

---

---

# Nutzenbewertung von Arzneimitteln im internationalen Vergleich

**Prof. Dr. med. Reinhard Busse MPH FFPH**

Fachgebiet Management im Gesundheitswesen – WHO Collaborating Centre for  
Health Systems Research and Management, TU Berlin

&

European Observatory on Health Systems and Policies



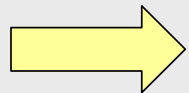
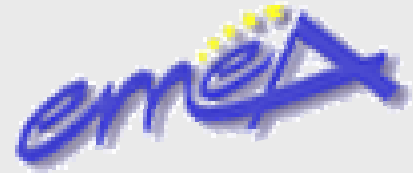
European  
**Observatory**   
on Health Systems and Policies

---

# Kriterien der Marktzulassung

---

- Sicherheit
- Pharmazeutische Qualität
- Wirksamkeit



Kein Vergleich mit bereits vorhandenen Therapieoptionen

**Prioritätenliste**  
**Gruppe Methodik 2004/1**

**Methoden zur vergleichenden**  
**Bewertung pharmazeutischer Produkte**

Fragestellung: Gibt es Methoden für eine Bewertung pharmazeutischer Produkte, die sich für vergleichende Untersuchungen eignen? Welche Methoden sind dies?

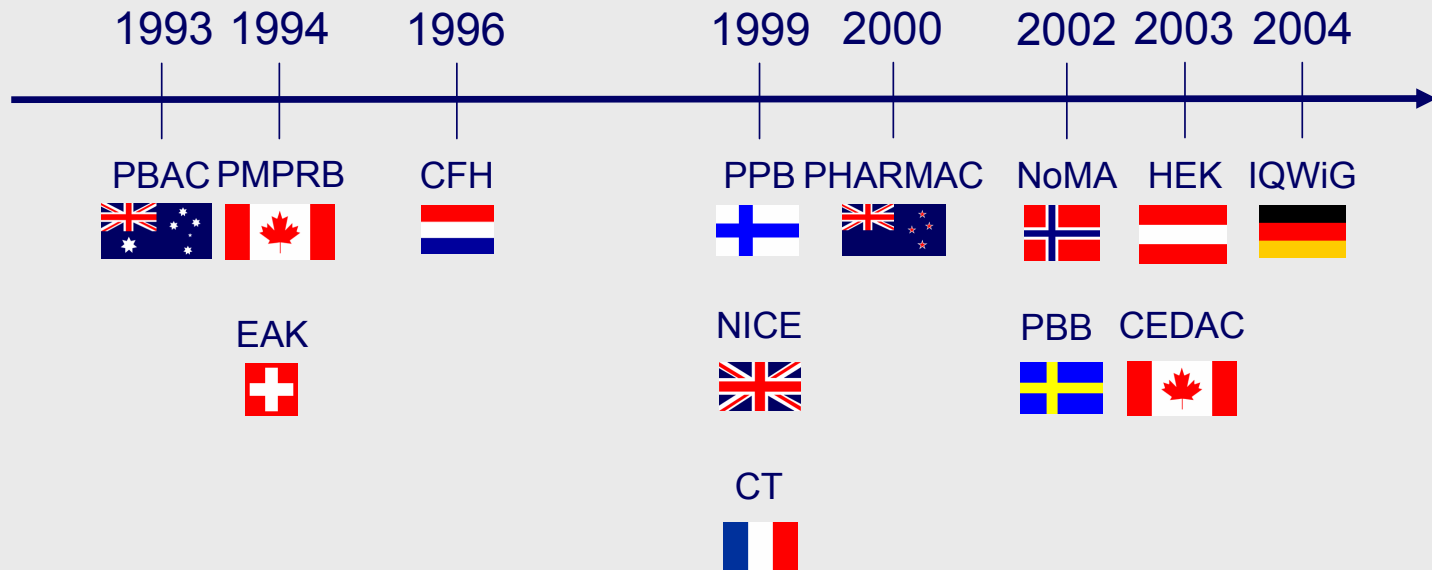
---

# Forschungsfragen

---

- Wer evaluiert Arzneimittel zu welchem Zweck (z.B. Ein-/Ausschluss Leistungskatalog, Preissetzung)?
- Gegen welche Arzneimittel – oder andere Behandlungsoptionen – werden Arzneimittel evaluiert? Welche Indikationen und Patientengruppen werden geprüft? Welche Outcomes? Welcher Zeithorizont? Welche Studiendesigns werden verlangt bzw. akzeptiert?
- Wer liefert die Studiendaten?
- Wann gilt ein Arzneimittel als innovativ? Ist dies eine „ja/nein“-Entscheidung oder gibt es Zwischenstufen?

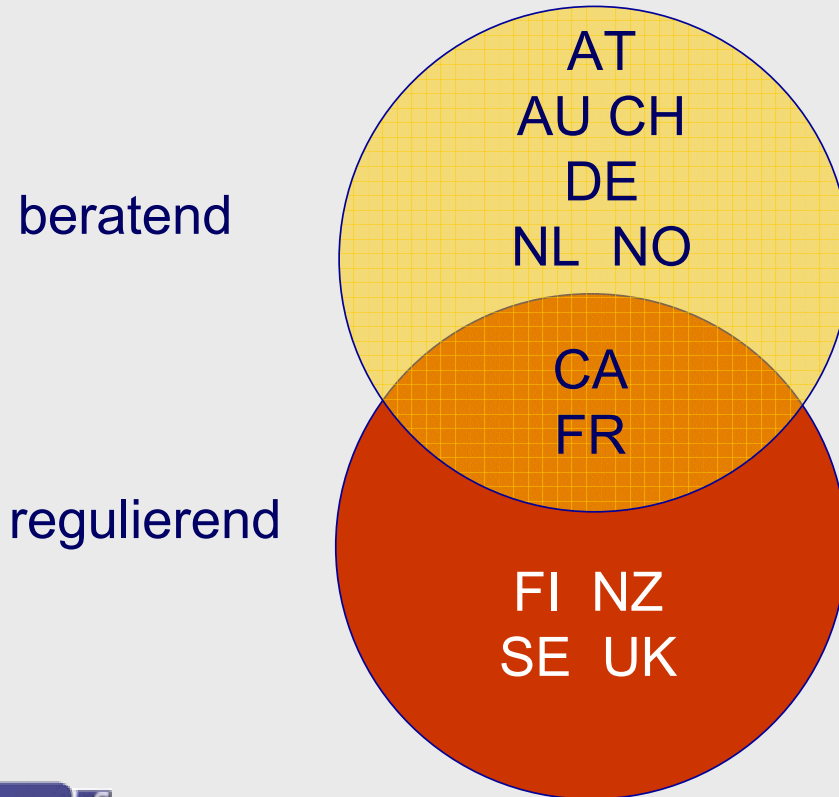
