

## PRÄVENTION UND VERSORGENGSFORSCHUNG

## Die wissenschaftliche Evidenz und der Preis für Innovationen im Gesundheitssystem

Franz Porzolt<sup>1</sup>, Jonas Schreyögg<sup>2,3</sup>

## ZUSAMMENFASSUNG

□ Bei Darstellung des Zusammenhangs zwischen Evidenz und dem Preis für eine Innovation im Gesundheitssystem sind zunächst generelle Risiken der Bewertung, die Umverteilung von Risiken im regulierten Markt sowie deren ethische Konsequenzen zu berücksichtigen. Zudem gibt es evidenzbasierte Kriterien und ökonomische Überlegungen, die für die Preisgestaltung von Innovationen relevant sind. Mit diesen Themen lässt sich der komplexe Zusammenhang zwischen wissenschaftlicher Evidenz und der Preisgestaltung für Innovationen im Gesundheitssystem zwar andeuten, aber nicht erschöpfend behandeln. Für die weiterführende Diskussion des Themas lassen sich die bisherigen Überlegungen in drei Sätzen zusammenfassen:

- Es gibt zweifellos wissenschaftliche Evidenz, die für die Preisgestaltung einer Innovation im Gesundheitssystem berücksichtigt werden sollte.
- Die vorhandene wissenschaftliche Evidenz reicht aber nicht aus, um Entscheidungen zu treffen; dazu ist die Berücksichtigung zusätzlicher Information – zum wahrgenommenen Nutzen – notwendig.
- Es gibt noch keine standardisierte Methode, um diese zusätzliche Information zu messen. Deshalb besteht im Gesundheitssystem bei der Preisgestaltung durch wissenschaftliche Evidenz zusätzlich ein Definitionsproblem.

**Schlüsselwörter:** Wissenschaftliche Evidenz · Preisfindung · Innovation · Gesundheitssystem

*Med Klin 2009;104:622–30.*  
DOI 10.1007/s00063-009-1134-3

## ABSTRACT

## Scientific Evidence and the Cost of Innovations in the Health-Care System

□ When depicting the relationship between evidence and the cost of an innovation in the health-care system, the overall risks of assessment, the redistribution of risks in a regulated market, and the ethical consequences must first be taken into account. There are also evidence-based criteria and economic considerations which are relevant when calculating the cost of an innovation. These topics can indicate, but not exhaustively deal with the complicated relationship between scientific evidence and calculating the cost of an innovation in the health-care system. The following three statements summarize the current considerations in the continuing discussion of this topic:

Die Innovation gehört neben der Qualität und der Ausgabenbegrenzung zur Trias, die den Erfolg in der Geschäftswelt garantiert. Dabei werden nach ökonomischem Verständnis unter Innovation nicht nur Produkte (z.B. Therapien, diagnostische Möglichkeiten), sondern auch Verfahren und die Entwicklung neuer Märkte verstanden [4]. Ein aktueller Vorschlag von Adner [1] besagt, dass Innovationen, die in der Wirtschaft erfolgreich sind, die Berücksichtigung initialer und konditionaler Risiken sowie von Integrations-, Verzugs-, Ziel- und Umgebungsrisiken voraussetzen. Dieses Spektrum unterschiedlicher Risiken beschreibt die Komplexität der Bedingungen für erfolgreiche Innovationen und lässt ahnen, welche Kontrollen in einem regulierten Markt erfolgen sollten, um dessen Funktionsfähigkeit zu garantieren.

Auch die Entwicklung des Gesundheitsmarktes ist von Innovationen abhängig. Da der Gesundheitsmarkt von vielfältigen Formen des Marktversagens gekennzeichnet ist, treffen die genannten Risiken auf diesen Markt zu. Die Hauptursachen für Marktversagen liegen in den vielschichtigen Informationsasymmetrien zwischen Akteuren des Gesundheitssystems. Beispielsweise haben Arzneimittelhersteller einen Informationsvorsprung gegenüber Ärzten. Behandelnde Ärzte können heute bei der Vielzahl der auf dem Markt angebotenen Arzneimittel kaum mehr feststellen, welche der Arzneimittel tatsächlich für die betreffende Indikation effektiv sind. Noch schwieriger ist die Einschätzung, ob ein Arzneimittel tatsächlich seinen Preis wert ist. In einem System begrenzter Ressourcen ist es deshalb erforderlich, Informationen zu generieren und bereitzustellen, die eine optimale Allokationsentscheidung zulassen. Das heißt, mit den vorhandenen finanziellen Mitteln soll ein Höchstmaß an Erhaltung

<sup>1</sup>Klinische Ökonomik, Universität Ulm,

<sup>2</sup>Health Services Management, Ludwig-Maximilians-Universität München,

<sup>3</sup>Institut für Gesundheitsökonomie und Management, Helmholtz Zentrum München.

- Scientific evidence undoubtedly exists which should be taken into consideration when calculating the cost of an innovation in the health-care system.
- The existing scientific evidence is, however, not sufficient to reach such a decision. Additional information about the benefit perceived by the patient is required.
- No standardized method exists to measure this additional information. Therefore, a definition problem also exists in the health-care system when setting a price according to scientific evidence.

**Key Words:** Scientific evidence · Cost calculation · Innovation · Health-care system

*Med Klin 2009;104:622–30.*  
DOI 10.1007/s00063-009-1134-3

oder Wiederherstellung von Gesundheit erreicht werden [19, 31].

Der Wert einer Innovation kann an zwei Kriterien gemessen werden, an der wissenschaftlichen Evidenz, auf der die Innovation beruht, und am Preis, der für eine Innovation bezahlt wird. Im vorliegenden Beitrag wird deshalb der mögliche Zusammenhang zwischen diesen beiden Kriterien, der zugrundeliegenden wissenschaftlichen Evidenz und dem Preis einer Innovation, beschrieben und diskutiert.

### Der Zusammenhang zwischen Evidenz und Preis

Möglicherweise gehört die sinkende Effizienz der Gesundheitsversorgung zu den vordringlichsten Problemen, die es in den Griff zu bekommen gilt. Die Effizienz sinkt, weil die Ausgaben für Gesundheit rascher steigen als deren erwünschte Effekte auf die Gesundheitsversorgung [21]. Zweifellos werden im Gesundheitssystem ständig Fortschritte erzielt und zunehmend mehr Gesundheitsleistungen finanziert. Da das Volumen der Gesundheitsausgaben aber keineswegs mit den Ergebnissen der Gesundheitsversorgung korreliert, ist die Annahme einer sinkenden Effizienz nicht unberechtigt. Um diesem Problem des „kontinuierlichen Effizienzverlustes“ entgegenzuwirken, hat der Gesetzgeber im Sozialgesetzbuch V den Nachweis wissenschaftlicher Evidenz für die Allokation von Ressourcen für Gesundheitsleistungen

gefordert. Damit wurde vom Gesetzgeber ein Zusammenhang zwischen den beiden Kriterien der wissenschaftlichen Evidenz und den Ausgaben für Gesundheit hergestellt. Damit ist aber noch nichts zur Qualität und zu den Folgen dieses Zusammenhangs ausgesagt.

