar	Intransparenz aufgrund nur teilweiser Publikation der Inputparameter. Wirkvergleichbarkeit wird indirekt abgebildet. Indikations- und Zulassungsspektrum wird nicht vollständig berücksichtigt
Wirkvergleichbarkeit über standardisierte Messverfahren (DDD <sup>21</sup> )	Internationaler Standard, transparent, einfache Handhabung	Nicht für Kostenerstattung gebildet, einheitlicher Wert nivelliert unterschiedliche Therapieregime
Wirkvergleichbarkeit über einen Wert der Fachinformationsangabe	Transparent, einfache Handhabung, auf RCTs basierend	Intention der Dosierungsangabe für unterschiedliche Therapien, daher meist Angabe in Spannen

initiiierenden Studien eine hohe Umsetzbarkeitshürde. Auf die genauen Spezifika der Konzepte gehen die folgenden Abschnitte ein.

#### *Head to Head Vergleichsstudien*

Über Head to Head Vergleiche könnte eine direkte Beurteilung, jeweils gemessen gegen möglichst alle therapeutischen Alternativen, der unterschiedlichen Wirkerfolge stattfinden. Im konkreten Fall hätte mindestens eine Studie die 13 Wirkstoffe dieser Gruppe gegeneinander evaluieren müssen, um im direkten Vergleich zu den unterschiedlich benötigten Dosierungen für gleiche Endpunkte zu gelangen. Zum Teil werden im Rahmen der Zulassung neuer Substanzen bereits solche Studien verlangt. Da diese Studien derzeit für Erstattungsentscheidungen nicht gefordert werden und somit bislang auch wenig Würdigung seitens der für die Erstattung Verantwortlichen erhalten, werden sie für ältere Substanzen in der Regel nicht veranlasst.<sup>22</sup>

Die in der systematischen Literaturrecherche gesichteten Studien ALLHAT und EUROPA verfolgen zwar einen vergleichenden Ansatz, allerdings zwischen unterschiedlichen Wirkstoffklassen. In der ALLHAT-Studie werden Diuretika mit Kalziumantagonisten und ACE-Hemmern verglichen.<sup>23</sup> Die EUROPA Studie vergleicht Perindopril vs. Placebo bei jeweils belassener Begleitmedikation.<sup>24</sup> Diese Vergleiche zeigen eine Überlegenheit der ACE-Hemmer, allerdings können über ein solches Studiendesign keine best practices zur Herstellung von Wirkvergleichbarkeit innerhalb der Gruppe der ACE-Hemmer erlangt werden. Nur über Head to Head Studien ließen sich objektivierbare Ergebnisse auf eine über der reinen Fallbetrachtung liegenden Ebene liefern. Sie wären die Idealvoraussetzungen eines Verfahrens zur Herstellung von Wirkvergleichbarkeit, sind aber nach Meinung mehrerer Autoren für diese Wirkstoffgruppe nicht zu erwarten.<sup>25,26</sup> Eine weitere Möglichkeit wäre der indirekte Vergleich über Studien, die sich in Patientenkollektiv und definierten Endpunkten ausreichend ähnlich sind. Hierfür wäre der direkte Vergleich abdingbar und solche Studien für die einzelnen Hersteller aufgrund des geringeren Aufwandes leichter durchzuführen. Ideal wäre eine Vorgabe von Standards für das Design und die Endpunkte aus Guidelines oder der Fachgesellschaften, um eine hohe Objektivität, Vergleichbarkeit und Unabhängigkeit sicherzustellen.

#### *Verordnungsgewichtete Vergleichsgröße (VG)*

Das Vergleichsgrößenverfahren ist bereits in vorangegangenen Publikationen gewürdigt worden.<sup>27</sup> Es bedient sich mehrerer Hilfsvariablen, um eine Wirkvergleichbarkeit zu erreichen und geht im Besonderen von der Annahme aus, dass die gesamte Ärzteschaft über ein sinnvolles Ordnungsverhalten die Wirkstärkenäquivalenz der unterschiedlichen Wirkstoffe richtig einschätzt. Hierbei stellt sich die Frage, welche Sensitivität das Verfahren in Bezug auf kleine Veränderungen des Marktgeschehens aufweist. Die in mündlichen Stellnahmeverfahren von den

pharmazeutischen Herstellern vorgebrachten Einwände zeigen, dass dieses Hilfsmittel offenbar nicht allen Charakteristika differierender Wirkstoffe in einer Gruppe, z.B. in Form von differierenden Indikationsbereichen, vollständig gerecht werden kann. Über eine Anpassung der Entscheidungsgrundlagen wird seit 2006 eine Berücksichtigung unterschiedlicher Applikationsfrequenzen und Therapiezyklen erreicht.<sup>28</sup> Somit ist dieser Ansatz bereits sehr ausdifferenziert. Ebenfalls positiv zu sehen ist die Nutzung von Verordnungsdaten, da so keine neuen Erhebungen erforderlich sind. Hingegen sind die generelle Einordnung bestimmter Wirkstoffe zu gebildeten Gruppen, der nicht vorhandene öffentliche Zugang zu den verwendeten Verordnungsdaten und die nicht umfassend genug ausgestaltete Veröffentlichung der Berechnungsparameter, kritisiert worden.<sup>29</sup>