# Einführung der Arzneimittel- „Post-Marktzulassungsbewertung“



# Arzneimittlevaluierende Institute und ihre Expertengremien

<b>Österreich (AT)</b>	<b>Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger/ Heilmittel-Evaluierungs-Kommission (HEK)</b>
<b>Australien (AU)</b>	<b>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)/ Economic Sub-Committee, ESC</b>
<b>Kanada (CA)</b>	<b>Patented Medicine Prices Review Board (PMPRB)/ PMPRB's Human and Veterinary Drug Advisory Panels Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC)/ Common Drug Review (CDR)-Direktorium beim Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)</b>
<b>Schweiz (CH)</b>	<b>Bundesamt für Gesundheit (BAG)/ Eidgenössische Arzneimittelkommission (EAK)</b>
<b>Finnland (FI)</b>	<b>Pharmaceuticals Pricing Board (PPB, Lääkkeiden hintalautakunta)</b>
<b>Frankreich (FR)</b>	<b>Comité économique des produits de santé (CEPS)/ Commission de Transparence (CT)</b>
<b>Niederlande (NL)</b>	<b>Kollegium für Krankenversicherungen (College voor zorgverzekeringen, CVZ)/ Kommission für Pharmazeutische Hilfe (Commissie Farmaceutische Hulp, CFH)</b>
<b>Norwegen (NO)</b>	<b>Norwegian Medicines Agency (NoMA, Statens Legemiddelverk)/ Department of Pharmacoeconomics</b>
<b>Neuseeland (NZ)</b>	<b>Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)/ Pharmacology and Therapeutic Advisory Committee (PTAC)</b>
<b>Schweden (SE)</b>	<b>Pharmaceutical Benefits Board (PBB, Läkemedelsförmånsämnden)/ PBB-Committee/ PBB-Projektgruppe</b>
<b>England und Wales (UK)</b>	<b>National Institute for Clinical Excellence (NICE)/ externe HTA-Institute</b>

