

Aidelsburger, Pamela; Wasem, Jürgen

## Working Paper

Analyse des vorläufigen Berichtsplans des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen für eine Kosten-Nutzen-Bewertung zu Clopidogrel bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und beim akuten Koronarsyndrom

Diskussionsbeitrag, No. 181

## Provided in Cooperation with:

University of Duisburg-Essen, Institute of Business and Economic Studie (IBES)

*Suggested Citation:* Aidelsburger, Pamela; Wasem, Jürgen (2010) : Analyse des vorläufigen Berichtsplans des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen für eine Kosten-Nutzen-Bewertung zu Clopidogrel bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und beim akuten Koronarsyndrom, Diskussionsbeitrag, No. 181, Universität Duisburg-Essen, Fakultät für Wirtschaftswissenschaften, Essen

This Version is available at:

<https://hdl.handle.net/10419/40782>

### Standard-Nutzungsbedingungen:

Die Dokumente auf EconStor dürfen zu eigenen wissenschaftlichen Zwecken und zum Privatgebrauch gespeichert und kopiert werden.

Sie dürfen die Dokumente nicht für öffentliche oder kommerzielle Zwecke vervielfältigen, öffentlich ausstellen, öffentlich zugänglich machen, vertreiben oder anderweitig nutzen.

Sofern die Verfasser die Dokumente unter Open-Content-Lizenzen (insbesondere CC-Lizenzen) zur Verfügung gestellt haben sollten, gelten abweichend von diesen Nutzungsbedingungen die in der dort genannten Lizenz gewährten Nutzungsrechte.

### Terms of use:

*Documents in EconStor may be saved and copied for your personal and scholarly purposes.*

*You are not to copy documents for public or commercial purposes, to exhibit the documents publicly, to make them publicly available on the internet, or to distribute or otherwise use the documents in public.*

*If the documents have been made available under an Open Content Licence (especially Creative Commons Licences), you may exercise further usage rights as specified in the indicated licence.*

**Diskussionsbeitrag aus dem  
Fachbereich Wirtschaftswissenschaften  
Universität Duisburg-Essen  
Campus Essen**

**Nr. 181**

**Analyse des vorläufigen Berichtsplans des  
Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im  
Gesundheitswesen für eine Kosten-Nutzen-  
Bewertung zu Clopidogrel bei der peripheren  
arteriellen Verschlusskrankheit und beim  
akuten Koronarsyndrom**

Pamela Aidelsburger, Jürgen Wasem

Juli 2010

**Analyse des vorläufigen Berichtsplans des  
Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im  
Gesundheitswesen für eine Kosten-Nutzen-  
Bewertung zu Clopidogrel bei der peripheren  
arteriellen Verschlusskrankheit und beim  
akuten Koronarsyndrom**

*Bericht zu einem vom Verband Forschender  
Arzneimittelhersteller geförderten Projekt*

Dr. Pamela Aidelsburger MPH<sup>1</sup>, Prof. Dr. Jürgen Wasem<sup>2</sup>

**Juli 2010**

<sup>1</sup> Carem GmbH, Sauerlach

<sup>2</sup> Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftungslehrstuhl für Medizinmanagement,  
Universität Duisburg-Essen

## Inhaltsverzeichnis

Executive Summary .....	4
A. Projekthintergrund, Auftrag, Projektziele und Vorgehensweise.....	6
Projekthintergrund und Auftrag .....	6
Projektziele.....	6
Vorgehensweise .....	6
B. Analyse des Berichtsplans.....	7
Vergleichsinterventionen und Indikationen.....	7
Nutzenbewertung .....	10
Kostenerhebung .....	11
Modellierung.....	15
Bildung der Effizienzgrenze.....	17
C. Fazit.....	19
Referenzen.....	21

## Executive Summary

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 14. Juni 2010 auf seiner Homepage den „Vorläufigen Berichtsplan“ für den Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur „Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und beim akuten Koronarsyndrom“ veröffentlicht. Der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller (VFA) hat die CAREM GmbH in Kooperation mit Prof. Dr. Jürgen Wasem (Universität Duisburg-Essen) beauftragt, diesen vorläufigen Berichtsplan zu analysieren.

Der vorläufige Berichtsplan ist an den entscheidenden Punkten als Arbeitsplan für eine den gesetzlichen Anforderungen entsprechende Kosten-Nutzen-Bewertung unzureichend und steht in einigen Fällen nicht in Einklang mit zentralen Punkten des Methodenpapier des IQWiG zur Kosten-Nutzen-Bewertung (das seinerseits allerdings ebenfalls diskussionswürdig hinsichtlich der Umsetzung der gesetzlichen Anforderungen zur Kosten-Nutzen-Bewertung ist). Teilweise wird auch deutlich, dass die Verfahrensordnung sowie der Beschluss des G-BA zur Beauftragung des IQWiG konzeptionell problematisch sind.

Im Einzelnen:

- An zentralen Stellen liefert der Berichtsplan nicht die notwendige Transparenz und den notwendigen Detaillierungsgrad in der Darstellung der methodischen Vorgehensweise, so dass die Beteiligungsrechte von Stellungnehmenden nicht angemessen realisiert werden können. Es finden sich zahlreiche allgemeine Formulierungen, die für eine allgemeine Beschreibung von Methoden geeignet, jedoch nicht projektspezifisch sind. Entsprechende Formulierungen betreffen die Auswahl der Komparatoren als „versorgungsrelevanten Interventionen“, die sehr knappe Darstellung der geplanten Modellierung (z. B. keine Spezifizierung des Modelltyps), die Kostenerhebung (z. B. micro- oder macrocosting) bis hin zum gänzlichen Fehlen einer Beschreibung der Vorgehensweise zur kalkulatorischen Ermittlung des Höchstpreises.
- Die Auswahl der Komparatoren erscheint problematisch, da zugelassene Therapiealternativen nicht berücksichtigt werden, der berücksichtigte Komparator ASS in der Indikation periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) jedoch einen Off-Label-Use darstellt. Damit ist nicht ausgeschlossen, dass der Verlauf der Effizienzgrenze durch die (zudem nicht adäquat begründete) Auswahl der

Therapiealternativen beeinflusst wird und dies den Erstattungshöchstbetrag, den G-BA und GKV-Spitzenverband festzusetzen haben, determiniert.