Da bekannt ist, dass Innovationen erheblichen Risiken unterliegen, könnte eine der wesentlichen Ursachen des Effizienzverlustes in einer unzutreffenden Risikobewertung von Innovationen im Gesundheitssystem vermutet werden. Eines der bekannten Risiken einer Innovation im Gesundheitssystem besteht in der wissenschaftlichen Evidenz, die den Wert dieser Neuerung belegt, weil die wissenschaftliche Evidenz, die den Wert einer Innovation beschreibt, vor der Anwendung der Innovation im Alltag der Gesundheitsversorgung nur sehr unsicher abgeschätzt werden kann. In der Regel liegen vor der Marktzulassung nur Daten aus randomisierten klinischen Studien vor, die unter „künstlichen“ Bedingungen durchgeführt wurden und oft nur kleine Patientenkollektive umfassen. Dennoch ist zu diesem frühen Zeitpunkt ein Preis für die Innovation festzulegen. Es entsteht somit das Dilemma, dass Innovationen im Gesundheitssystem zu einem Zeitpunkt zu bewerten und zum Erwerb der Innovationen Ressourcen aufzuwenden sind, zu welchem die erforderliche Evidenz noch nicht verfügbar ist. Zwar werden zunehmend vielversprechende

qualitative und quantitative Ansätze zum „HTA in early stages“ eingesetzt, es verbleibt jedoch ein substantielles Maß an Unsicherheit.

Grundsätzlich können drei verschiedene Formen von Innovationen unterschieden werden. Die mit Abstand häufigste Form der Innovation ist die Verbesserungsinnovation. Hierbei handelt es sich um eine stetige Verbesserung bestehender Produkte oder Verfahren in kleinen Schritten. Gesellschaftlich besonders bedeutende Innovationen ergeben sich häufig aus einer Aneinanderreihung vieler kleiner Verbesserungsinnovationen. Daneben existieren die viel selteneren radikalen Innovationen, die Diskontinuitäten einer Entwicklung darstellen, z.B. Halbleiter. Werden mehrere radikale Innovationen branchenübergreifend kombiniert, können sich sogar neue technologische Systeme ergeben, z.B. Computer [8]. Es sei angemerkt, dass auch im Gesundheitswesen die überwiegende Zahl von Innovationen als Verbesserungsinnovationen charakterisiert werden kann.

### Die Risiken der Bewertung

Die Preisfindung beinhaltet bei Innovationen zwei Risiken, das „consumer's risk“ oder den Fehler der ersten Ordnung und das „producer's risk“ oder den Fehler der zweiten Ordnung. Der Fehler der ersten Ordnung beschreibt das Risiko, eine unwirksame Leistung fälschlicherweise als wirksam einzustufen und dafür folglich einen zu hohen Preis zu bezahlen. Diesem Risiko ist der Konsument ausgesetzt. Der Fehler der zweiten Ordnung beschreibt das Risiko, eine wirksame Leistung fälschlicherweise als unwirksam einzustufen und dafür folglich einen zu geringen Preis zu fordern. Diesem Risiko ist der Produzent ausgesetzt. Unter Wettbewerbsbedingungen sind diese Risiken von den beiden Partnern des Systems, dem Konsumenten und dem Produzenten, zu tragen. Durch die Regulierung des Gesundheitsmarktes kann es jedoch im Rahmen der Finanzierung und der Inanspruchnahme von Innovationen zu einer erheblichen Verlagerung der Risiken kommen.

Ein zweites, bedeutendes Problem der Finanzierung unseres Gesundheitssystems liegt in der Anspruchshaltung

## PRÄVENTION UND VERSORGENGSFORSCHUNG

der Konsumenten. Diese Anspruchshaltung ist den Konsumenten nicht inhärent; sie wird vielmehr durch das System induziert. Wenn die Inanspruchnahme einer Leistung unter einer bestimmten Bedingung, z.B. einer nicht behandlungsbedürftigen Erkrankung, aus der Sicht des Konsumenten einen größeren Nutzen stiftet als der Verzicht auf diese Leistung, werden die meisten Konsumenten diese Leistung in Anspruch nehmen. Der empfundene Nutzen wird ganz wesentlich davon

abhängen, ob der Konsument gezwungen wird, zwischen Aufwand (z.B. Eigenleistung) und Ertrag abzuwägen: Wenn keine Eigenleistung gefordert wird, besteht kein Anreiz, zwischen Aufwand und Ertrag abzuwägen. Das angebotene Produkt, Verfahren oder die Leistung wird ungeprüft in Anspruch genommen.

Zweifellos werden unter den Mitgliedern der Gesellschaft Unterschiede in der Fähigkeit bestehen, Eigenleistungen zu erbringen. Die Kunst der

verantwortlichen Entscheidungsträger wird darin liegen, die Balance zwischen Eigenverantwortung und Solidarität durch Anreize so auszutariieren, dass einerseits das Prinzip der Solidarität durch die eigennützige Inanspruchnahme nicht gefährdet wird, aber gleichzeitig untragbare Ungerechtigkeiten vermieden werden. Beide Risiken, der Effizienzverlust und die Inanspruchnahme, unterliegen im freien und in einem geregelten Markt der Steuerung. Allerdings sind die Steuerungselemente und deren Effekte in beiden Systemen unterschiedlich.

Ein erhebliches Risiko, das ein Gesundheitssystem eingehen kann, besteht in einem Fehler zweiter Ordnung, weil dieser Fehler zur Ablehnung eines wirksamen Prinzips führt und das Vertrauen der Konsumenten und der Hersteller von Innovationen aufs Spiel setzt. Fehler erster Ordnung (die fälschliche Akzeptanz eines unwirksamen Prinzips) lassen sich durch innovative Kontrollmechanismen schnell aufdecken und sind damit harmlos. Die Schwierigkeit, Risiken angemessen wahrzunehmen, haben Schlick & Tröhler [32] in ihrem Buch über medizinische Innovationen eindrucksvoll herausgearbeitet. Diese Beobachtungen stimmen mit den Daten anderer Autoren überein, die sich mit der Messung von Effekten individueller Präferenzen und Wertvorstellungen bei Ärzten und Patienten beschäftigt haben [27, 39, 44], und unterstützen die Annahme, dass die Kenntnis von Wertvorstellungen für die künftige Preisgestaltung an Bedeutung gewinnen wird. Eine kritische Prüfung der Ausgaben ist im Gesundheitssystem zwingend erforderlich, aber primär bei jenen Leistungen, deren Nutzen mehr die Entscheidungsträger als die Betroffenen überzeugt hat.