# Rolle und Zusammensetzung der Institutionen



- Ärzte
- Gesundheitsökonomien
- Apotheker, klinische Pharmakologen
- Epidemiologen
- Vertreter von Regierung/Versicherung
- Patienten/Verbraucher (AU, SE, UK)
- Pharmazeutische Industrie (UK)

# Arzneimittlevaluation zu welchem Zweck?

Erstattungsfähigkeit (z.B. Positivliste)	AT AU CA(CDR) CH FI NL NO NZ SE UK
Preisregulierung (z. B. Preissetzung, Festbeträge)	AT AU CA(PMPRB) CH FI FR SE
Therapieempfehlungen	UK



# Welche Arzneimittel werden evaluiert?

- **alle neu** zugelassenen (AT, AU, NL)
- nur solche **mit neuen chemischen Wirkstoffen** (CA [CDR])
- **alle patentierten** (CA [PMPRB])
- alle **neu** zugelassenen für die **ambulante** Versorgung (FI)
- **neu** zugelassene **apothekenpflichtige** (FR)
- **neue und alte** verordnungspflichtige (SE)
- **nur bestimmte** aufgrund einer **Prioritätensetzung** (UK)

# „Belohnung“ für echte Innovationen

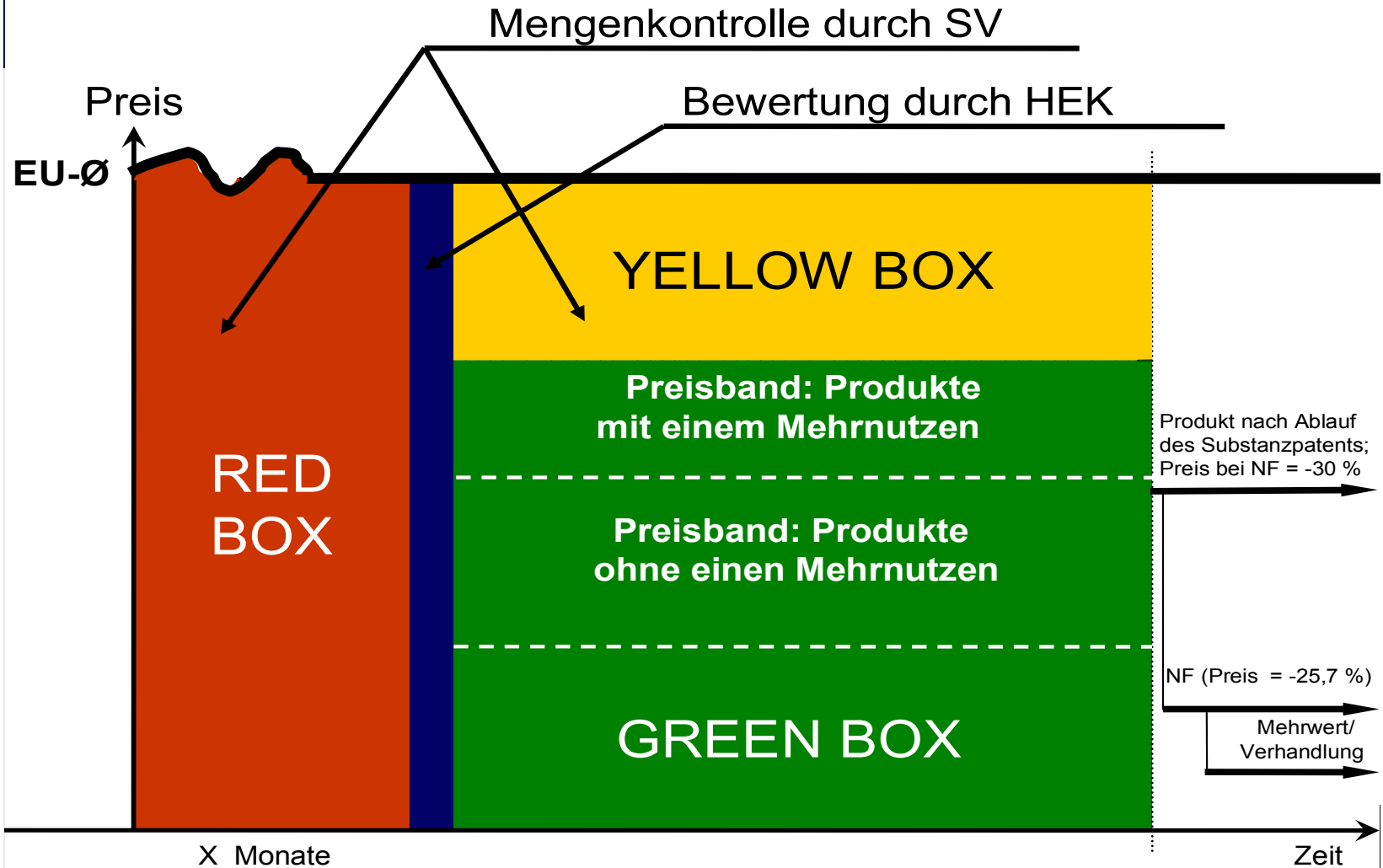
- Aufnahme auf Positivliste
- freie oder höhere Preise
- keine oder geringere Zuzahlung
- Ausnahme aus Festbetragssystem
- Aufnahme in Therapieempfehlungen