- Die Erweiterung der Nutzenbewertung lässt nicht erkennen, inwieweit zusätzliche Interventionen berücksichtigt werden und auf welche Weise weitere relevante Endpunkte identifiziert werden sollen.
- Die Kostenerhebung wird, wie bereits angeführt, zu wenig detailliert dargestellt und ist teilweise fehlerhaft. Zu berichtigen wären die Berücksichtigung von Beitragsfreiheit bei Bezug von Krankengeld und der Preisindex zur Inflationierung.
- In den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über eine Beauftragung des IQWiG wird die Berücksichtigung eines Zeithorizontes, der über den Studienzeithorizont hinausgeht, gefordert. Das IQWiG unterscheidet in einem sekundären Szenario die Behandlungsdauer und den Zeithorizont der Kosten-Nutzen-Bewertung. Dabei liegt für Patienten mit Akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (NSTE-AKS) die Behandlungsdauer im sekundären Szenario unter der Behandlungsdauer im primären Szenario bei identischem Zeithorizont für die Kosten-Nutzen-Bewertung. Somit kann zumindest in diesem Fall nicht von einer Verlängerung des betrachteten Zeithorizontes im Sinne des G-BA die Rede sein.

## **A. Projekthintergrund, Auftrag, Projektziele und Vorgehensweise<sup>1</sup>**

### ***Projekthintergrund und Auftrag***

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 14. Juni 2010 auf seiner Homepage den „Vorläufigen Berichtsplan“ für den Auftrag G09-02 „Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und beim akuten Koronarsyndrom“ in der Version 1.0 (Stand: 02.06.2010) vorgelegt [1]. Das Stellungnahmeverfahren lässt Stellungnahmen bis zum 12. Juli 2010, 16.00 Uhr zu.

Der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller (VFA) hat die CAREM GmbH in Kooperation mit Prof. Dr. Jürgen Wasem (Universität Duisburg-Essen) beauftragt, diesen vorläufigen Berichtsplan zu analysieren. Die diesbezüglichen Analysen werden hiermit vorgelegt.

### ***Projektziele***

In diesem Papier wird insbesondere untersucht, inwieweit die im vorläufigen Berichtsplan zusammengefassten projektspezifischen Methoden als Basis für die Erarbeitung einer den gesetzlichen Anforderungen entsprechenden Kosten-Nutzen-Bewertung geeignet sind. Den Autoren dieses Papiers ist bewusst, dass nicht immer alle methodischen Vorgehensweisen im Vorfeld einer Evaluation eindeutig festgelegt werden können. Bei fehlender oder zu wenig detaillierter Darstellung methodischer Arbeitsschritte im untersuchten Berichtsplan werden hier mögliche Implikationen für die Kosten-Nutzen-Bewertung diskutiert. Insbesondere wird aufgezeigt, warum eine Festlegung der anzuwendenden Methodik bei ausgewählten Punkten als sinnvoll erachtet wird. An geeigneten Stellen wird darüber hinaus geprüft, inwieweit der vorläufige Berichtsplan mit dem Methodenpapier des IQWiG zur Kosten-Nutzen-Bewertung übereinstimmt [2] – ohne allerdings darauf einzugehen, ob das Methodenpapier des IQWiG selbst eine geeignete Basis für eine den gesetzlichen Anforderungen entsprechende Kosten-Nutzen-Bewertung darstellt.

### ***Vorgehensweise***

In dieser Analyse wird für die Untersuchungsaspekte Vergleichsinterventionen und Indikationen, Nutzenbewertung, Kostenerhebung, Modellierung und Bildung der Effizienzgrenze jeweils untersucht, inwieweit die Aussagen des vorläufigen Berichtsplans geeignet sind, eine den gesetzlichen Anforderungen entsprechende Kosten-Nutzen-Bewertung zu gewährleisten. Neben der Einhaltung internationaler Standards der

---

<sup>1</sup> Die Verfasser danken Susanne Staudt für die Durchsicht des Textes auf sprachliche Mängel.

Gesundheitsökonomie ist vom vorläufigen Berichtsplan insbesondere eine „hohe Verfahrenstransparenz“ zu gewährleisten. Dem Berichtsplan kommt in diesem Zusammenhang eine besonders zentrale Rolle zu: Aus ihm muss hinreichend detailliert zu erkennen sein, wie die Kosten-Nutzen-Bewertung durchgeführt werden soll. Nur dann besteht für die angemessen zu beteiligenden Personengruppen eine hinreichende Transparenz, um ihre Beteiligungsrechte auch adäquat wahrnehmen können. Dies wird in dem vorliegenden Papier geprüft.

## **B. Analyse des Berichtsplans**

### ***Vergleichsinterventionen und Indikationen***

Das Ergebnis der Kosten-Nutzen-Bewertung soll nach dem Methodenpapier des IQWiG in einer Effizienzgrenze dargestellt werden [2: S. 31 ff.]; entsprechend sieht auch der vorläufige Berichtsplan die Konstruktion einer Effizienzgrenze vor [1: S. 36]. Für den vom IQWiG schließlich empfohlenen Erstattungshöchstbetrag ist der Verlauf der Effizienzgrenze von zentraler Bedeutung, wird doch im diesem Konzept der Verlauf der Effizienzgrenze „verlängert“, um über die Steigung der verlängerten Effizienzgrenze den Höchstpreis des evaluierten Arzneimittels beurteilen zu können.

Daher kommt der Frage, welche Arzneimittel (und andere therapeutische Interventionen) in die Kosten-Nutzen-Bewertung eingeschlossen werden, fundamentale Bedeutung zu – je nachdem, welche Interventionen eingeschlossen werden, ergeben sich unterschiedliche Verläufe der Effizienzgrenze - und damit auch unterschiedliche Steigungen in der Verlängerung der Effizienzgrenze. Der Ein- und Ausschluss von Interventionen kann somit Einfluss auf das Ergebnis der Kosten-Nutzen-Bewertung haben.

Das Methodenpapier des IQWiG zur Kosten-Nutzen-Bewertung sieht vor, „alle in einem Indikationsgebiet versorgungsrelevanten Interventionen“ in die Untersuchung einzubeziehen [2: S. 15]. Eine nähere Definition des Kriteriums der „Versorgungsrelevanz“ wird nicht gegeben; sofern der G-BA dieses Kriterium im jeweiligen Auftrag nicht spezifiziert, bleibt daher die Gefahr eine Auswahlwillkür bestehen.

Im konkreten Fall der Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel betont der vorläufige Berichtsplan, es gelte, die Effizienzgrenze „über alle versorgungsrelevanten Handlungsalternativen“ zu erstellen [1: S. 12]. Hierfür soll eine Ergänzung der Ergebnisse der Nutzenbewertung erfolgen. Diese Ergänzung beschränkt sich nur auf den Einschluss der Behandlung mit Placebo als Vergleichsintervention in beiden angeführten Indikationen (pAVK und akutes Koronarsyndrom (AKS)), nicht jedoch auf weitere Komparatoren [1: S. 19ff]. Zudem wird nach dem vorläufigen Berichtsplan für die Kosten-Nutzen-Bewertung von



Clopidogrel in beiden Indikationen nur jeweils die Monotherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) als Vergleichsintervention betrachtet [1: S. 13]. Diese Auswahl wird weder im vorläufigen Berichtsplan des IQWiG noch in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA [10] begründet und erscheint insoweit willkürlich. Der Umstand, dass die Monotherapie mit ASS die Vergleichstherapie bei den beiden abgeschlossenen Nutzenbewertungen des IQWiG zu Clopidogrel war [3, 4], kann jedenfalls keine hinreichende Begründung darstellen, da dies dem konkreten diesbezüglichen Auftrag des G-BA geschuldet war [5]. Auch, dass der G-BA für die Kosten-Nutzen-Bewertung die Monotherapie mit ASS als Komparator benannt hat [6], kann allenfalls das Minimum der einzuschließenden Komparatoren benennen. Bei der Kosten-Nutzen-Bewertung im Rahmen des Konzeptes einer Effizienzgrenze muss es aber – wie ausgeführt – darum gehen, umfassend sämtliche Therapiealternativen zu untersuchen, da jede von ihnen einen Punkt auf der Effizienzgrenze darstellt. Somit ist auch die Erweiterung der Nutzenbewertung in keinem Fall ausreichend, um alle relevanten Komparatoren einzuschließen.