#### *DDD-Ansatz/Fachinformationen*

Die DDD benennen eine exakte Tagesdosis für die Erhaltungsmedikation in der primären Indikation. Für diese Grundlage sprechen die einfache Handhabbarkeit, der internationale Standard und die daraus folgende hohe Transparenz. Sie können allerdings keine weiteren Indikationen der Wirkstoffe abbilden und auch besonderen Charakteristika keinen Spielraum einräumen. Aufgrund der Annahme der Äquipotenz werden Behandlungsdauer, Nebenwirkungs- und Interaktionsprofile nicht einbezogen.<sup>30</sup> Sie werden in den folgenden Berechnungen testweise als Äquivalenzfaktor eingesetzt und daraufhin die Festbeträge der Gruppe errechnet. Alternativ könnte ein Wert aus den Fachinformationen (FI) zur Anwendung gelangen (z.B. die niedrigste empfohlene Tagesdosierung), da in den jeweiligen Fachinformationen therapeutische Bereiche und nur in einem Fall (Cilazapril) eine exakte Angabe der Tagesdosis angegeben werden. Auch dieser Ansatz wird im Folgenden zur Ermittlung möglicher Abweichungen verfolgt.

#### **Empirische Überprüfung alternativer Berechnungsverfahren**

In der Gruppe der ACE-Hemmer fanden sich zum 01.01.2007 Festbetragssetzungen und Verordnungsdaten für 1.379 Handelsformen der 13 verschiedenen Wirkstoffe. Die Tabelle 2 veranschaulicht, welche Vergleichsgrößen (VG), DDD und FI-Angaben den einzelnen Wirkstoffen aktuell zugeordnet werden. Die Angaben der FI zeigen, dass je nach Wirkstoff unterschiedliche Wirkstoffmengen für einen ähnlichen Effekt benötigt werden. Den DDD kann ein direkter Ordnungs- und Wirtschaftlichkeitszusammenhang unterstellt werden, da die per Gesetz vorgegebene Bonus-Malus-Regelung für eine wirtschaftliche Ordnungsweise sich auf diese beziehen.<sup>31</sup> Für bestimmte Patientensubgruppen kann bei der Nutzung der DDD für die Berechnung der Wirkvergleichbarkeit eine zusätzliche Anpassung nötig sein. Zum Beispiel kann bei abweichender Applikationsfrequenz ein Aufschlag für diese Wirkstoffe erfolgen.

**Tabelle 2: Vergleichsgrößen der Wirkstoffe ACE-Hemmer**

Wirkstoff	Vergleichsgröße	DDD	Fachinformationen
Benazepril	9,6	7,5 mg	10 – 20 mg tgl.
Captopril	70 (35*2)	50 mg	25 – 50 mg tgl.
Cilazapril	3,3	2,5 mg	1,25 mg tgl.
Enalapril	8,9	10 mg	2,5 – 10 mg tgl.
Fosinopril	13,5	15 mg	10 – 20, max. 40 mg tgl.
Imidapril	10,3	10mg	5 – 10 mg, max. 20 mg tgl.
Lisinopril	12,3	10 mg	10 – 20, max. 40 mg tgl.
Moexipril	11,6	15 mg	7,5 – 15 mg tgl.
Perindopril	3,3	4 mg	4 – 8 mg tgl.
Quinapril	12,5	15 mg	10 – 20 mg, max. 40 mg tgl.
Ramipril	8,7 (5,8*1,5)	2,5 mg	2,5 – 5 mg, max. 10 mg tgl.
Spirapril	5,6	6 mg	3 – 6 mg tgl.
Trandolapril	1,7	2 mg	1 – 2 mg, max. 4 mg tgl.

Quelle: BKK-BV: Arzneimittel-Festbeträge 06/2008, WiDO (2007), Pharmnet-bund (2008).