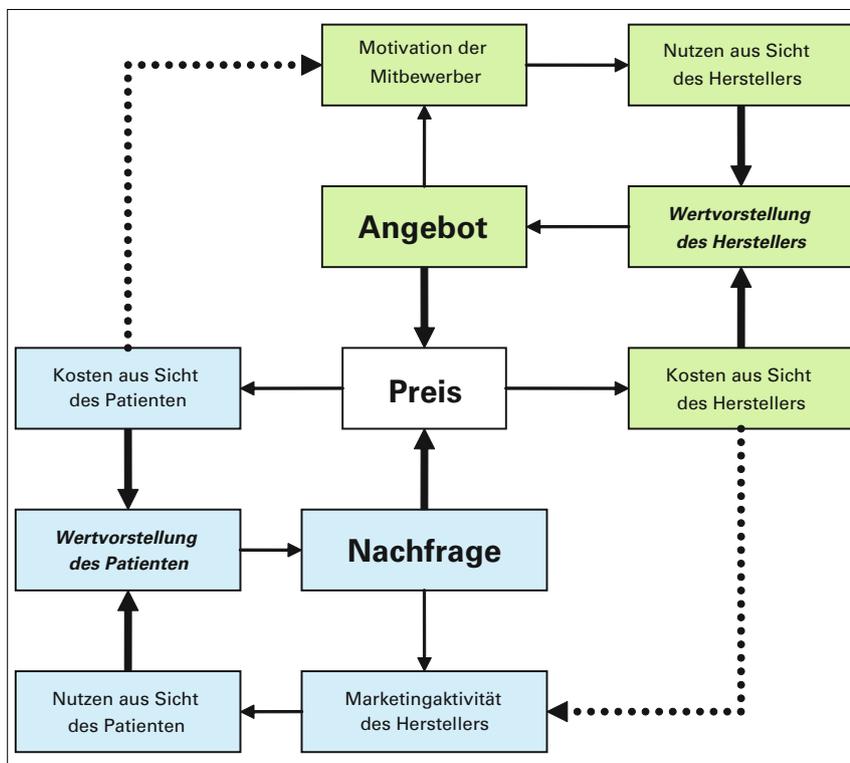


Abbildung 1. Preisgestaltung für ein Arzneimittel in einem theoretischen, nur auf Wettbewerb beruhenden Gesundheitsmarkt. Der Preis beruht auf den Gestaltungsmöglichkeiten des Patienten (Nachfrage; blaue Felder) und jenen des Herstellers (Angebot; grüne Felder), die jeweils von verschiedenen Faktoren beeinflusst werden. In der Abbildung sind einige wesentliche Faktoren dargestellt, die in einem staatlich regulierten Gesundheitssystem weniger wirksam sind.

Die Nachfrage des Patienten wird von dessen Wertvorstellungen geprägt, in welche unter anderen Faktoren auch der Nutzen, den der Patient aus der Anwendung von Arzneimitteln erwartet, und die Kosten eingehen, die der Patient in Kauf zu nehmen hat (finanzielle Eigenleistung, unerwünschte Arzneimittelwirkungen: „consumer's risk“ = Fehler erster Ordnung). Die Komplexität des Systems wird durch die Wechselwirkungen (gepunktete Linie) angedeutet, die zwischen „consumer“ und „producer“ bestehen.

Das Angebot des Herstellers wird von dessen Wertvorstellungen geprägt, in die unter anderen Faktoren auch der Nutzen, den der Hersteller aus dem Verkauf des Arzneimittels erwartet, und die Kosten eingehen, die der Hersteller in Kauf zu nehmen hat (Kosten für Herstellung, Zulassung, Werbung und Vertrieb, die Risiken unerwünschter Arzneimittelwirkungen, z.B. weniger erwartete, aber mehr unerwartete Effekte: „producer's risk“ = Fehler zweiter Ordnung). Die Komplexität des Systems wird durch die Wechselwirkungen (gepunktete Linie) angedeutet, die zwischen dem Hersteller und dem Patienten bestehen.

### Die Umverteilung von Risiken im regulierten Markt

Preise werden unter den Wettbewerbsbedingungen des freien Marktes durch Angebot und Nachfrage geregelt. Das Angebot wird überwiegend von den Wertvorstellungen des Herstellers geprägt. Die Wertvorstellungen des Herstellers werden beeinflusst vom Marktpreis, den der Hersteller von seinem Produkt oder seiner Dienstleistung er-

wartet, und von den Kosten, die er für die Herstellung in Kauf zu nehmen hat. Der erwartete Marktpreis wird nicht unabhängig sein von der Motivation der Mitbewerber, mit einem vergleichbaren Angebot in den Markt einzutreten. Die Motivation der Mitbewerber wird wiederum von verschiedenen Faktoren abhängen, z.B. von weiteren Angeboten am Markt und von der Bereitschaft des Kunden – im Gesundheitssystem von der Bereitschaft des Betroffenen bzw. Patienten –, die Kosten (monetäre Kosten und andere Belastungen) für die Inanspruchnahme des Produkts oder der Dienstleistung in Kauf zu nehmen (Abbildung 1).

Die Nachfrage beruht unter den Wettbewerbsbedingungen überwiegend auf den Wertvorstellungen des Kunden (hier des Betroffenen bzw. des Patienten), wobei diese wiederum vom erwarteten Nutzen und von der Bereitschaft, Kosten in Kauf zu nehmen, geprägt werden. Es bedarf keiner Erklärung, dass im Fall der bedrohten Gesundheit der vom Betroffenen erwartete Nutzen durch eine kluge Marketingaktivität nicht unerheblich beeinflusst werden kann. Für die entscheidungsbefugten Behörden entsteht das Problem, den emotional unterlegten Druck der Öffentlichkeit gegenüber den nüchternen und manchmal ernüchternden wissenschaftlichen Daten abzuwägen [13]. Die Marketingaktivitäten der Hersteller werden von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Die Darstellung in Abbildung 1 kann aus Gründen der Übersichtlichkeit zwar nur einen Ausschnitt der vielfältigen Zusammenhänge darstellen, vermittelt aber den Eindruck, dass die Preisgestaltung unter den Bedingungen des freien Marktes einem filigranen Konstrukt unterschiedlicher Kräfte entspricht, das mit dem Nervensystem eines Organismus vergleichbar ist. Diese filigranen Konstrukte können durch die intensive Vernetzung sehr sensibel auf nahezu jede Veränderung im Markt (im Organismus) reagieren. Bedeutende Aspekte des freien Marktes, auf die später Bezug genommen wird, betreffen die Risiken des Herstellers und des Konsumenten, die in deren Wertvorstellungen eingehen.

Im regulierten Markt werden die steuernden Funktionen von Angebot und Nachfrage durch eine Umverteilung

des Konsumentenrisikos weitgehend außer Kraft gesetzt. An einem Beispiel aus der Rechtsprechung kann gezeigt werden, dass z.B. bei Fehlen anderer Handlungsmöglichkeiten (!) vom Arzt haftungsrechtliche und vom Patienten gesundheitliche Risiken in Kauf genommen werden müssen:

„Ärzte müssen aber auch Patientengruppen behandeln, für die es keine zugelassenen Arzneimittel gibt beziehungsweise für die Wissen hoher Evidenzklassen über Arzneimitteltherapien fehlt. Da ein nicht zugelassenes Arzneimittel, das der Zulassung unterliegt, nicht in den Verkehr gebracht werden darf (vgl. § 21 AMG) und damit für den Arzt in der Regel nicht verfügbar ist, kann für die Behandlungsentscheidung des Arztes die Grundaussage getroffen werden, dass die arzneimittelrechtliche Zulassung Voraussetzung der Anwendung des Arzneimittels durch den Arzt ist. Die arzneimittelrechtliche Zulassung ist zwar auf eine bestimmte Indikation begrenzt, beschränkt aber nicht die ärztliche Therapiefreiheit. Haftungsrechtlich kann der Arzt sogar zum zulassungsüberschreitenden Einsatz eines Arzneimittels verpflichtet sein, wenn dies bereits dem haftungsrechtlichen medizinischen Standard entspricht. Berufs- und haftungsrechtlich ist der Arzt auf jeden Fall zum zulassungsüberschreitenden Einsatz des Arzneimittels berechtigt. Anders könnten die bestehenden Versorgungslücken auch nicht geschlossen werden. Pädiatrie, Onkologie, AIDS-Erkrankungen sowie die Behandlung extrem seltener Krankheiten sind für diesen Umstand prominente und viel zitierte Beispiele. Eine medizinische Versorgung der betroffenen Patientengruppen ohne den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln ist nicht denkbar“ [43].