Die Beschränkung auf den Komparator ASS ist darüber hinaus auch inhaltlich problematisch: Auch Ticlopidin, Dipyridamol, Cilostazol und Sulfinpyrazon kommen bei der pAVK als therapeutische Alternativen in Betracht. Diese Frage der einzuschließenden Komparatoren stellt sich auch vor dem Hintergrund, dass in den dargestellten Einflussdiagrammen [1: S. 30f] von Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) im Allgemeinen die Rede ist und nicht von einer vorab definierten Auswahl an TAH. Zudem ist zu beachten, dass ein nicht unwesentlicher Teil der Patienten, für die eine der zugelassenen Indikationen von Clopidogrel als Kombinationstherapie gilt, auch an symptomatischer pAVK erkrankt sein dürfte, so dass auch bei der pAVK die Kombinationstherapie „Clopidogrel + ASS“ nicht aus der Untersuchung ausgeklammert werden sollte, obwohl Clopidogrel in Kombination mit ASS zur Anwendung bei Patienten mit symptomatischer pAVK in Deutschland nicht zugelassen und daher mit dieser Indikation auch nicht verordnungsfähig ist. Beim AKS müsste auch die Kombination von Prasugrel und ASS als Komparator Berücksichtigung finden, da diese Kombinationstherapie nicht vollständig von der Versorgung der GKV-Versicherten ausgeschlossen ist.

Fraglich ist auch, wie mit der Indikation „Anwendung von Clopidogrel nach elektivem Einsatz von beschichteten oder unbeschichteten Stents“ verfahren werden sollte. Auch in dieser Anwendung weist Clopidogrel möglicherweise gegenüber anderen Prophylaxeoptionen einen Zusatznutzen auf. Jedoch ist der Einsatz von Clopidogrel bei elektiver Stent-Implantation, also ohne Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms, von der Zulassung nicht gedeckt, weswegen das IQWiG diese Indikation nicht berücksichtigt. Andererseits wird nach einem Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie die Anwendung von Clopidogrel bei elektivem Drug Eluting Stent (DES)-Stenting für einen Zeitraum von 6-12 Monaten

empfohlen [7]. Auch die Tatsache, dass nach Auskünften des Medizinischen Dienst der Krankenkassen (MDK) bei Verordnungen bis zu 6 Monaten keine Regressforderungen oder Prüfanträge bekannt sind, kann so interpretiert werden, dass dies in dieser Indikation als bestimmungsgemäßer Gebrauch anzusehen ist.

Umgekehrt gilt, dass das IQWiG – gemäß Beauftragung durch den G-BA [6] – die Behandlung mit ASS als Komparator zu berücksichtigen hat, obwohl ASS in Deutschland zur Thrombozytenaggregationshemmung bei pAVK-Patienten nicht zugelassen ist. Ein zulassungskonformer Einsatz von ASS liegt bei diesen Patienten nur vor, soweit sie bereits einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erlitten oder sich einem gefäßchirurgischen oder interventionellen Eingriff wie z. B. einer Koronarangioplastie unterzogen haben, da dies zugelassene Indikationen für niedrig dosiertes ASS sind. Für Patienten, auf die diese Voraussetzung nicht zutrifft, ist der Einsatz von ASS off-label. Eine Off-label-Anwendung ist aber im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung in der Regel nicht verordnungsfähig. Damit müsste für diese Patienten ASS als Behandlungsalternative ausgeklammert werden. Es erscheint aber naheliegend, die Anwendung von ASS zur Sekundärprävention atherothrombotischer Ereignisse als bestimmungsgemäßen Arzneimittelgebrauch zu bewerten, da ASS bei dieser Indikation zum Therapiestandard gehört und in verschiedenen internationalen Leitlinien für diese Indikation empfohlen wird, ohne dass Hersteller diesen Empfehlungen ausdrücklich widersprochen hätten; ganz im Gegenteil werden neuerdings die Ergebnisse der CLIPS-Studie von Pharma-Unternehmen zur Bewerbung von ASS als Arzneimittel zur Sekundärprävention vaskulärer Ereignisse bei pAVK-Patienten genutzt. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Anwendung von ASS bei pAVK-Patienten unter zulassungsrechtlichen Gesichtspunkten unproblematisch ist. Wenn aber ein für diese Indikation nicht zugelassenes Arzneimittel im Berichtsplan des IQWiG als Komparator gewählt wird, stellt sich die Frage nach der Nicht-Berücksichtigung anderer, zugelassener Vergleichstherapien umso stärker.

Dies sind – um dies noch einmal zu betonen – keine rein theoretischen Überlegungen. In der Welt der Effizienzgrenzenkonstruktion kommt ihnen vielmehr erhebliche praktische Bedeutung zu, da der Verlauf der Effizienzgrenze (und damit auch ihre Verlängerung) von den einbezogenen Komparatoren abhängt. Für Clopidogrel mag also – überspitzt formuliert – der festzusetzende Erstattungshöchstbetrag wesentlich davon abhängen, welche Komparatoren das IQWiG ein- oder ausgeschlossen hat. Die Nicht-Begründung der im Berichtsplan gewählten Vorgehensweise ist unter dieser Perspektive in hohem Maße problematisch: Werden nur ASS und ggf. Placebo als Vergleichstherapien zugelassen, ergibt sich möglicherweise insbesondere eine deutlich andere Steigung des (für die Verlängerung im Rahmen der Beurteilung der Kosteneffektivität relevanten) letzten Abschnitts der Effizienzgrenze vor der Verlängerung.

## **Nutzenbewertung**

In der Kosten-Nutzen-Bewertung, mit der der G-BA das IQWiG beauftragt hat, ist für die in die Untersuchung einbezogenen Interventionen eine Ergänzung der Nutzenbewertung durchzuführen. Der vorläufige Berichtsplan geht davon aus, dass Basis zunächst einmal die beiden Nutzenbewertungen zu Clopidogrel in Bezug auf die Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen und das Akute Koronarsyndrom sind, die es zu ergänzen gilt [1: S. 12]. Wird davon abgesehen, dass die Methodik – und demzufolge auch die Schlussfolgerungen – der Nutzenbewertung zur Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen umstritten war [8], ist dies grundsätzlich zutreffend.