**Tabelle 3: Indikationsbereiche und Applikationsfrequenzen ACE-Hemmer**

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz pro Tag nach FI	Applikationsfaktor Anhörung (APF)
Benazepril	Hypertonie Herzinsuffizienz/linsventrikuläre Dysfunktion	1,2 (1 kl. Ausprägung) 1,2 (1 kl. Ausprägung)	1
Captopril	Hypertonie Herzinsuffizienz/linsventrikuläre Dysfunktion Myokardinfarkt Nephropathie	1,2 (1 kl. Ausprägung) 2,3 (2 kl. Ausprägung) 2 2,3 (2 kl. Ausprägung)	2
Cilazapril	Hypertonie	1	1
Enalapril	Hypertonie Herzinsuffizienz/linsventrikuläre Dysfunktion	1 (1 kl. Ausprägung) 1,2 (1 kl. Ausprägung)	1
Fosinopril	Hypertonie Herzinsuffizienz/linsventrikuläre Dysfunktion	1 1	1
Imidapril	Hypertonie	1	1
Lisinopril	Hypertonie Herzinsuffizienz/linsventrikuläre Dysfunktion Myokardinfarkt	1 1 1	1
Moexipril	Hypertonie	1	1
Perindopril	Hypertonie Herzinsuffizienz/linsventrikuläre Dysfunktion	1 1	1
Quinapril	Hypertonie Herzinsuffizienz/linsventrikuläre Dysfunktion	1,2 (1 kl. Ausprägung) k.A.	1
Ramipril	Hypertonie Herzinsuffizienz/linsventrikuläre Dysfunktion Myokardinfarkt Nephropathie	1 1 1,2 (1 kl. Ausprägung) 1	1,5

Tabelle 3: (Fortsetzung)

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz pro Tag nach FI	Applikationsfaktor Anhö-rung (APF)
Spirapril	Hypertonie	1	1
Trandolapril	Hypertonie	1	1
	Herzinsuffizienz/linsventrikuläre Dys-funktion	1	
	Myokardinfarkt	1	

(kl.: kleinste)

Mit Ausnahme von Cilazapril und Benazapril liegen die DDD in den Bereichen der Dosierungsempfehlungen aus den jeweiligen FI. Die Werte in Klammern zeigen die Berechnung der Vergleichsgröße von Captopril und Ramipril aus vorläufiger Vergleichsgröße und Applikationsfrequenz. Tabelle 3 ist zu entnehmen, dass beide Wirkstoffe eine höhere Applikationsfrequenz pro Tag haben, was in Bezug auf Ramipril anhand der Dosierung nicht eindeutig ersichtlich ist. Da es sich um eine so genannte § 2 Gruppe der Entscheidungsgrundlagen handelt, wurden in diesem Fall die Vergleichsgrößen der Wirkstoffe Captopril und Ramipril um 2 bzw. 1,5 adjustiert.<sup>32</sup>

Tabelle 3 verdeutlicht, dass es sich gemäß den Fachinformationen um nicht stets deckungsgleiche Indikationen handelt. Alle Wirkstoffe zielen primär auf die Indikation Hypertonie, neun dienen zudem der Behandlung von Herzinsuffizienz. Captopril, Lisinopril, Ramipril sowie Trandolapril können außerdem bei akutem Myokardinfarkt verabreicht werden. In der Folge ergeben sich unterschiedliche Applikationsfaktoren.

Für die empirische Überprüfung wurden die Wirkäquivalenzen aus Tabelle 2 (DDD, FI, VG) in der Berechnung der Festbeträge als Äquivalenzfaktoren in der Gleichung 1 berücksichtigt.

#### Gleichung 1: Wirkäquivalenzfaktorfunktion

$$\text{wäf} = \frac{\text{Reale Wirkstoffmenge (des jeweiligen Arzneimittels)}}{\text{Äquivalenzfaktor (des Wirkstoffes)}}$$

Der jeweils ermittelte wirkstoffbezogene Äquivalenzfaktor wird als Divisor der packungsspezifischen mg-Dosierung eingesetzt, um zu der entsprechenden Wirkäquivalenz zu gelangen. Diese findet dann Eingang in die Berechnungsgleichung der Preisanpasser. Mittels letzterer werden die Festbeträge sämtlicher eingeschlossener Handelsformen errechnet. Da der AOK-Arzneimittelindex nur für die direkt Erhebenden verfügbar ist, wurde für alle Berechnungen auf ein Surrogat in Form des IMS-Pharmascope® zurückgegriffen. Dieser stellt eine Vollerhebung auf nationaler Ebene dar, die Umsatz und Absatz nach abgerechneten Rezepten ermittelt. Die vom SpiBu ermittelte Vergleichsgröße, als Vorstufe zur wvg wird den Ausgangspunkt der Analyse darstellen, da sie die Basis der Wirkvergleichbarkeit im derzeitigen Berechnungsverfahren bildet.

Die Tabelle 4 veranschaulicht die Ergebnisse der Festbetragsberechnungen der zu überprüfenden Alternativen VG, DDD und FI.