Zur Umverteilung von Risiken sind zwei bedeutende Aspekte anzusprechen, die alternativen Handlungsmöglichkeiten und die Unsicherheit der Entscheidungsbasis.

Der regulierte Markt versagt, wenn zwar Bedarf nach alternativen Handlungsmöglichkeiten besteht, diese aber nach geltenden Regeln am Markt nicht angeboten werden. So besteht die Möglichkeit, dass eine neue Therapie, die am Markt nachgefragt würde, aufgrund eines möglicherweise hohen

Preises nicht angeboten wird. Die Umverteilung des Risikos ist durch die unterschiedliche Wertschätzung zu erklären.

Der zweite Aspekt bezieht sich auf die Unsicherheit der Entscheidungsbasis. Die Entscheidungsträger gehen in der Regel von der Annahme aus, dass der Verzicht auf die Anwendung eines nicht zugelassenen Arzneimittels einem höheren Risiko entspricht als die Inkaufnahme von Behandlungsrisiken, die bei Anwendung eines nicht zugelassenen Arzneimittels eingegangen werden. Diese Annahme kann gerechtfertigt werden, wenn kein zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht und wenn nachgewiesen ist, dass ein Verzicht auf die Behandlung mit größeren Risiken assoziiert ist als die Behandlung mit all ihren Unwägbarkeiten.

Damit ist gezeigt, dass im Gesundheitsmarkt Risiken umverteilt werden, weil bei Entscheidungen, die unter Unsicherheit zu treffen sind, die Inkaufnahme von Risiken eingeschränkt wird.

#### Ethische Bewertung der Umverteilung von Risiken

Das Beispiel zum Konflikt zwischen arzneimittelrechtlicher Zulassung und ärztlicher Therapiefreiheit wirft die Frage auf, ob es aus ethischen Gründen zulässig ist, Risiken durch regulierende Eingriffe umzuverteilen, wenn die Verpflichtung zum zulassungsüberschreitenden Einsatz eines Arzneimittels auf einer unsicheren wissenschaftlichen Grundlage beruht. Eine unsichere wissenschaftliche Grundlage liegt beispielsweise vor, wenn der natürliche Verlauf einer Erkrankung weitgehend unbekannt ist. Um das zu klären, bedarf es keiner randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), wenn mit hinreichender Sicherheit dokumentiert ist, dass Erkrankungen mit ähnlichem Ausgangsrisiko mit unterschiedlichem Erfolg behandelt wurden. Wenn aber durch eine unzureichende Analyse des aktuellen Wissensstandes übersehen wird (Fehler zweiter Ordnung), dass eine Therapie, die mit ethischen, medizinischen, psychologischen und ökonomischen Belastungen einhergeht, zu keinem wesentlich anderen Ergebnis führt als keine Therapie, sollte diese Therapie weder empfohlen werden,

## PRÄVENTION UND VERSORGUNGSFORSCHUNG

noch sollten Ärzte zur Inkaufnahme haftungsrechtlicher Risiken gezwungen werden. Wenn allerdings eine andere Handlungsmöglichkeit zur Verfügung steht, die zwar weniger kostengünstig, aber für die betreffende Indikation zugelassen ist, sollte vermieden werden, ökonomische Risiken eines Stakeholders (der Krankenkasse wegen des hohen Preises eines Arzneimittels) auf Kosten einer Steigerung haftungsrechtlicher Risiken (der Ärzte wegen fehlender indikationsspezifischer Zulassung) und gesundheitlicher Risiken (der Patienten wegen Fehlen angemessener Studien) auf andere Stakeholder umzuschichten.

Diese Umverteilung des Risikos beinhaltet allerdings den Nachteil, dass auch nicht mehr die Wertvorstellungen des Konsumenten und des Herstellers in Bezug auf Innovationen, sondern jene der beauftragten Behörde berücksichtigt werden. Die Wertvorstellungen der betreffenden Behörde, die in der Regel auch die Präferenzen der jeweiligen Gesellschaft reflektieren [35], beeinflussen natürlich auch die Definitionen von Innovationen. So versteht ein kanadischer Vorschlag unter Innovation im Gesundheitssystem den Ersatz einer bisherigen Methode durch eine neue Art zu denken oder zu handeln, die einen Nutzen stiftet, der die Organisation wirtschaftlich gesund erhält, indem die Innovation ein seltenes Merkmal oder Alleinstellungsmerkmal einführt und einen Lernprozess beinhaltet, der die Organisation in eine Führungsposition bringt [20]. Eine etwas andere Sicht wird von der Veterans' Health Administration vertreten. Danach lassen sich Qualität und Innovation nicht voneinander trennen. Innovative Ergebnisse aus der Forschung werden sofort in den klinischen Alltag übernommen, um dort entweder die Versorgung der Patienten zu verbessern oder die Effizienz des Systems zu steigern [18]. Auch das britische National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) identifiziert die Herausforderung, ausgewogene Entscheidungen zwischen Qualität, Innovation und „value for money“ zu treffen [22]. Die Definition von Innovation determiniert in entscheidendem Maße die Prioritätensetzung in einem Gesundheitssystem. Wenn die Definition von Innovation eher restriktiv ausgelegt

wird, impliziert das, dass bestimmte Bevölkerungsgruppen, die dieses Produkt nicht privat finanzieren können, u.U. von der Inanspruchnahme dieser Innovation ausgeschlossen werden. Andererseits kann eine zu großzügig formulierte Definition von Innovation zu enormen Gesundheitsausgaben führen, die über hohe Beiträge und Prämien auch wiederum bestimmte Bevölkerungsteile besonders belasten [35].

Diese Beispiele der Innovationsbewertung lassen unschwer erkennen, dass unter regulierten Marktbedingungen im Vergleich zum freien Wettbewerb neue Effekte erkennbar werden: Die Steuerungselemente des Marktes entfallen weitgehend. Daraus ergeben sich zum einen eine Umverteilung von Risiken und zudem die Notwendigkeit, anstelle des Marktmechanismus neue Kriterien für die Preisgestaltung von Innovationen zu definieren.

### Evidenzbasierte Kriterien der Preisfindung bei Innovationen

Kopfzerbrechen bereitet vielen Wissenschaftlern in Deutschland das Verständnis wissenschaftlicher Evidenz, das vom IQWiG vermittelt wird. Dieses Institut wurde im Zuge der Gesundheitsreform am 1. 6. 2004 als eine Einrichtung der Stiftung für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen gegründet und sollte im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses oder des Bundesgesundheitsministeriums tätig werden [15]. Leider haben die ersten Methodenpapiere für Verwirrung gesorgt, u.a. weil nahezu ausschließlich RCTs für den Erkenntnisgewinn akzeptiert wurden und in einer späteren Version [16] Methoden zur Nutzenbewertung vorgeschlagen wurden („Effizienzgrenze“), die vom Bundesministerium für Gesundheit [5] wie auch von nationalen und internationalen Experten nicht nur zustimmend kommentiert wurden [9, 11, 17].