Hinsichtlich der Methodik zur Nutzenbewertung ist zu diskutieren, warum nicht weitere Interventionen, die zur Bildung der Effizienzgrenze notwendig wären (vgl. dazu den vorangegangenen Abschnitt), in der ergänzenden Nutzenbewertung aufgenommen werden.

Zudem besteht bei den zu berücksichtigenden Endpunkten und der Art, wie diese in der Nutzenbewertung erfasst werden, Klärungsbedarf. In den Einflussdiagrammen findet sich unter dem Punkt patientenrelevante Endpunkte u. a. der Begriff „Lebensqualität“. Für die Bewertung der Lebensqualität wurde bislang in den vom IQWiG durchgeführten Nutzenbewertungen keine Evidenz gefunden. Auch wenn vom IQWiG formuliert wird, dass „Sofern sich im Rahmen der Ergänzung der Nutzenbewertung Informationen zu weiteren relevanten Endpunkten ergeben, soweit sie den im SGB V festgelegten Kriterien für den Patientennutzen entsprechen, können diese berücksichtigt werden.“ [1: S. 15], bleibt in der später dargestellten methodischen Vorgehensweise offen, wie zusätzliche Informationen gefunden werden sollen, da in den Tabellen 2-5 als Einschlusskriterium formuliert wird: „mindestens einer der in Abschnitt 4.1.3 formulierten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet“. Hier finden sich allerdings nur patientenrelevante Endpunkte, für die in der vorausgegangenen Nutzenbewertung bereits Evidenz gefunden wurde. Unter Verwendung dieses Einschlusskriteriums können somit keine neuen relevanten Endpunkte identifiziert werden. Bestenfalls werden Studien zu den bestehenden Endpunkten identifiziert. Endpunkte, zu denen in der vorausgegangenen Nutzenbewertung keine Evidenz gefunden wurde, bleiben auch in der ergänzenden Nutzenbewertung unberücksichtigt, z. B. die Lebensqualität.

Das IQWiG beabsichtigt nach dem vorläufigen Berichtsplan eine Erweiterung sowie eine Aktualisierung der Nutzenbewertung. Die Erweiterung der Nutzenbewertung sieht in der Indikation pAVK die Prüfinerventionen 1) Clopidogrel als Monotherapie und 2) ASS als Monotherapie im Vergleich zu Placebo vor. Entsprechend wird für die Nutzenbewertung in der Indikation AKS als Erweiterung die (1) Kombinationstherapie Clopidogrel mit ASS und (2)

die Monotherapie mit ASS im Vergleich zur Behandlung mit Placebo festgelegt. Das IQWiG verwendet hierbei zwei unterschiedliche Vorgehensweisen: Für den Vergleich von ASS vs. Placebo und den Vergleich von Clopidogrel (plus ASS) vs. Placebo sollen ausschließlich systematische Übersichten herangezogen werden, während für eine Aktualisierung des Vergleichs von Clopidogrel mit ASS neuere (seit Erscheinen der beiden IQWiG-Berichte zu Clopidogrel publizierte) Primärstudien berücksichtigt werden sollen [1: S. 19]. Anschließend sollen die Ergebnisse beider Vorgehensweisen in einer Informationssynthese zusammengeführt werden [1: S. 23]. Dies erscheint problematisch. Für die Konstruktion der Effizienzgrenze sind alle identifizierten Vergleiche relevant. Daher muss auch das Niveau der Suchstrategie für alle Vergleiche gleich sein – insbesondere ist nicht auszuschließen, dass bei der genannten Beschränkung auf systematische Übersichtsarbeiten Studienergebnisse aus relevanten Primärstudien nicht identifiziert werden können. Dies beeinflusst möglicherweise den Verlauf der Effizienzgrenze entscheidend.

In der methodischen Vorgehensweise muss zudem sichergestellt werden, dass in den systematischen Übersichten nicht aufgrund von dort definierten Recherchezeiträumen ein Ausschluss von Studien erfolgt, die älteren Datums sind. Insbesondere für den Vergleich von ASS gegen Placebo muss damit gerechnet werden, dass Studien zeitlich weit zurückliegen. Der vorläufige Berichtsplan sollte außerdem anführen, wie mit Studienergebnissen (z. B. dem Eintreten eines tödlichen Ereignisses) umgegangen werden soll, die in Studien berichtet werden, die in Bezug auf ihr Publikationsdatum weit auseinander liegen. Die Versorgung von Patienten mit Myokardinfarkt und Schlaganfall hat sich im Verlauf der letzten 20 bis 30 Jahre in Deutschland dramatisch verändert, so dass sich unterschiedliche berichtete Ereignisraten nicht zwangsläufig auf eine verbesserte medikamentöse Therapie zurückführen lassen.

### ***Kostenerhebung***

Während die Nutzenbewertung der Kosten-Nutzen-Bewertung partiell auf den vorangegangenen Nutzenbewertungen des IQWiG aufsetzt, ist die Kostenerhebung vollständig originär durchzuführen. Die methodische Vorgehensbeschreibung zur Bestimmung der Kosten [1: S. 24ff] gliedert sich in die fünf Abschnitte „Ressourcenidentifikation“, „Mengenerfassung der Ressourcen“, „Bewertung der Ressourceneinheiten“, „Systematische Recherche nach Daten im Rahmen der Bestimmung der Kosten“ und „Zusammenfassende Bewertung und Darstellung der Ergebnisse der Kostenbestimmung“.

Die Kostenerhebung berücksichtigt nach dem vorläufigen Berichtsplan zwei Perspektiven: die der GKV-Versichertengemeinschaft und die Perspektive der Sozialversicherungsträger. Damit setzt der vorläufige Berichtsplan eine entsprechende Beauftragung durch den G-BA um, der basierend auf § 10b Nr. 3 seiner Verfahrensordnung [9] die Vorgabe gemacht hat,

die Perspektive „primär auf die Versichertengemeinschaft der gesetzlichen Krankenversicherung auszurichten“ [6], und das IQWiG darüber hinaus beauftragt hat „zu prüfen, ob in diesem Auftrag ausnahmsweise die Perspektive auf andere Sozialversicherungsträger auszuweiten ist“ [10].

Die Berücksichtigung von Kosten, die aus der Perspektive der Versichertengemeinschaft entstehen, erscheint unvollständig: Während des Bezugs von Krankengeld entsteht Beitragsfreiheit (§ 224 SGB V); damit entgehen der Versichertengemeinschaft Beiträge. Nach dem Arbeitspapier Kostenbestimmung des IQWiG (Version 1.0 vom 12.10.2009) ist dieser Beitragsausfall bei der Kostenerhebung zu berücksichtigen [11: S. 27]. Gleiches gilt für die Beitragszahlungen an die Rentenversicherung, Pflegeversicherung und Arbeitslosenversicherung, die (hälftig) zulasten der Krankenversicherung (und damit der Versichertengemeinschaft) bei Bezug von Krankengeld erfolgen. Im vorläufigen Berichtsplan des IQWiG werden diese Kosten jedoch offensichtlich nicht berücksichtigt.