#### Analyse der Vergleichsgröße (VG)

In allen hier aufgezeigten Berechnungsalternativen der Wirkäquivalenz (VG, FI, DDD) geht die Verordnungshäufigkeit weiterhin zumindest in die Ermittlung der Standardpackung ein. Von den 1.379 Arzneimitteln unterschiedlicher Kombinationen gab es insgesamt 97 wvg/Packungsgrößen-kombinationen; von wvg 0,1 und 20 Tabletten bis wvg 3,0 und 100 Tabletten. Die häufigsten Kombinationsmöglichkeiten zeigt die zweite Spalte der Tabelle 4. Neben diesen Kombinationen gibt es 16 weitere, die jeweils mindestens 10 und maximal 29 Handelsformen auf sich vereinen. Alle restlichen Kombinationen sind weniger als zehnmals vertreten. 30 Kombinationen sind nur einfach oder zweifach in der Gruppe. Die Standardpackung ist in der Folge beim betrachteten Neufestsetzungszeitpunkt und in den durchgeführten Modellrechnungen die Kombination wvg0,4/pk100. Konkurrenz könnten ihr unter der Annahme, dass sich die Gruppe nicht massiv durch Ein- und Austritte verändert, zunächst die weiteren Packungsgrößen mit der wvg von 0,4 machen, da die Verordnungshäufigkeit nachgeordnetes Kriterium ist. Die häufiger vorkommenden Kombinationen vereinen mehr als die Hälfte der gesamten Gruppenteilnehmer auf sich. Das Konzept der Standardpackung sowie eine Mindestverfügbarkeit an Packungen zum Festbetrag wurden in den Berechnungen belassen, da zu diesem Teilssegment der Berechnung eine praktikable Alternative fehlt. Standardpackung wird diejenige Packung, die zahlenmäßig am häufigsten in der Gruppe vorkommt. Bei Zahlengleichheit wird diejenige selektiert, die ein größeres Umsatzvolumen auf sich vereinigt. Bei der Wahl des Festbetrages der Standardpackung wurde darauf geachtet, dass stets mindestens 20% aller Packungen und mindestens 20% aller Verordnungen zum Festbetrag verfügbar bleiben, wie dies auch vom Gesetz gefordert und in den Entscheidungsgrundlagen über die Maßzahl M konkretisiert ist.<sup>33</sup>

Tabelle 4: Ergebnisse der Festbetragsberechnungen mit VG, DDD und FI

wvg/pk	Anzahl* <sup>1</sup>	FB VG	wäf/pk DDD	FB DDD	wäf/pk FI* <sup>2</sup>	FB FI
0,8/50	30	13,8	0,8/50	12,56	0,8/50	11,60
0,8/30	31	11,79	0,8/30	10,65	0,8/30	9,89
1,6/50	32	15,41	1,5/50	13,78	1,6/50	13,18
1,7/30	32	13,29	2,0/30	12,2	1,867/30	11,55
0,2/30	34	9,45	0,2/30	8,69	0,2/30	7,66
0,9/50	34	14,07	1,0/50	12,98	0,933/50	11,93
0,8/100	35	17,11	0,8/100	15,69	0,8/100	14,41
0,9/100	35	17,43	1,0/100	16,21	0,933/100	14,82
1,6/100	35	19,1	1,5/100	17,21	1,6/100	16,37
0,7/50	37	13,51	0,75/50	12,44	0,75/50	11,46
1,7/50	38	15,56	2,0/50	14,37	1,867/50	13,55
1,7/100	38	19,29	2,0/100	17,96	1,867/100	16,84
0,7/100	43	16,75	0,75/100	15,54	0,75/100	14,24
0,2/50	56	11,07	0,2/50	10,24	0,2/50	8,99
0,2/100	64	13,72	0,2/100	12,79	0,2/100	11,17
0,4/30	67	10,56	0,4/30	9,62	0,5/30	9,07
0,4/50	103	12,36	0,4/50	11,34	0,5/50	10,64
0,4/100	115	15,32 (SP)	0,4/100	14,17	0,5/100	13,22

DDD: Daily Defined Dosis, FI: Fachinformationsdosierung, FB: Festbetrag, PK: Packungsgröße, SP: Standardpackung, VG: Vergleichsgröße, WÄF: Wirkäquivalenzfaktor. \*<sup>1</sup> die Anzahl gilt nur für die Berechnung nach dem VG-Ansatz; \*<sup>2</sup> Applikationsjustierung für Captopril und Ramipril um 2 und 1,5.