Neben diesen sehr stringenten Vorstellungen von wissenschaftlicher Evidenz finden sich aber auch erstaunlich freizügige Auslegungen wissenschaftlicher Evidenz. Es wird zwar vorgeschlagen, Innovationen im Gesundheitssystem mit wissenschaftlicher Evidenz zu begründen. Die praktische Umsetzung dieses Vorschlags gelingt

aber offensichtlich nicht in allen Fällen. So wurde im November 2007 von den Spitzenverbänden der Krankenkassen ein neues Instrument zur „Evaluation Innovativer Therapeutischer Alternativen (EVITA)“ vorgestellt [7], dessen wissenschaftliche Fundierung weder erwähnt wird noch in einer der gängigen Datenbanken aufzufinden ist. Empfehlungen dieser Art tragen nicht wirklich zur Klärung eines ohnehin schwierigen Sachverhalts bei.

Wie mit allen Methoden, so lernen wir auch bei RCTs, dass es Fragestellungen gibt, zu deren Lösung sie sich ideal eignen, und andere, zu deren Lösung sie weniger ideal geeignet sind [27]. Es existieren diverse Beispiele für Verfahren, die eine Forderung nach einem RCT-Design aus ethischer Sicht fragwürdig erscheinen lassen oder gar ausschließen. Als Beispiel sei hier auf die nuklearmedizinische Tumordiagnostik verwiesen. Es ist es sicherlich nicht ethisch vertretbar, im Rahmen einer RCT einen Teil der Population mit innovativen Verfahren, z.B. FDG-PET/CT (Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie/Computertomographie), zu behandeln, die eine höhere Genauigkeit des Tumorstagings versprechen, während andere Patienten derselben RCT mit konventionellen Verfahren, z.B. CT, behandelt werden. Bei diesen und ähnlichen innovativen Verfahren erscheint es angemessen, von der Forderung nach einer RCT abzuweichen und auch andere Studiendesigns anzuerkennen, die, falls gewünscht, durchaus auch eine Ex-post-Randomisierung z.B. mit Propensity-Score-Matching oder anderen Methodiken durchführen können.

Neben der offensichtlichen ethischen Problematik von RCTs ist die puristische Favorisierung von RCTs auch aus internationaler Perspektive ungewöhnlich. Ein Blick nach England, Frankreich oder auch Skandinavien offenbart, dass die dortigen Regulierungsbehörden eine deutlich pragmatischere Sichtweise hinsichtlich des Evidenzgrades von wissenschaftlichen Studien haben [17]. Darüber hinaus ist es in vielen Gesundheitssystemen zunehmend üblich, der Versorgungsrealität in stärkerem Maße Rechnung zu tragen und neben klinischen Studien zu „efficacy“ auch Studien mit Rou-

tinendaten zu „effectiveness“ für die Preisfindung heranzuziehen. Auch hinsichtlich der Erfüllung des staatlichen Auftrags zur „Kosten-Nutzen-Analyse“, deren Durchführung für eine realistische Preisfindung essentiell ist, erscheint ein Abrücken von der puristischen Evidenzperspektive des IQWiG erforderlich. Gesundheitsökonomische Modellierungsstudien geben häufig sehr gute Anhaltspunkte für die Preisfindung, obwohl sie, z.B. bei nicht vorhandenen RCTs, häufig auf Daten aus anderen Studiendesigns zurückgreifen.

Ungeachtet dieser Einschränkung kann die Übereinkunft getroffen werden, Entscheidungen ausschließlich oder vorwiegend mit RCTs zu begründen, sofern diese verfügbar sind. Unzulässig sollten allerdings Entscheidungen sein, die auf wenig validen, nichtrandomisierten Studien beruhen, obwohl Ergebnisse von RCTs vorliegen.

Dieses Problem trifft auf die Therapie der feuchten Makuladegeneration zu. Der Wirkstoff Ranibizumab (Arzneimittel Lucentis®) ist nach Vorlage hinreichender Daten für die Therapie dieser Erkrankung zugelassen. Für den Wirkstoff Bevacizumab (Arzneimittel Avastin®) trifft das nicht zu. Inzwischen liegt eine Metaanalyse [33] vor, die zwar auf 561 wissenschaftlichen Artikeln und der Therapie von 1 435 Patienten beruht, wovon aber lediglich drei Studien randomisiert waren und die Therapien teils intravenös, teils intravitreal verabreicht wurden. Diese Studien enthalten methodische Fehler, die eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse erklären.

Die Anwendung vorhandener wissenschaftlicher Evidenz wird bewusst unterlassen, wenn eine aufsichtsführende Behörde von ihrem Opportunitätsrecht wegen eines erheblichen Preisunterschiedes Gebrauch macht und anstelle des zugelassenen, teuren Arzneimittels, z.B. Ranibizumab (Lucentis®), die Anwendung eines für die betreffende Indikation nicht zugelassenen, deutlich kostengünstigeren Arzneimittels, Bevacizumab (Avastin®), empfiehlt [30], obwohl die Risiken der Therapie für Bevacizumab durch angemessene wissenschaftliche Evidenz bisher nicht quantifiziert sind [41], während diese Information und die

Zulassung zur intravitrealen Injektion von Ranibizumab (Lucentis®) vorliegen.

Als entscheidende Frage bleibt demnach offen, ob die bisher angewandten Kriterien zu stringent sind, um Arzneimittel zuzulassen und die Inanspruchnahme solidarisch zu finanzieren, oder ob es gerechtfertigt ist, zum Schutz der Betroffenen die bisher geforderte Stringenz der Kriterien für die Zulassung und Finanzierung beizubehalten. Wenn sich die Behörden entschließen, die bisher angewandten Kriterien generell zu ändern, ist das zu akzeptieren. Nicht akzeptabel ist allerdings, die geltenden Kriterien im Einzelfall willkürlich außer Kraft zu setzen.

### Ökonomische Überlegungen und Qualitätsmanagement

Ökonomische Überlegungen gewinnen im Rahmen des Qualitätsmanagements zunehmend an Bedeutung [37]. Die Frage nach dem Stellenwert der Kosten im Rahmen der klinischen Entscheidungsfindung ist kein neues Pro-

blem [25, 29]. Möglicherweise wird auch von Krankenkassen die Sicht zunehmend geteilt, dass die Kosten einer Gesundheitsleistung keinesfalls immer höchste Priorität haben müssen. Aus Sicht der Betroffenen wäre es zwar unrealistisch, die Kosten als unbedeutend einzuschätzen. Neben den Kosten sind aber die Effektivität und klinische Relevanz einer Gesundheitsleistung ebenso wie die Validität ihrer wissenschaftlichen Fundierung von Bedeutung (Abbildung 2). Künftig werden weniger die Ärzte als vielmehr die Patienten selbst die Kaufentscheidung treffen. Damit werden sich die Kriterien ändern, anhand welcher die Entscheidungen getroffen werden, und folglich wird sich auch die für die Preisgestaltung relevante Zielgruppe ändern [10].