Im Zusammenhang mit der eingenommenen Perspektive der Versichertengemeinschaft fehlt auch jede Aussage zur Behandlung von im Wege der Selbstmedikation eingenommenen Arzneimitteln.

Die Kosten-Informationen werden – darauf weist der vorläufige Berichtsplan in zutreffender Weise hin – aus unterschiedlichen Bezugsjahren stammen (können). Der vorläufige Berichtsplan möchte Kosten „ab 2005“ berücksichtigen [1: S. 27]. Dies ist allerdings eine sehr grobe Festlegung, die dem IQWiG sehr weiten Spielraum lässt, welche Kostendaten es auswählt. Dies ist insbesondere deswegen von Bedeutung, weil sich die Strukturen der Vergütungssysteme und die Preise der eingesetzten Ressourcen in unterschiedlichen Jahren teilweise erheblich unterscheiden mögen. Dies soll beispielhaft verdeutlicht werden:

- Das DRG-System ist kontinuierlich verändert worden. Je nach Kalenderjahr, für welches Krankenhausleistungen eingestuft werden, ergeben sich daher möglicherweise andere DRGs und damit andere Kosten. Zudem gibt der vorläufige Berichtsplan keine Auskunft darüber, nach welchem Verfahren bei Auswahl mehrerer DRGs die jeweils zu berücksichtigende DRG ausgewählt werden soll – so können Schlaganfall und Herzinfarkte mehreren DRGs zugeordnet werden. Je nach gewähltem Bezugsjahr für den DRG-Katalog und gewähltem Verfahren für die Auswahl der relevanten DRG können unterschiedliche Kosten resultieren. Damit aber ergibt sich eine unterschiedliche Verortung einer untersuchten Intervention entlang der X-Achse (Kostenseite) im Effizienzgrenzenkonzept, so dass sich unterschiedliche Empfehlungen für Erstattungshöchstbeträge ergeben können. Die Auswahlentscheidungen haben also unmittelbaren Einfluss auf die Erstattungshöchstbeträge, mit denen die pharmazeutischen Hersteller konfrontiert

werden. Vor diesem Hintergrund ist es unakzeptabel, dass der vorläufige Berichtsplan keine konkretisierenden Angaben macht und somit einen weiten Ermessensspielraum in der Auswahl methodischer Vorgehensweisen lässt, die zur Sicherstellung der erwünschten Verfahrenstransparenz im Rahmen des vorläufigen Berichtsplans diskutiert werden sollten.

- Das Vergütungssystem für niedergelassene Ärzte ist mehrfach seit 2005 verändert worden. Die ärztlichen Leistungen werden in unterschiedlichen Vergütungssystem-Jahren daher unterschiedlich vergütet und es entstehen für die GKV-Versichertengemeinschaft unterschiedliche Kosten. Der vorläufige Berichtsplan schweigt sich darüber aus, wie damit umgegangen werden soll. Mit dem ab 2008 geltenden Vergütungssystem hat der Pauschalierungsgrad der Vergütungen erheblich zugenommen. Es ist daher zu entscheiden, ob die Pauschalen in den relevanten Fällen hinsichtlich der zur Rede stehenden durch die Vertragsärzte erbrachten einzelnen Leistungen aufgeteilt oder ob die komplette Pauschale berücksichtigt werden soll – dazu trifft der vorläufige Berichtsplan jedoch keine Feststellungen. Unterschiedliche Handhabungen führen aber letztlich zu unterschiedlichen Kosten, einer unterschiedlichen Positionierung im Effizienzgrenzenschema und damit unterschiedlichen Beschlüssen zum Erstattungshöchstbetrag der gesetzlichen Krankenversicherung. Es ist daher zu fordern, dass der vorläufige Berichtsplan hier sehr viel detailliertere Festlegungen trifft, damit nicht im Nachhinein der Vorwurf erhoben werden könnte, das IQWiG habe seine Auswahl unter verschiedenen Möglichkeiten auch „vom Ergebnis her“ getroffen.
- Arzneimittelpreise sind nicht konstant. Etwa ändern sie sich, unabhängig von allgemeinen Marktentwicklungen, erheblich, wenn Arzneimittel generikafähig werden. Auch sind in dem relevanten Indikationsspektrum seit 2005 neue Arzneimittel auf den Markt gekommen, die (z. B. bei der Abbildung der Kosten der Behandlung von Herzinfarkten) berücksichtigt werden müssten. Der vorläufige Berichtsplan macht zu diesem im Zeitablauf variablen Verordnungsmuster („seit 2005“) keine näheren Angaben; auch wird die zu verwendende Quelle der Arzneimittelpreise nicht definiert. Es wird weiterhin nicht ausgeführt, wie mit Rabatten, die pharmazeutische Hersteller mit einzelnen Krankenkassen vereinbaren, umgegangen werden soll. Je nach gewählter Vorgehensweise können letztlich unterschiedliche Erstattungshöchstbeträge für die von der Kosten-Nutzen-Bewertung betroffenen pharmazeutischen Hersteller resultieren. Es ist daher zu fordern, dass der vorläufige Berichtsplan eine hinreichende Bestimmtheit hinsichtlich der gewählten Vorgehensweise aufweist.

- Die voranstehenden Ausführungen gelten für die Ressourcenverbräuche bei Heil- und Hilfsmitteln entsprechend.

Bei der Erhebung der Mengen verbrauchter Ressourcen sind große Unterschiede möglich, so dass die Verortung einer Intervention auf der Effizienzgrenze (und die daraus resultierende Festsetzung eines Erstattungshöchstbetrages) in starkem Maße von den Details des Vorgehens abhängt. Es muss den pharmazeutischen Herstellern daher im Stellungnahmeverfahren zum vorläufigen Berichtsplan möglich sein, zu dem beabsichtigten Vorgehen Stellung zu nehmen. Das IQWiG führt jedoch zu dem beabsichtigten Vorgehen lediglich aus: „Soweit sinnvoll und in Abhängigkeit von der Datenlage möglich, wird der Ressourcenverbrauch einzelner relevanter Kostenkomponenten (z. B. nicht erstattungsfähige Kosten) detailliert nach dem Micro-Costing-Ansatz erfasst. Sofern dies nicht möglich ist, erfolgt die Mengenerfassung des Ressourcenkonsums nach dem Macro-Costing-Ansatz.“ [1: S. 25f]. Dies ist in keinerlei Hinsicht eine konkrete Beschreibung dessen, was gemacht werden soll. So wird etwa hinsichtlich des Micro-Costing nicht einmal deutlich, inwieweit das Institut auf eigens erhobene Daten im Vergleich zu Literaturdaten Bezug nehmen wird. Dies setzt sich bei den Tabellen 6 und 7 [1: S. 24f] fort: Was wird bei einem ambulanten Arzt-Kontakt abgefragt? Welche Medikamente werden berücksichtigt? Welche Heilmittel sind relevant? Die Aussagen im vorläufigen Berichtsplan lassen dem IQWiG jeglichen Gestaltungsspielraum. Daher ist die vorliegende Fassung des vorläufigen Berichtsplanes nicht für das Stellungnahmeverfahren geeignet.