#### Analyse der DDD als Äquivalenzfaktor

Die Berechnung der DDD als Ersatz für die VG lieferte bei Setzung einer ähnlichen Standardpackung (wäf: 0,5, pk: 100) unter Beachtung der Maßzahl M bei AVWG-Bedingungen ein leicht reduziertes Level der jeweiligen Festbeträge. Die Regressionsgleichung bei Anwendung des Vergleichsgrößenverfahrens lautete:  $p = 0,278370680 * wvg^{0,159083} * pk^{0,309341}$ . Bei Einsetzen der DDD als Äquivalenzfaktor in Gleichung 1 ergab sich:  $p = 0,252011075 * w^{0,147406} * pk^{0,321477}$ . Die Ähnlichkeit der Gleichungen zeigt, dass die zugrunde liegenden Gruppendaten mit Ausnahme der jeweils eingesetzten Äquivalenzfaktoren absolut identisch sind. In der Berechnung wurde dabei die Konstellation einer Stufe 2 Gruppe mit unterschiedlicher Applikationsfrequenz gewählt. Eine Anpassungsmöglichkeit nach § 2 der Entscheidungsgrundlagen bestand dabei nur für die VG. Die DDD stellt bereits einen höheren Durchschnittswert dar.<sup>34</sup> Die insgesamt jeweils niedrigeren Festbeträge werden ergänzt durch unterschiedliche Wirkstärkenäquivalenzfaktoren der Wirkstoffe, wie die Tabelle 4 zeigt. In Abhängigkeit vom Verfahren werden die Wirkstoffe unterschiedlich wirksam betrachtet, was die individuelle preisliche Einstufung verändert. Captopril ist nach der vorgenommenen Anpassung der VG wirkschwächer als bei Anwendung der DDD. Enalapril hingegen erhält höhere Festbeträge unter Anwendung der wvg.

#### Untergrenze der Fachinformation als Äquivalenzfaktor

Ein weiteres alternatives Berechnungsverfahren stellen die Untergrenzen der Fachinformation als Äquivalenzfaktor dar. Diese werden in die Gleichung 1 eingesetzt. Dabei wurde als Äquivalenzfaktor für Captopril ( $2 * 25 =$ ) 50 und für Ramipril ( $1,5 * 2,5 =$ ) 3,75 adjustiert. Die zweifache Regression ergab einen Festbetrag für die Standardpackung mit der Wirkäquivalenz 2,0 und der Packungsgröße 100 in Höhe von 17,05 €. Das Festbetragsniveau liegt insgesamt niedriger, es gibt zudem wie bei den DDD nicht für alle Äquivalenzfaktoren Dependants zu den beiden vorangegangenen Berechnungen (siehe Tabelle 4). Zur besseren Darstellung wurde stets der zahlenmäßig nächst nähere Wert als Referenz herangezogen. Dass sich zum Teil andere Wirkäquivalenzfaktoren als bei VG und DDD (sowie eine andere Standardpackung) ergeben, zeigt die Sensitivität des Berechnungsverfahrens in Hinblick auf die Berechnungskomponente der Wirkvergleichbarkeit. Hier sollte angemerkt werden, dass sich die Anzahl (Spalte 2 der Tabelle 4) allein auf das Verfahren der VG bezieht und insbesondere im Fall der Fachinformation nicht mehr gilt, was an der nicht aufgeführten Standardpackung abgelesen werden kann. Trotz der ähnlichen Regressionsgleichung  $p = 0,208588397 * w^{0,183742} * pk^{0,312699}$  ergeben sich andere Wirkäquivalenz-Packungsgrößenkombinationen der Handelsformen.

## Diskussion

Die Festbetragsgruppe hat sich von einem unterschiedlich hohen Preisniveau im betrachteten Zeitverlauf auf ein niedrigeres näher beieinander liegendes Level der unterschiedlichen Wirkstoffe entwickelt. Neben der preissenkenden konnte eine preisangleichende Tendenz beobachtet werden. Im Fokus stand neben der preislich analogen Entwicklung der in der Gruppe eingeschlossenen Wirkstoffe zudem die Rolle einer variierenden Berechnungsbasis der Wirkäquivalenz.

Generell sollte eine Beurteilung der Wirkäquivalenz auf Basis möglichst breiter Evidenz erfolgen. Ein anzustrebendes zukünftiges Verfahren sollte vergleichende Studien beinhalten, welche in diesem Beitrag aufgrund mangelnder Evidenz nicht in die Berechnung einbezogen werden konnte. Wenn eine patientenrelevante Wirkstoffbesonderheit nachweisbar ist, kann eine gänzliche Herausnahme aus der Festbetragsgruppe sinnvoll oder gegebenenfalls auch ein preislicher Bonus zielführend sein. Wird für „überlegene“ Substanzen ein Bonus in das Honorierungssystem implementiert, setzt dies einen Anreiz insbesondere auch zu einem späteren Zeitpunkt Studien durchzuführen. Eine in diesem Beitrag einbezogene retrospektive Studie, die die Mortalität unterschiedlicher ACE-Hemmer evaluiert, ermittelte ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Captopril und Enalapril. Hierbei wurde allerdings eine sehr (evtl. zu) niedrige Dosierung festgestellt, die bei Enalapril bei 63% der Patienten und bei Captopril bei 85% der Patienten unter der empfohlenen Zieldosierung lag.<sup>35</sup> Anhand dieser Versorgungsdaten wird deutlich, wie entscheidend die Dosierung für das Erreichen von Risikoreduktionsmaßen ist. Darüber hinaus können über einen solchen Bonus Nebenindikationen einfließen, die generalisierende Verfahren wie die DDD und ebenso die VG nicht adäquat abzubilden vermögen.