Da im regulierten Markt Kontrollmechanismen fehlen, die unter Wettbewerbsbedingungen ein natürlicher Bestandteil des Systems sind, sind diese unter regulierten Bedingungen quasi „von Hand“ einzufügen und mit den anderen Elementen des Systems auf Verträglichkeit hin abzustimmen. Die-

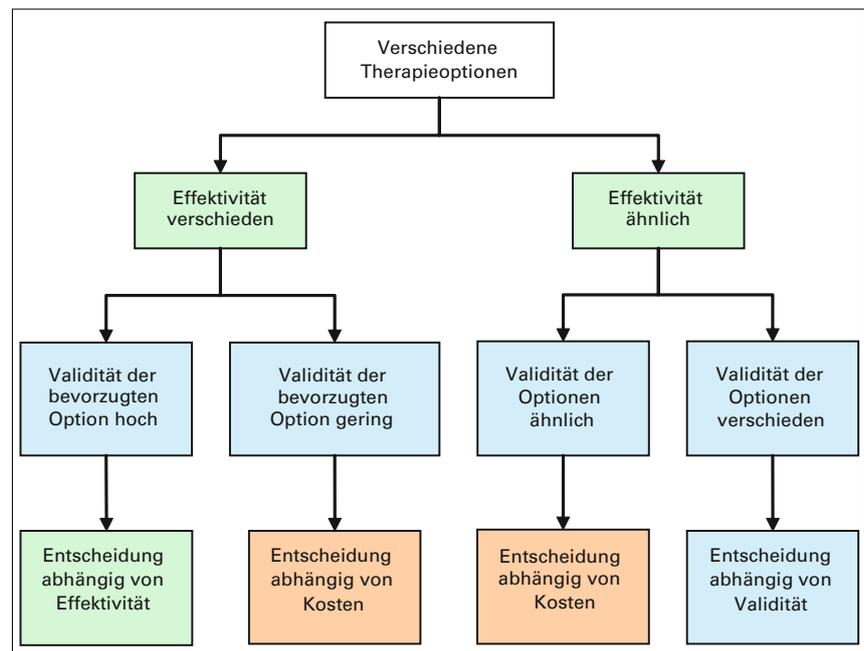


Abbildung 2. Stellenwert der Kosten bei unterschiedlichen Therapieoptionen. Wenn zwar die Effektivität, aber nicht die Validität (ob auch tatsächlich zutrifft, was behauptet wird) zweier Therapieoptionen ähnlich ist, wird kaum jemand das Risiko eingehen, unsicheren Daten zu vertrauen. Die Bedeutung der Validität von Daten wird besonders deutlich, wenn das Risiko einer irreversiblen Beeinträchtigung der Gesundheit, z.B. Tod oder Funktionsverlust, reduziert werden kann.

## PRÄVENTION UND VERSORGUNGSFORSCHUNG

se Kontrollmechanismen sind notwendig, um dem vielschichtigen Problem des eigennütigen Missbrauchs des Systems („moral hazard“), der auf Informationsasymmetrien zurückzuführen ist, zu begegnen. Die kritischen Schritte, die dabei von der Entdeckung einer Innovation über die Anwendung bis hin zum Nachweis der „Praxistauglichkeit“ zu durchlaufen sind, wurden kürzlich zusammengefasst [40].

Eine zu stringente Drosselung von Innovationen sollte vermieden werden, um den stimulierenden Effekt von Innovationen auf den Wettbewerb zu erhalten. Andererseits ist zu berücksichtigen, dass auch bezüglich der Effekte von Innovationen zwei Risiken bestehen: Der in Aussicht gestellte und erwünschte Effekt kann ausbleiben, und bisher unbekannte und unerwünschte Effekte können auftreten. Über die behandlungsbedingten Schäden gibt es bisher noch keine konkreten Daten [34]. Es wird aber eine erhebliche Dunkelziffer vermutet.

Die Frage der Haftung ist im freien Markt weitgehend geklärt. Im regulierten Markt ist die Haftungsfrage weitgehend ungelöst. So ist zu klären, ob eine Behörde, die aufgrund wirtschaftlicher Überlegungen z.B. von ihrem Opportunitätsrecht Gebrauch macht, für die Risiken haftet, die als Folge dieser Entscheidung auftreten. Dieses Beispiel deutet darauf hin, dass die Sorgfaltspflicht der Solidargemeinschaft verletzt wird, da durch Behördenentscheid ein finanzielles Risiko, das von den Versicherungen zu tragen ist, in ein potentiell schwerwiegendes gesundheitliches Risiko (z.B. Erblindung) transformiert wird, das von den betroffenen Patienten zu tragen ist.

Huskamp [14] hat in einem bemerkenswerten Aufsatz verschiedene Ursachen für die steigenden Preise von Arzneimitteln untersucht und dabei vier Gruppen unterschieden: Me-too-Präparate oder Neuauflagen mit geringem Mehrwert in Relation zu deren Mehrkosten; die Bewerbung neuer Arzneimittelklassen mit angeblich höherer Effektivität als den bereits vorhandenen, kostengünstigeren Arzneimittelklassen, obwohl es dafür keine wissenschaftliche Evidenz gibt; legitime Strategien, um die Exklusivität am Markt zu erhöhen und damit den Verkaufspreis hoch zu halten, und

letztlich die erheblichen Ausgaben für Werbung, die höhere Verkaufspreise erzielen. Diese Gruppierung zeigt, dass die Preisgestaltung durch eine Vielzahl von Erwägungen beeinflusst wird. So können in der Praxis marginale Verbesserungen vorliegen, von welchen die Patienten durchaus profitieren, obwohl ein Arzneimittel von der betreffenden Behörde u.U. als marginale Innovation eingestuft wurde, die im Vergleich zu existierenden Produkten mit einem ähnlichen Wirkstoff keinen höheren Preis rechtfertigt. Zudem induzieren neue Arzneimittel mitunter nichtpharmakologische Effekte, wie eine gesteigerte Compliance oder erwünschte Placeboeffekte, die wir als „knowledge framing“ beschrieben haben [28]. Im Kontext der Wirklichkeitsretusche haben wir erwähnt, dass die Berücksichtigung dieser Effekte bei der Preisgestaltung allerdings bisher noch nicht diskutiert wird. Andererseits sind die Ergebnisse von „health technology assessment (HTA) reports“ für die Preisgestaltung bedeutend, obwohl deren geringer Effekt auf die effiziente Verwendung von Ressourcen im Gesundheitssystem beschrieben wurde [23]. Demnach sind nicht die besten Gesundheitsleistungen ein Problem, weil sie teuer sind, sondern die schlechten und überflüssigen [3], weil durch ihre Finanzierung erhebliche Ressourcen vergeudet werden.

### Fazit

Wenn über neue Konzepte zur Preisgestaltung von Innovationen diskutiert wird, sollten auch grundsätzliche Fragen berührt werden, wie wir unsere Wirklichkeit gestalten. In Illusionen lebt, wer glaubt, dass unsere reale Welt nur auf wissenschaftlicher Evidenz beruht und deshalb primär von wissenschaftlicher Evidenz geprägt sein sollte. Wissenschaftliche Evidenz ist eine der Komponenten, die einen Teil zur akzeptierten Wirklichkeit beitragen kann. Philosophen und Semiotiker sind sich einig, dass sich jedes Individuum seine Wirklichkeit selbst gestaltet. Die grundlegenden Überlegungen dazu von Charles S. Peirce über die Bedeutung von Bildern, Indizes und Symbolen, die u.a. bereits auch von John Locke, David Hume, Immanuel Kant und Georg Friedrich Wilhelm Hegel be-

schrieben wurden, sind bei Terrence W. Deacon [6] zusammengefasst. Neue Erkenntnisse, die sich nicht in ein bestehendes Weltbild einfügen lassen, haben nur eine geringe Chance, akzeptiert zu werden. Diese Tatsache hat Paul Watzlawick [42] mit seinem „Satz zur Wirklichkeitsretusche“ zusammengefasst:

„Wenn wir nach langem Suchen und peinlicher Ungewissheit uns endlich einen bestimmten Sachverhalt erklären zu können glauben, kann unser darin investierter Einsatz so groß sein, dass wir es vorziehen, unleugbare Tatsachen, die unserer Erklärung widersprechen, für unwahr oder unwirklich zu erklären, statt unsere Erklärung diesen Tatsachen anzupassen. Dass derartige Retuschen der Wirklichkeit bedenkliche Folgen für unsere Wirklichkeitsanpassung haben können, versteht sich von selbst.“

Dieses Prinzip der Wirklichkeitsretusche lässt sich nicht mit wissenschaftlicher Evidenz korrigieren. Die Umorientierung entspricht einem Prozess, der Zeit in Anspruch nimmt. In diesem zeitabhängigen Prozess werden Wertvorstellungen geprägt, die ihrerseits die Preisgestaltung beeinflussen. Als erste Schlussfolgerung für die Preisgestaltung ist deshalb festzuhalten, dass es zweifellos wissenschaftliche Evidenz gibt, die berücksichtigt werden sollte. Die zweite Schlussfolgerung besagt, dass die vorhandene wissenschaftliche Evidenz allein nicht ausreicht, um Entscheidungen zu treffen.