# Beispiel Frankreich

## Preisverhandlung anhand der Amélioration du Service Médical Rendu-Klassifikation

ASMR I	wesentlicher therapeutischer Fortschritt
ASMR II	deutliche Verbesserung i. S. von Wirksamkeit ( <i>efficacy</i> ) und/oder Reduktion der Nebenwirkungen
ASMR III	mäßige Verbesserung
ASMR IV	geringfügige Verbesserung
ASMR V	keine Verbesserung, aber geringere Behandlungskosten
ASMR VI	keine Verbesserung

# Beispiel Österreich



# Kriterien für Bewertung und Entscheidung

Kriterium	A T	A U	C A	C H	F I	F R	N L	N O	N Z	S E	U K
Therapeutischer Nutzen	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Patientennutzen	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Kosteneffektivität	X	X	X		X		X	X	X	X	X
Auswirkung auf Budget		X	X		X	X	X	X	X		X
Pharmakologische/Sonstige Merkmale	X		X			X	X				X
Verfügbarkeit von Behandlungsalternativen	X	X					X		X	X	X
Soziale, ethische Erwägungen			X					X	X	X	X
Bedarf der Gesellschaft		X							X		
Auswirkungen auf Bevölkerungsgesundheit			X			X					
F&E-Kosten der Hersteller		X			X						
Prioritäten der Regierung									X		

# Wer liefert und analysiert die Studiendaten?

AU, NO, NL: Evaluationseinrichtungen prüfen und validieren das von der Industrie eingereichte Material.