Sowohl die DDD als auch die wvg sind rechnerische Hilfskonstrukte, die über Surrogatparameter den zugrunde liegenden Wirkunterschied der einbezogenen Wirkstoffe abzubilden versuchen. Dabei ähneln sich die Ergebnisse auf den ersten Blick sehr, im direkten Vergleich der einzelnen Wirkstoffe ergeben sich aber deutliche Unterschiede. Für die Verwendung der DDD spricht, dass sie als normierte, pauschalisierte Bezugsgrößen bereits in anderem Kontext im deutschen Gesundheitswesen genutzt werden (Richtgrößen im ambulanten Bereich). Eine pauschale Verwendung von DDD wird in aktuellen Veröffentlichungen allerdings kritisiert.<sup>36</sup> Dies vor allem, da die Hauptindikation, die auch für das aktuelle Festbetragssetzungsverfahren maßgeblich ist, die Gruppenzugehörigkeit und Basis der Wirkvergleichbarkeit determiniert. Bei einzelnen Wirkstoffen gibt es aber auch Nebenindikationen, die ggf. nicht ausreichend abgebildet sind. Eine vollkommen unkritische Verwendung sowohl der DDD als auch der FI-Untergrenze erscheint somit nicht angeraten. Beide könnten aber um eine weitere Komponente adjustiert werden, die bestmöglich die Einnahmezyklen oder auch die z.T. abweichenden Therapiegebiete abdeckt.

Letztlich sollten diese Verfahren zur hilfsweisen Abschätzung der Wirkäquivalenz nicht den Blick davor verstellen, dass Studien gegen definierte Endpunkte mit vergleichbarer Studienkohorte der Vorzug gegeben werden sollte. Nur sie ermöglichen eine direkte Abbildung der Wirkvergleichbarkeit unter klinischen Bedingungen (bzw. soweit möglich im Versorgungskontext). Dies erscheint umso wichtiger, als gezeigt werden konnte, dass die Hilfskonstrukte in ihrem Ergebnis sehr nah beieinander liegen. Als Limitation dieser Arbeit ist festzuhalten, dass die Wirkäquivalenz allein über die bestehende Formel der Gleichung 1 für alle Variationen hergeleitet worden ist. Zukünftige Forschung sollte hier ansetzen und vertiefend Alternativen entwickeln. Die abgeleiteten Ergebnisse beziehen sich allein auf eine Festbetragsgruppe der Stufe 2, die Prüfung der Übertragbarkeit auf andere Gruppen sollte Gegenstand weiterer Forschungsanstrengungen sein.

## Fazit

Eine insgesamt erreichte und vom Gesetzgeber erwünschte Preissenkung zur Hebung von Wirtschaftlichkeitsreserven in Festbetragsgruppen der Stufen 2 und 3 sollte den therapeutischen Unterschieden von Wirkstoffen weiterhin genügend Rechnung tragen. Die ebenso eingeforderte ausreichende therapeutische Alternativenauswahl könnte durch eine zu strikte Auslegung von Absenkungspotenzialen durch die 30%-Regelung gefährdet werden, wenn Hersteller die Preise Ihrer Wirkstoffe nicht mehr anpassen und Erlöse stattdessen primär im Bereich der Selbstzahler erzielen. Ab einer gewissen Schwelle wird die Preissenkung aufgrund der Warenkorbpräferenzen in Europa, bei denen deutsche Listenpreise eine erhebliche Signalfunktion einnehmen, unattraktiv. Für die gesetzlich krankenversicherten Patienten wäre in der Folge die Auswahl an wirkunterschiedlichen Wirkstoffen limitiert. Hinzu kommt, dass mit selektiven Rabatten eine aus Herstellersicht gegebenenfalls attraktivere Alternative zur Zahlungsbefreiung im Besonderen auf der Stufe 2 ermöglicht wurde. Hier kann der Listenpreis belassen und selektiv mit einzelnen Kostenträgern Preisnachlässe vereinbart werden. Rabatte werden bei der Festbetragsberechnung nicht berücksichtigt, sie können im Bereich der ambulanten Wirtschaftlichkeitsprüfung lediglich pauschal veranschlagt werden, da die genauen Vertragsinhalte nur den Vertragsparteien zugänglich sind. Die Berechnung der Wirkvergleichbarkeit wird ungeachtet des jeweiligen Verfahrens durch die vorangegangene Gruppenbildung beeinflusst. Hier sollte besonderes Augenmerk auf eine konsistente Vorgehensweise gelegt werden, um tatsächliche therapeutische Alternativen zusammenzubringen. Je transparenter die Verfahren dargestellt werden, um besser können sich alle interessierten Fachkreise auf die Regulierung einstellen. Hierbei könnten Anpassungszeiträume vereinheitlicht oder bestehende Regulierungskonzeptionen differierender Ebenen (Rabatte, Festbeträge, Zahlungsbefreiungen) aufeinander abgestimmt werden.