Bei Gestaltung der Wirklichkeit begegnen wir einer erheblichen Unsicherheit. Um Ärzte und Patienten in die Preisgestaltung einbeziehen zu können, ist die Kenntnis der Preise eine unabdingbare Voraussetzung. Eine kanadische Studie hat jedoch gezeigt, dass Ärzte die Preise kostengünstiger Arzneimittel überschätzen und die von teuren Arzneimitteln unterschätzen [2]. Damit fehlt in den meisten Fällen eine der wesentlichen Voraussetzungen, um an der Preisgestaltung mitwirken zu können. Zur Lösung dieses Problems wird die Anwendung einer formalen Entscheidungsanalyse vorgeschlagen [38]. Allerdings verliert diese Methode mit jeder notwendigen Annahme an Wert. Annahmen werden immer notwendig, wenn verlässliche evidenzbasierte Daten nicht zur Verfügung ste-

hen. Deshalb gilt auch hier die Aussage von Sir Austin Bradford Hill, wonach sich kausale Beziehungen durch standardisierte Regeln kaum beschreiben lassen [24].

Wir meinen, dass sich wissenschaftliche Evidenz eignet, um die Wirkung eines präventiven, diagnostischen oder therapeutischen Prinzips (unter den Idealbedingungen einer Studie) bzw. dessen Wirksamkeit (unter Alltagsbedingungen) nachzuweisen. Diese Nachweise entsprechen dem „assessment“, d.h. einer falsifizierbaren Beschreibung. Davon zu unterscheiden ist das „appraisal“. Unter „appraisal“ verstehen wir die nichtfalsifizierbare Bewertung. Während sich Wirkung und Wirksamkeit mit falsifizierbaren Aussagen beschreiben lassen, kann der Wert oder Nutzen einer Maßnahme lediglich durch nichtfalsifizierbare Aussagen beurteilt werden. Dieser Unterschied zwischen „assessment“ und „appraisal“ ist für die Preisgestaltung essentiell: Die Wirkung bzw. Wirksamkeit lässt sich anhand wissenschaftlicher Evidenz beschreiben; beide Dimensionen sind aber für die Preisgestaltung unbedeutend. Für die Preisgestaltung ist der Wert bzw. der Nutzen einer Maßnahme bedeutend. Ein wichtiges Forschungsgebiet der Gesundheitsökonomie widmet sich seit einigen Jahren der Quantifizierung des Nutzens von Therapien und Verfahren. Aufgrund der hohen Komplexität dieses Vorhabens konnte man sich bislang jedoch noch nicht auf einen Goldstandard bei der Messung des Nutzens einigen. Als dritte Schlussfolgerung zur Preisgestaltung von Innovationen ist deshalb festzuhalten, dass wir für unsere Entscheidungen Kriterien berücksichtigen, die wir noch nicht mit standardisierten Methoden messen können; diese nicht messbare (aber entscheidungsrelevante) Information bezeichnen wir nicht als Evidenz. Demnach haben wir bei der Preisgestaltung durch Evidenz auch ein Definitionsproblem zu diskutieren.

Um zur Lösung der komplexen Frage der Preisgestaltung von Innovationen beizutragen, haben wir eine quantitative Bewertung vorgeschlagen [26], die sich am Grenzwert orientiert, der durch eine Innovation erreicht werden kann. Lebensrettende Maßnahmen werden dabei nicht höher bewer-

tet als Maßnahmen, welche die Lebensqualität verbessern; erhebliche Bedeutung wird allerdings der Validität der Aussagen zuerkannt. Konkret wird postuliert, Innovationen nach drei verschiedenen Kategorien zu klassifizieren. Andere Gruppen [12] haben sich ebenfalls mit Strategien zur Allokation von Ressourcen im Gesundheitssystem mit teilweise sehr unterschiedlichen Ergebnissen auseinandergesetzt: Als Erfolgsparameter bezüglich des Outcomes wurden Effekte auf organisatorische Prioritäten und auf das Budget, Effekte auf das Personal und Effekte auf die Bürger gewählt. Prozessbezogene Erfolgsparameter waren die Effizienz der Prioritätensetzung, Fairness und die Übereinstimmung mit Verantwortung und Angemessenheit [12].

Neben der Frage der Festsetzung der Preishöhe bei Innovationen muss eine Lösung für die Problematik der fehlenden Informationen zur Wirksamkeit im Sinne von „effectiveness“ bei Markteinführung eines Produkts gefunden werden. Um den Patienten den Nutzen einer Innovation möglichst frühzeitig zukommen zu lassen, wird es auch in Zukunft nicht möglich sein, die Erstattungsentscheidung an aussagekräftige und valide Studien „effectiveness“ zu binden. Für die Erstattungsentscheidung wird man regelmäßig nur auf „efficacy“-Studien zurückgreifen können. Deshalb erscheint es sinnvoll, wie bereits in einigen Ländern, z.B. Frankreich, praktiziert, die innovativen Produkte 3–5 Jahre nach erfolgter Marktzulassung und Erstattungsentscheidung erneut auf den Prüfstand zu stellen. Mit den dann häufig vorhandenen „effectiveness“-Studien kann erneut eine Bewertung des Beitrags der Innovation vorgenommen werden.

Die erhebliche Variation unter den Vorstellungen, was für den Erhalt und die Wiederherstellung von Gesundheit bedeutend ist, hat auch das „European Union Health Basket Project“ gezeigt. Die Leistungskataloge variieren nicht nur zwischen den EU-Ländern, sondern teilweise auch innerhalb der Länder, z.B. Italien und Spanien. Gleichzeitig erhalten die EU-Bürger nahezu in jedem Land bestimmte ähnliche Grundleistungen. Es scheint also ein impliziter Konsens in Europa zur Gewährung eines Grundleistungskatalogs

zu bestehen [36]. Eine angemessene Finanzierung von Innovationen scheint demnach im Großen und Ganzen in allen Ländern gleichermaßen gewährleistet zu sein. Hierzu ist es jedoch immer wieder notwendig, die unterschiedlichen Perspektiven aller Partner des Gesundheitssystems zur Kenntnis zu nehmen, diese zu respektieren und einen gesellschaftlichen Konsens herzustellen.

### Danksagung

Das Projekt wurde unterstützt durch einen Grant von Novartis Pharma GmbH, Nürnberg. Der Sponsor hatte keinen Einfluss auf die Konzeption, Ausarbeitung oder Publikation der Arbeit.