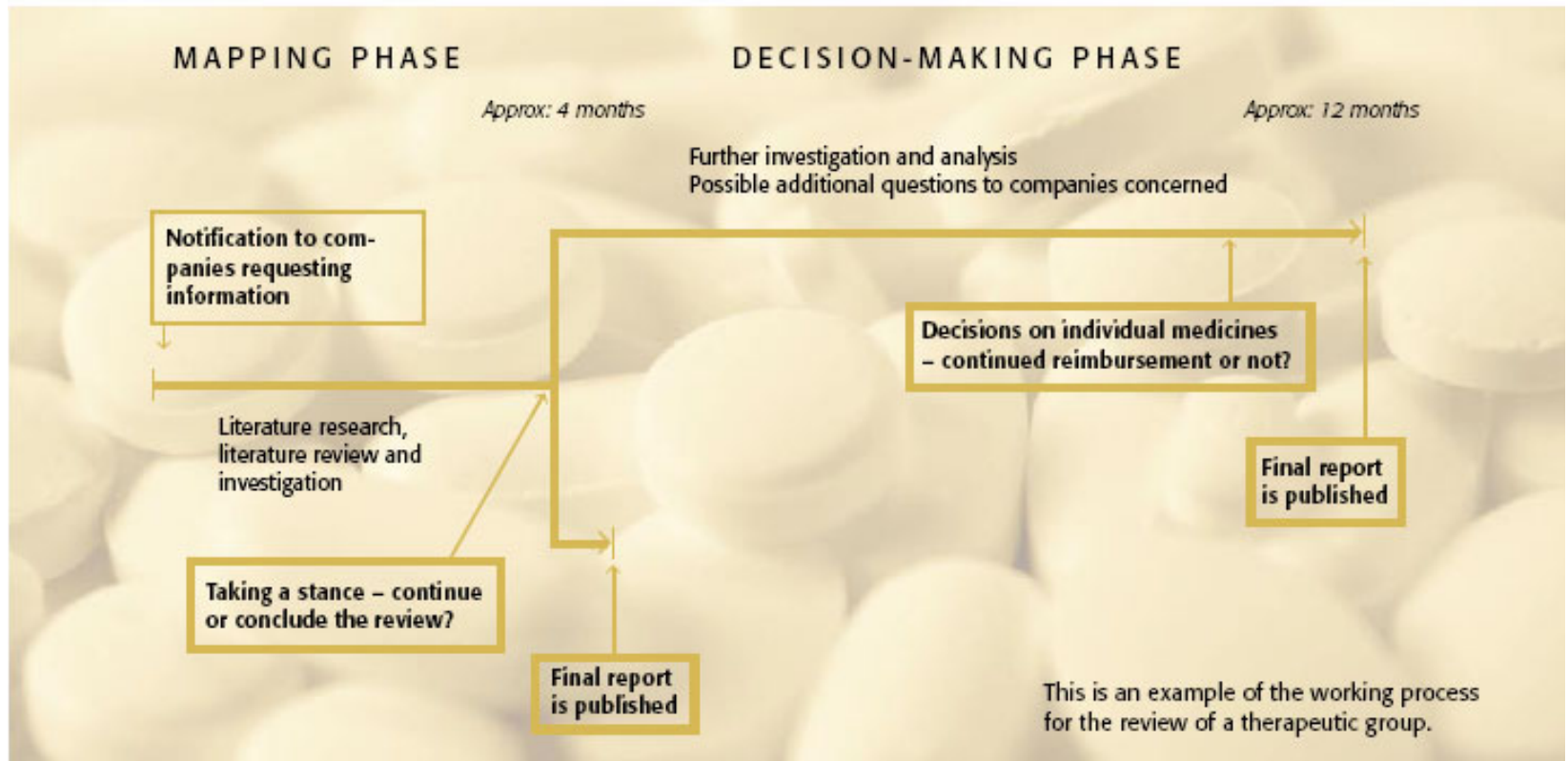
Die Hersteller sind verpflichtet, einen umfassenden Bericht zu u.a. zu Effektivität und Kosteneffektivität mit systematischem Review publizierter und unpublizierter Daten zu liefern.

CA (CDR), NZ, SE, UK: Evaluationseinrichtungen führen die Evaluation selbst durch.