## Literaturverzeichnis

- Cone, M. (2001): ATC Classification and DDD Assignment, in: *British Journal of Clinical Pharmacology*, 10, S: 823-827.
- Entscheidungsgrundlagen des GBA zu Festbetragsgruppenbildungen (2008), URL: <http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2271/Entscheidungsgrundlagen-2007-07-19.pdf>.
- GBE-Bund (2008a): URL: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/39948261/46396428](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/39948261/46396428), Abruf: 22.06.08.
- GBE-Bund (2008b): URL: [http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc\\_talb?fid=10530&suchstring=hypertonie&query\\_id=&sprache=D&fund\\_typ=TAB&methode=2&vt=1&verwandte=1&page\\_ret=0&seite=&p\\_lfd\\_nr=63&p\\_news=&p\\_sprachkz=D&p\\_uid=gast&p\\_aid=9948261&hlp\\_nr=3&p\\_janein=J](http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_talb?fid=10530&suchstring=hypertonie&query_id=&sprache=D&fund_typ=TAB&methode=2&vt=1&verwandte=1&page_ret=0&seite=&p_lfd_nr=63&p_news=&p_sprachkz=D&p_uid=gast&p_aid=9948261&hlp_nr=3&p_janein=J), Abruf: 22.06.08.
- Glaeske, G./Janhsen, K. (2007): GEK-Arzneimittel-Report 2007, Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse Bd. 55, Asgard-Verlag, Bremen-Schwäbisch-Gmünd
- Häussler, B./Höer, A./Hempel, E./Storz, P. (2007): *Arzneimittel-Atlas 2007, Der Arzneimittelverbrauch in der GKV*, Urban & Vogel, München.
- Hernandez, A.F., Harrington, R.A. (2008): Comparative effectiveness of angiotensin-converting-enzyme inhibitors: Is an ACE always an ace?, in: *Canadian Medical Association Journal*, Vol. 178, No. 10, S. 1316-1319.
- Hoppe U.C./Erdmann, E. et al. (2001): Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., in *Zeitschrift für Kardiologie*, Band 90, Heft 3, Z *Kardiol* 90:218-237.
- IQWiG (2008): Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie, Auftrag vom 22.02.2005, Nr. A05-09.
- McLaughlin, M.A., Lala, A. (2008): Do ACE Inhibitors All Provide the Same Outcomes Benefits in High-Risk Cardiovascular Patients?, in: *Current hypertension reports*, Vol. 10, No. 4, S. 286-292.
- Nitschmann, S. (2008): ACE-Hemmer bei stabiler koronarer Herzerkrankung, EUROPA-Studie, in: *Der Internist*, Nr. 45, S. 1196-1198.
- Pilote L., Abrahamowicz, M., Eisenberg, M. et al. (2008): Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure, in: *The Canadian Medical Association Journal*, Vol. 178, No. 10, S. 1303-1312.
- Prabhu, M., Palaian, S., Malhotra, A., et al. (2005): Therapeutic dimensions of ACE inhibitors – A review of literature and clinical trials, in *Kathmandu University Medical Journal* (2005), Vol. 3, No. 3, Issue 11, S. 296-304.
- RKI (2008): Themenheft Hypertonie, Nr. 43, Dezember 2008.
- Scholze, J., Unger, Th. (2003): Die ALLHAT-Studie – Primäres Antihypertensivum – Diuretika vs. Kalziumantagonisten vs. ACE-Hemmer, in: *Der Internist*, Nr. 44, S. 1193-1195.
- Schumacher, H.K., Greiner, W. (2008): Festbeträge als Instrument der Ausgabensteuerung in der GKV – Systematik der Berechnung und resultierende Wirkungen, in *Gesundheits- und Sozialpolitik*, Nr. 1, 2008, 62. Jg., Nomos.
- Stargardt, T., Schreyögg, J., Busse, R. (2005): Arzneimittelfestbeträge: Gruppenbildung, Preisberechnung mittels Regressionsverfahren und Wirkungen, in: *Gesundheitswesen*, Bd. 67, S. 468-477.
- Tragende Gründe zu Festbetragssetzungen (2008): GBA: URL:[http://www.g-ba.de/downloads/40-268-331/2007-02-15-AMR2-Makrolide\\_TrGr.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-331/2007-02-15-AMR2-Makrolide_TrGr.pdf), URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-440/2007-08-16-AMR2-ACE-Diuretika1\\_TrGr.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-440/2007-08-16-AMR2-ACE-Diuretika1_TrGr.pdf), URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-377/2007-04-19-AMR2-Beta-Rezeptoren1\\_TrGr.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-377/2007-04-19-AMR2-Beta-Rezeptoren1_TrGr.pdf)
- Vogelbruch, B. (1992): Festbeträge für Arzneimittel – Ein neues Instrument zur Kostendämpfung im Gesundheitswesen und sein Einfluss auf das Wettbewerbsverhalten auf dem Arzneimittelmarkt, S + W Steuer- und Wirtschaftsverlag, Hamburg.