### Literatur

1. Adner R. Match your innovation strategy to your innovation ecosystem. *Harvard Business Review* 2006, April.
2. Allan GM, Lexchin J, Wiebe N. Physician awareness of drug cost: a systematic review. *PLoS Med* 2007;4:e283.
3. Balk EM, Zucker DR, Engels EA, et al. Strategies for diagnosing and treating suspected bacterial sinusitis. A cost-effectiveness analysis. *J Gen Intern Med* 2001;16:701–11.
4. Barrett B, Rakel D, Cheung B, et al. Rationale and methods for a trial assessing placebo, echinacea, and doctor-patient interaction in the common cold. *Explore (NY)* 2007;3:561–72.
5. BMG (<http://www.pa-gesundheit.de/pdf/KNB/03/8.3-BMG-Stellungnahme-KNB-Methodik.pdf>).
6. Deacon TW. Symbolic species. The co-evolution of language and the brain. New York–London: Norton, 1997.
7. dfg. GKV fördert EVITA, die Evaluation therapeutischer Alternativen. Dienst für Gesellschaftspolitik 2007;47:9.
8. Dosi G, Freeman C, Nelson R, et al., eds. Technical change and economic theory. London: Pinter, 1988.
9. Drummond M. Technology assessment in the German context. *Eur J Health Econ* 2007;8:Suppl 1:S3. Comment on: *Eur J Health Econ* 2007;8:Suppl 1:S5–31.
10. Flynn KE, Smith MA, Davis MK. From physician to consumer: the effectiveness of strategies to manage health care utilization. *Med Care Res Rev* 2002;59:455–81.
11. Gesundheitsökonomischer Ausschuss des Vereins für Socialpolitik – Stellungnahme zu IQWiG Methodenpapier 2.0 (<http://wirtschaftlichefreiheit.de/wordpress/venweise/stellungnahme.pdf>).
12. Gibson JL, Martin DK, Singer PA. Setting priorities in health care organizations: criteria, processes, and parameters of success. *BMC Health Services Res* 2004;4:25.
13. Harris G. The evidence gap – British balance benefit vs. cost of latest drugs. *The New York Times* 2008, Dec 2nd.
14. Huskamp HA. Prices, profits and innovation: examining criticisms of the value of new psychotropic drugs. *Health Aff (Millwood)* 2006;25:635–46.
15. IQWiG (<http://www.iqwig.de/ueber-uns.21.html>, 22. 12. 2008).
16. IQWiG. Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung Version 1.1 vom 09.10.2008. Köln: IQWiG, 2008.

## PRÄVENTION UND VERSORGUNGSFORSCHUNG

17. Jönsson B. QWiG: an opportunity lost? Eur J Health Econ 2008;9:205–7.
18. Kizer KW, Demakis JG, Feussner JR. Reinventing VA health care – systematizing quality improvement and quality innovation. Me Care 2000;38:1–7.
19. Lubitz J, Cai L, Kramarow E, et al. Health, life expectancy, and health care spending among the elderly. N Engl J Med 2003;349:1048–55.
20. Macdonald M. Quality, innovation, and cost containment. Can Nurse 1993;89:15–7.
21. OECD factbook 2007 – economic, environmental and social statistics. Paris: OECD, 2008.
22. Pearson SD, Rawlins MD. Quality, innovation, and value for money. NICE and the British National Health Service. JAMA 2005;294:2618–22.
23. Perry S, Thamer M. Medical innovation and the critical role of health technology assessment. JAMA 1999;282:1869–72.
24. Phillips CV, Goodman KJ. The missed lessons of Sir Austin Bradford Hill. Epidemiol Perspect Innov 2004;1:3.
25. Porzolt F. Klinische Ökonomik: die ökonomische Bewertung von Gesundheitsleistungen aus der Sicht des Patienten. In: Porzolt F, Williams AR, Kaplan RM, Hrsg. Klinische Ökonomik. Effektivität und Effizienz von Gesundheitsleistungen. Landsberg/Lech: Ecomed, 2003:17–40.
26. Porzolt F, Ghosh AK, Kaplan RM. Qualitative assessment of innovations in healthcare provision. BMC Health Services Res 2009;9:50.
27. Porzolt F, Kliemt H. Ethische und empirische Limitationen randomisierter klinischer Studien. Med Klin 2008;103:836–42.
28. Porzolt F, Schlotz-Gorton N, Biller-Andorno N, et al. Applying evidence to support ethical decisions: is the placebo really powerless? Sci Eng Ethics 2004;10:119–32.
29. Porzolt F, Strauss B. Evidenzbasierte Medizin: Konflikt ist lösbar. Dtsch Arztebl 2002;99:A-761.
30. Rexroth. Schreiben des Bundesversicherungsamtes vom 9. 8. 2008.
31. Sauerland D. The legal framework for health care quality assurance in Germany. Health Econ Policy Law 2009;4:79–98.
32. Schlich T, Tröhler U, eds. The risks of medical innovation: risk perception and assessment in historical context. Routledge Studies in the Social History of Medicine. Abingdon–New York: Routledge, 2006.
33. Schouten JS, La Heij EC, Webers CA, et al. Systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009;247:1–11.
34. Schrappe M. Patientensicherheit im Krankenhaus als Gegenstand der Versorgungsforschung. Bundesgesundheitsblatt 2006;12:198–201.
35. Schreyögg J. Gerechtigkeit in Gesundheitssystemen aus ökonomischer Perspektive. Gesundheitswesen 2004;66:7–14.
36. Schreyögg J, Stargardt T, Velasco-Garrido M, et al. Defining the “Health Benefit Basket” in nine European countries. Evidence from the European Union Health BASKET Project. Eur J Health Econ 2005;6:Suppl 1:2–10.
37. Smith MW, Barnett PG. The role of economics in the QUERI program: QUERI series. Implement Sci 2008;3:20.
38. Soto J. Health economic evaluations using decision analytic modeling. Principles and practices – utilization of a checklist to their development and appraisal. Int J Technol Assess Health Care 2002;18:94–111.
39. Stengel D, Sehouli J, Porzolt F. Are the results of randomized trials influenced by preference effects? Part I. Findings from a systematic review. In: Porzolt F, Kaplan RM, eds. Optimizing health – improving the value of healthcare delivery. New York: Springer, 2006:265–91.
40. Toner M, Tompkins RG. Invention, innovation, entrepreneurship in academic medical centers. Surgery 2008;143:168–71.
41. Waisbourd M, Leibovitch I, Loewenstein A, et al. [Lucentis versus Avastin – is there a light at the end of the tunnel for age-related macular degeneration patients?] Harefuah 2008;147:605–6, 662.
42. Watzlawick P. Wie wirklich ist die Wirklichkeit? München: Piper, 1976.
43. Wölk F. „Off-label-use“ in der ambulanten Versorgung in der Gesetzlichen Krankenversicherung. Öffnung der GKV für individuelle Heilversuche. ZMGR 2006;1/2:3–11.
44. Young JM, Solomon MJ, Harrison JD, et al. Measuring patient preference and surgeon choice. Surgery 2008;143:582–8.

**Korrespondenzanschrift**  
 Prof. Dr. Franz Porzolt  
 Klinische Ökonomik  
 Universität Ulm  
 Frauensteige 6  
 89075 Ulm  
 Telefon (+49/731) 500-69250  
 Fax -69252  
 E-Mail: Franz.Porzolt@uniklinik-ulm.de