Neben der Therapie der pAVK und des AKS kommt den Kosten von Ereignissen wie Schlaganfall oder Herzinfarkt erhebliche Bedeutung bei der beauftragten Kosten-Nutzen-Bewertung zu. Diese Ereignisse fehlen jedoch in den relevanten Tabellen 8 und 9 des vorläufigen Berichtsplans. Ein Einschluss nur von Studien für Patienten mit pAVK oder AKS wird hier nicht zu geeigneten Ergebnissen führen, vielmehr müssen auch Studien für Schlaganfall oder Herzinfarkt aus anderen Patientenkollektiven mit eingeschlossen werden.

Die Kostenanalyse wird sich auch mit den Kosten von Patienten zu befassen haben, die im modellierten Zeitraum versterben. Der vorläufige Berichtsplan enthält (wie übrigens auch das Methodenpapier zur Kosten-Nutzen-Bewertung selber) keine Aussagen, wie mit den todesbedingten Kosten umgegangen werden soll.

Fehl geht der vorläufige Berichtsplan bei der notwendigen Inflationierung auf ein gemeinsames Basisjahr. Hier sieht der vorläufige Berichtsplan vor: Die Inflationsanpassung „erfolgt auf Grundlage spezifischer Inflationsraten für Gesundheitsleistungen in Deutschland (die vom Statistischen Bundesamt zur Verfügung gestellt werden)“ [1: S. 26]. Die spezifischen Inflationsraten für Gesundheitsleistungen in Deutschland sind jedoch nicht zur Abbildung der Preisentwicklung geeignet. Sie bilden in erster Linie die Preisentwicklung der

vom Privatverbraucher out of pocket erworbenen Gesundheitsleistungen ab, sind aber für Gesundheitsleistungen, die von den Krankenkassen gezahlt werden ungeeignet. Entsprechend hatte – zutreffend – das IQWiG-Methodenpapier zur Kosten-Nutzen-Bewertung formuliert, falls eine Inflationierung erforderlich sei, sollte „die reale Preissteigerungsrate für die betreffende medizinische Dienstleistung angesetzt werden. Ist dies nicht möglich, kann auf die allgemeine Preissteigerungsrate, wie sie vom Statistischen Bundesamt jährlich für das Vorjahr zur Verfügung gestellt wird, zurückgegriffen werden“ [2: S. 25].

Der vorläufige Berichtsplan möchte auch „durch den G-BA übermittelte Unterlagen“ [1: S. 29] Kostendaten auswerten. Hier fehlt eine Ausführung zur öffentlichen Zugänglichkeit dieser Daten. Wird die Effizienzgrenze aufgrund von Daten, die nicht öffentlich zugänglich sind, gezeichnet, muss der Hersteller einen Erstattungshöchstpreis gegen sich gelten lassen, dessen informationelle Grundlagen nicht überprüfbar sind.

### **Modellierung**

Die Zusammenführung der Daten zu Kosten und Nutzen wird in der Kosten-Nutzen-Bewertung durch das IQWiG unter Verwendung eines entscheidungsanalytischen Modells erfolgen. Dabei werden zwei unterschiedliche Zeithorizonte den Berechnungen zugrunde liegen. Das primäre Szenario umfasst den Zeitraum, für den Evidenz aus randomisierten klinischen Studien (RCT) vorliegt, das sekundäre Szenario einen längerfristigen Zeitraum.

Entsprechend dem vorläufigen Berichtsplan erfolgt die Festlegung auf eine bestimmte Modellierungstechnik nicht im Voraus sondern in Abhängigkeit der Datenlage [1: S. 31]. In Abhängigkeit der Verfügbarkeit von individuellen Patientendaten wird entschieden, ob eine Simulation auf Individualebene oder eine Kohortensimulation durchgeführt wird.

Dem Methodenpapier des IQWiG folgend [2: S. 28] sollen bei der Auswahl der Modellierungstechnik die wissenschaftliche Fragestellung sowie die Charakteristika der zu bewertenden Technologie und der entsprechenden Erkrankung sowie die Rahmenbedingungen bedacht werden. Im Arbeitspapier Modellierung des IQWiG wird dieser Punkt aufgegriffen und erweitert um die Feststellung: „Der geeignete Prozess zur Entwicklung eines Modells, das alle relevanten Bewertungsprobleme berücksichtigt, erfordert vorab, das Modellkonzept vollständig zu konstruieren und zu verstehen, die verfügbaren Daten zu erheben und die funktionalen Beziehungen zu erfassen. Erst dann sollte eine Modellierungstechnik gewählt werden. Die vom IQWiG im Einzelfall eingesetzte Modellierungstechnik wird projektspezifisch im vorläufigen Berichtsplan beschrieben und zur Diskussion gestellt.“ [12: S. 19]



Im vorläufigen Berichtsplan wird die Auswahl der verwendeten Modellierungstechnik hingegen nicht berichtet und nicht begründet. Insofern kann das zentrale methodische Instrument in der Zusammenführung von Kosten und Nutzen im Rahmen dieser Stellungnahme nicht diskutiert werden. Als einziges Kriterium, das der Auswahl der Modellierungstechnik zugrunde liegt, wird die Datenverfügbarkeit genannt. Somit bleibt der vorläufige Berichtsplan an dieser Stelle hinter den Anforderungen des Methodenpapiers des IQWiG zurück. Auf weitere Entscheidungskriterien, wie sie vom IQWiG an anderer Stelle selbst genannt werden, sollte in der Begründung der Auswahl der Modellierungstechnik durch das IQWiG auch im vorläufigen Berichtsplan eingegangen werden.

Des Weiteren sollte eindeutig formuliert werden, ob für beide Indikationen ein gemeinsames Modell entwickelt und berechnet wird oder für jede Indikation ein separates Modell. Bislang ist in den Ausführungen des vorläufigen Berichtsplans nur von einem Modell die Rede [1: S. 31]. In Anbetracht der unterschiedlichen Endpunkte, die für jede Indikation betrachtet werden sollen, wäre die Entwicklung nur eines Modells jedoch befremdlich.