- Wasem, J., Bramlage, P. (2008): Defined Daily Doses: Ein Instrument zur Kostensteuerung im Gesundheitswesen?, in *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement*, Nr. 13, S. 38-42.
- Zidek, W. (2004): Hochdruckleitlinien überarbeitet; Was ist praxisrelevant?, in: *MMW Fortschritte der Medizin*, Nr. 1-2/2004, 146. Jg., S.16-17.

## Fußnoten:

- 1 Vgl. IQWiG Vorbericht Nr. A05-09. 2008.
- 2 Vgl. WHO 1995 in Hoppe, UC/ Erdmann, E. 2003, Z *Kardiol* 90(3): 218-37.
- 3 Vgl. Prabhu, M. et al. (2005), 297ff.
- 4 Vgl. IQWiG Vorbericht Nr. A05-09, 2008.
- 5 Vgl. Zidek, W. (2004), S. 16.
- 6 Vgl. RKI (2008), Heft 43, Hypertonie, S. 10ff.
- 7 Vgl. GBE-Bund (2008a).
- 8 Vgl. RKI (2008), Heft 43, Hypertonie, S. 26.
- 9 Vgl. GBE-Bund (2008b).
- 10 Vgl. Häussler, B./Höer, A. et al. (2007), S. 109.
- 11 Vgl. Glaeske, G./Janhsen, K. (2007), S. 59 & 172.
- 12 Vgl. Schumacher, H.K., Greiner, W. (2008), S. 62.
- 13 Vgl. Tragende Gründe zu Beta-Rezeptorenblocker, 2008.
- 14 Vgl. Tragende Gründe zu ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika & Makrolide (neuere), 2008.
- 15 Als Jumbogruppe wird eine Gruppe von Arzneimitteln bezeichnet, in der sowohl patentfreie Generika, als auch noch im Patent stehende innovative Arzneien gemeinsam eingruppiert werden.
- 16 Bei relativ günstigen Packungsgrößen/wirkstärken Kombinationen wie z.B. (wvg0,2/pk20) steigt der Festbetrag durch die Umstellung der AMPPreisV im April 2004.
- 17 Preisadjustierungen erfolgen nicht einem vorab festgelegten Schema (z.B. jedes Jahr im März), sondern unvorhersehbar in dem Pflichtzeitraum von 2 Jahren.
- 18 wi stellt die Angabe der Wirkstoffmenge der aktiven Substanz pro Tablette dar nach Definition der Entscheidungsgrundlagen des GBA
- 19 Vgl. Vogelbruch, B. (1992), S. 179.
- 20 Vgl. Tragende Gründe zu ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika & Makrolide (neuere), 2008.
- 21 DDD messen normiert den Verbrauch pro Tag eines 70kg schweren Mannes in der Erhaltungsmedikation.
- 22 Vgl. Hernandez, A.F., Harrington, R.A. (2008), S. 1316.
- 23 Vgl. Scholze, J., Unger, Th. (2003), S. 1193f.
- 24 Vgl. Nitschmann, S. (2004), S. 1196.
- 25 Vgl. Pilote, L. et al. (2008), S. 1309.
- 26 Vgl. McLaughlin, M.A., Lala, A. (2008), S. 286.
- 27 Vgl. Schumacher, H.K., Greiner, W. (2008)/ Stargardt, T., Schreyögg, J., Busse, R. (2005).
- 28 Vgl. Entscheidungsgrundlagen des GBA zu Festbetragsgruppenbildungen, 2008.
- 29 Vgl. Schumacher, H.K., Greiner, W. (2008), S. 62f.
- 30 Vgl. Cone, M. (2001), S. 826.
- 31 Vgl. § 84 Abs. 7a SGB V.
- 32 Entscheidungsgrundlagen des GBA zu Festbetragsgruppenbildungen, 2008.
- 33 Vgl. § 35 Abs. 5 SGB V.
- 34 Vgl. Entscheidungsgrundlagen des GBA zu Festbeträgen, 2008.
- 35 Vgl. Pilote L., et al. (2008), S. 1308.
- 36 Vgl. Wasem, J., Bramlage, P. (2008), S. 39f.