Die dargestellten Einflussdiagramme [1: S. 30f] führen unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) als relevanten Aspekt in den betrachteten Entscheidungsproblemen an. Die weiteren Ausführungen gehen auf die Abbildung von UAW im entscheidungsanalytischen Modell nicht weiter ein. Es bleibt somit offen, ob und in welcher Form UAW im entscheidungsanalytischen Modell berücksichtigt werden. Wünschenswert wäre eine klare Abgrenzung der Begriffe „UAW“ und „Schaden“, die im vorläufigen Berichtsplan verwendet werden. Ferner sollte eindeutig dargestellt werden, an welchen Stellen Schaden und UAW in die Festsetzung des Höchstpreises eingehen. So weit aus dem vorläufigen Berichtsplan entnommen werden kann, wird der Schaden als Endpunkt alleine bei der Kombinationstherapie als Blutungskomplikationen berücksichtigt. Weiterer Schaden oder UAW werden demnach weder auf der Effektseite noch auf der Kostenseite einbezogen.

Entsprechend den Tragenden Gründen des G-BA soll in der Kosten-Nutzen-Bewertung auch ein Zeitraum berücksichtigt werden, der über die Dauer der in der Nutzenbewertung einbezogenen Studien hinausgeht, da die Auswirkungen der Behandlung eines AKS und einer pAVK von längerfristiger Natur sind [10].

Dies impliziert nach Auffassung der Autoren dieses Gutachtens, dass neben dem studienbelegten Zeithorizont auch ein längerfristiger Zeithorizont betrachtet werden soll. Entsprechend wird im vorläufigen Berichtsplan für das primäre Szenario ein Zeithorizont für die Behandlung mit Clopidogrel von 36 Monaten veranschlagt und für das sekundäre Szenario ein lebenslanger Zeithorizont. Aus dem Abschlussbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung von Clopidogrel konnte sich der Zeithorizont von 36 Monaten nicht

verifizieren lassen, da die in erster Linie herangezogene CAPRIE-Studie eine mittlere Beobachtungsdauer von 1,9 Jahren nennt und die berichteten Ereignisraten auf diese Beobachtungsdauer bezieht. „Die geplante Behandlungszeit in der CAPRIE-Studie betrug 1 bis 3 Jahre, die tatsächliche mittlere Beobachtungszeit lag, unabhängig vom betrachteten Ereignis zwischen 1,6 und 1,9 Jahren.“ [4].

Weniger eindeutig formuliert sind die betrachteten Zeithorizonte für das AKS.

	Primäres Szenario	Sekundäres Szenario	
	Behandlungsdauer = Zeithorizont der KNB	Behandlungsdauer	Zeithorizont der KNB
NSTE-AKS	12 Monate	3 Monate	12 Monate
STEMI	28 Tage	bezogen auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes	12 Monate

Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass für das primäre Szenario der Kosten-Nutzen-Bewertung der studienbelegte Zeithorizont zugrunde gelegt wird. Im sekundären Szenario beträgt der Zeithorizont der Kosten-Nutzen-Bewertung 12 Monate sowohl für NSTE-AKS als auch ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI), jedoch ist die Behandlungsdauer in diesen Fällen für NSTE-AKS nur 3 Monate und somit kürzer als im primären Szenario. Für die Behandlungsdauer bei STEMI wird keine konkrete Behandlungsdauer angegeben. Somit wird zwar bei STEMI ein – wie vom G-BA – geforderter längerer Zeithorizont betrachtet, bei gleichzeitig (zumindest bei NSTE-AKS) reduzierter Behandlungsdauer. Es sollte diskutiert werden, inwieweit dieses Vorgehen der Forderung des G-BA in Bezug auf die Abbildung eines längeren Zeithorizonts Rechnung trägt und auch welchen Einfluss die Limitierung der Behandlungsdauer bei Patienten mit NSTE-AKS auf drei Monate hat, wenn dies unter dem Argument erfolgt, dass „...belegtermaßen für diesen Zeitraum der Nutzen durch die Risikoreduktion den Schaden durch die Blutungskomplikation überwiegt.“ [1: S. 17]. An dieser Stelle stellt sich die Frage, wie die Berücksichtigung eines möglichen Schadens bei der Festsetzung des Höchstpreises erfolgen soll und ob es nicht durch eine Limitation der betrachteten Behandlungsdauer zu einer „doppelten Berücksichtigung“ des Schadens kommt.

### ***Bildung der Effizienzgrenze***

Entsprechend dem vorläufigen Berichtsplan wird für jeden betrachteten Endpunkt eine separate Effizienzgrenze erstellt und diese dem Entscheidungsträger zur Verfügung gestellt. „Der zu empfehlende Höchstpreis wird kalkulatorisch aus den Effizienzgrenzen der 3 separaten Indikationen ermittelt und mit einem Maximum und Minimum ausgewiesen.“ [1: S.

36]. Sollten sich aus der ergänzenden Nutzenbewertung Informationen zu weiteren relevanten Endpunkten ergeben, dann können diese aufgenommen werden.

Betrachtete Endpunkte sind

für die symptomatische pAVK [1: S. 14]:

- Gesamtmortalität
- Kombiniertes Endpunkt; Myokardinfarkt, ischämischer Insult, vaskulär bedingter Tod

für NSTEMI-AKS [1: S. 15]:

- Gesamtmortalität
- Myokardinfarkt
- Schwerwiegende Blutungskomplikation
- Nicht schwerwiegende Blutungskomplikation

für STEMI [1: S. 15]:

- Gesamtmortalität
- Re-Myokardinfarkt
- Schwerwiegende Blutungskomplikation
- Nicht schwerwiegende Blutungskomplikation

Somit ist mit 10 separaten Effizienzgrenzen zu rechnen, die in die kalkulatorische Festlegung des Höchstpreises eingehen. Zwei der Effizienzgrenzen beziehen sich auf eine Monotherapie mit Clopidogrel, 8 auf die Kombinationstherapie. Bezieht man das primäre Szenario und das sekundäre Szenario mit ein, dann erhöht sich die Zahl der Effizienzgrenzen auf 16. Nicht eingerechnet sind abweichende Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung die sich aus den angeführten Sensitivitätsanalysen ergeben und durchaus in weiteren Effizienzgrenzen resultieren können.

Der vorläufige Berichtsplan lässt folgende diskussionsbedürftige Punkte bzgl. der Bildung einer Effizienzgrenze und der kalkulatorischen Ermittlung eines empfohlenen Höchstpreises offen:

Auf welchen relevanten Endpunkt bezieht sich die kalkulatorische Festsetzung des Höchstpreises?

Die kalkulatorische Ermittlung des Erstattungshöchstbetrages müsste auf der Effizienzgrenze zur Gesamtmortalität basieren, da dies der einzige relevante Endpunkt ist, in dem die drei Indikationen einer Therapie mit Clopidogrel vergleichbar sind. Alternativ müsste diskutiert werden, welchen Einfluss die Wahl eines anderen Endpunktes auf die Festsetzung

des Erstattungshöchstbetrages hat. Allerdings ist im vorläufigen Berichtsplan nicht eindeutig begründet, warum im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung bei pAVK die Gesamtmortalität als Endpunkt aufgenommen wird, wenn vorab berichtet wird, dass es keinen Beleg eines Zusatznutzens für eine Reduktion der Gesamtsterblichkeit gibt [1: S. 14].

#### Wie wird die kalkulatorische Ermittlung methodisch vorgenommen?

Dem vorläufigen Berichtsplan fehlen gänzlich Informationen darüber, wie der Erstattungshöchstbetrag kalkulatorisch methodisch ermittelt wird. Dieser zentrale Aspekt müsste im vorläufigen Berichtsplan detaillierter ausgeführt werden, da er wesentlichen Einfluss auf die Festsetzung des Erstattungshöchstbetrages hat. Verschiedene Endpunkte, die in der Kalkulation des Erstattungshöchstbetrags verwendet werden könnten, sind mit unterschiedlichen Kosten auf der X-Achse der Effizienzgrenzen verbunden. Die Vermeidung eines Myokardinfarktes, eines kombinierten Endpunktes, einer Blutungskomplikation und der Gesamtmortalität werden erwartungsgemäß stark von einander abweichen. Neben den verschiedenen Endpunkten und damit verbundenen Kosten ist zu diskutieren, wie die kalkulatorische Festsetzung unter Berücksichtigung mehrerer Indikationen (pAVK und AKS) erfolgen soll. Zudem sollte noch angeführt werden wie die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen (zur Abbildung des Einflusses von Modellannahmen) abgebildet werden. Außer über die genannten Punkten sollte der vorläufige Berichtsplan darüber informieren, wie bei der kalkulatorischen Ermittlung des Höchstpreises mit „fehlenden“ Interventionen umgegangen wird und mit Verschreibungen, die in den Bereich „Off-label“ gehen. Weiterhin ist darauf einzugehen, wie in einer Empfehlung des Höchstpreises dem Umstand Rechnung getragen wird, dass einmal eine Clopidogrel Monotherapie und einmal eine Kombinationstherapie Clopidogrel und ASS und zudem die Therapie unter unterschiedlich langen Zeithorizonten bewertet wird.

#### Positionierung des Bezugspunktes ASS in der Effizienzgrenze?

ASS Monotherapie ist sowohl Vergleichsintervention für die Monotherapie Clopidogrel bei pAVK als auch der Kombinationstherapie mit ASS bei AKS. Insofern werden sowohl unterschiedliche Effekte als auch unterschiedliche Kosten für ASS resultieren, die als ein Punkt in der Effizienzgrenze abgebildet werden müssten. Der Berichtsplan sieht weder diese Herausforderung, noch entwickelt er einen Lösungsansatz.

### **C. Fazit**

Die vorangegangenen Ausführungen haben deutlich gemacht, dass im vorläufigen Berichtsplan die methodischen Angaben zu wenig differenziert dargestellt sind, als dass sie

den Beteiligten ein transparentes Bild der anstehenden Arbeiten geben können. Die allgemein gehaltene, teilweise fehlerhafte Beschreibung der methodischen Vorgehensweise räumt dem IQWiG in der Kosten-Nutzen-Bewertung einen weiten Spielraum ein. Eine projektspezifische Darstellung der gewählten Methoden lässt sich in weiten Teilen nicht erkennen, mögliche Auswirkungen der gewählten methodischen Vorgehensweisen auf das Endergebnis werden unzureichend diskutiert oder begründet. Damit aber kann eine angemessene (rechtlich eingeräumte) Beteiligung der Betroffenen im Rahmen der Erstellung des Berichtsplanes nicht realisiert werden. Zu fordern ist daher, dass das IQWiG nunmehr nicht etwa einen finalen Berichtsplan vorlegt, sondern zunächst einen überarbeiteten vorläufigen Berichtsplan, der überhaupt zu einer Stellungnahme befähigt.

## Referenzen

1. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und beim akuten Koronarsyndrom. Vorläufiger Berichtsplan. Version 1.0. Stand: 02.06.2010. 2010: Köln.
2. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Kosten und Nutzen. Version 1.0 vom 12.10.2009. 2009: Köln.
3. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom: Abschlussbericht. Auftrag A04-01B. 2009, IQWiG-Bericht Band 43. URL: [http://www.iqwig.de/download/A04-01B\\_AB\\_Clopidogrel\\_plus\\_ASS\\_bei\\_akutem\\_Koronarsyndrom.pdf](http://www.iqwig.de/download/A04-01B_AB_Clopidogrel_plus_ASS_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf).
4. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen: Abschlussbericht. Auftrag A04-01 A. 2006, IQWiG-Bericht Band 10. URL: [http://www.iqwig.de/download/A04-01A\\_Abschlussbericht\\_Clopidogrel\\_versus\\_ASS\\_in\\_der\\_Sekundaerprophylaxe.pdf](http://www.iqwig.de/download/A04-01A_Abschlussbericht_Clopidogrel_versus_ASS_in_der_Sekundaerprophylaxe.pdf).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss vom 15.12.2004. Auftrag an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bewertung des therapeutischen Nutzens von Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure. 2004.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses von Clopidogrel in Kombination mit ASS im Vergleich zur ASS-Monotherapie bei akutem Koronarsyndrom sowie von Clopidogrel als Monotherapie im Vergleich zur ASS-Monotherapie bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Vom 17.12.2009. <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1077/2009-12-17-IQWiG-DMP-Clopidogrel.pdf>. 2009.
7. Silber, S., et al., Positionspapier der DGK zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten freisetzenden Koronarstents (DES). Der Kardiologe, 2007. 1(2/2007): p. 84-111.
8. Hasford, J., et al., Inconsistent trial assessments by the National Institute for Health and Clinical Excellence and IQWiG: standards for the performance and interpretation of subgroup analyses are needed. Journal of Clinical Epidemiology, 2009. doi:10.1016/j.jclinepi.2009.10.009.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss, Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, geändert am 17. Dezember 2009 (veröffentlicht im Bundesanzeiger 2010, S. 968). [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-422/VerfO\\_2009-12-17.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-422/VerfO_2009-12-17.pdf). 2009.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss, Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses von Clopidogrel in Kombination mit ASS im Vergleich zur ASS-Monotherapie bei akutem Koronarsyndrom sowie von Clopidogrel als Monotherapie im Vergleich zur ASS-Monotherapie bei der peripheren arteriellen

Verschlusskrankheit. [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1122/2009-12-17-IQWiG-DMP-Clopidogrel\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1122/2009-12-17-IQWiG-DMP-Clopidogrel_TrG.pdf). 2009: Berlin.

11. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Arbeitspapier Kostenbestimmung. Version 1.0. 12.10.2009. 2009: Köln.
12. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Arbeitspapier Modellierung. Version 1.0. 12.10.2009. 2009: Köln.