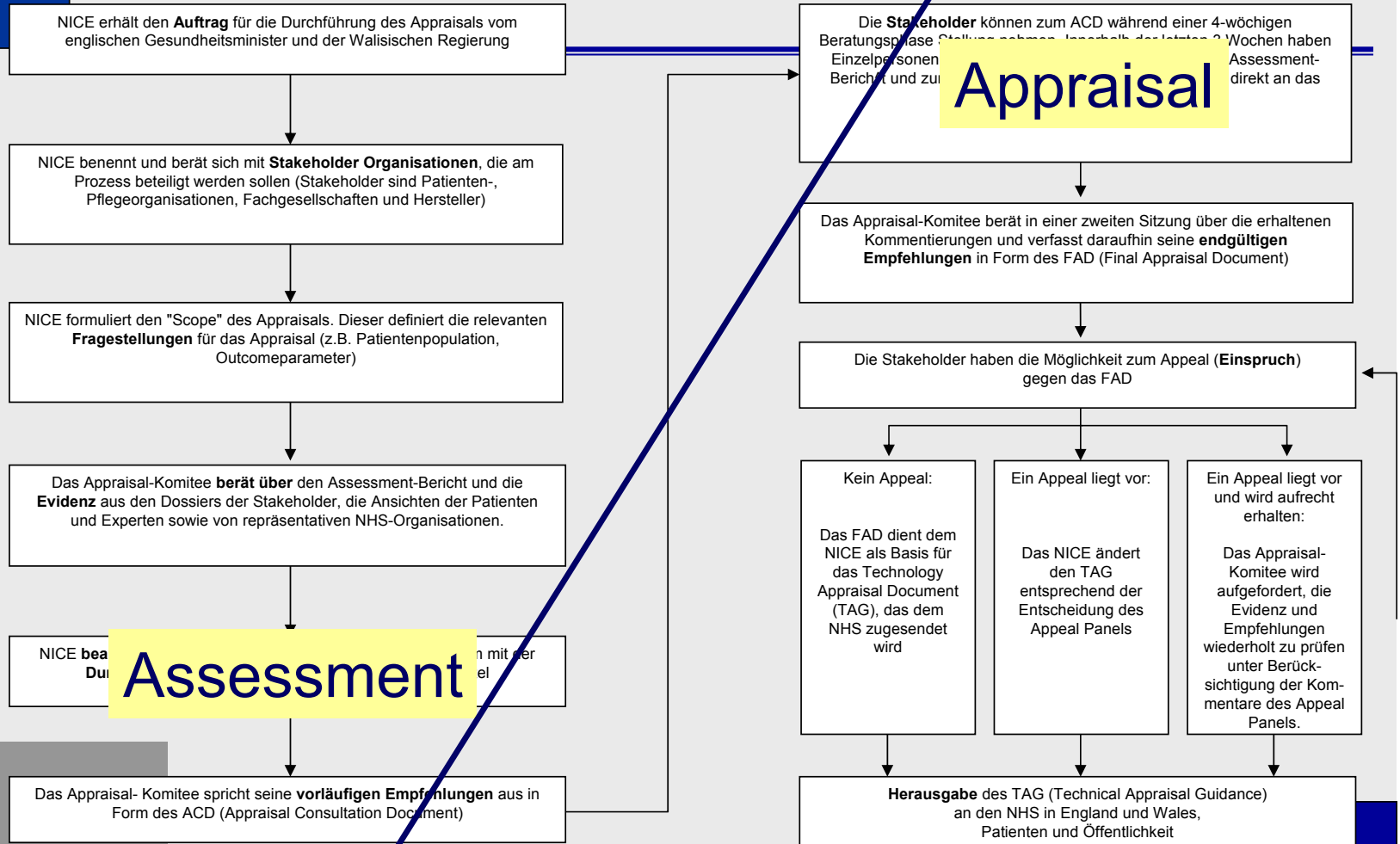
AT, CA (PMPRB), CH, FI, FR: Die Bewertungen basieren zumeist auf einer endlichen Anzahl von klinischen und ökonomischen Studien, die vom Hersteller einzureichen sind.

Systematische Reviews sind erwünscht, aber nicht Voraussetzung.

# Bewertungsverfahren von Arzneimitteln in Schweden



# Bewertungsprozess bei NICE







National Institute for  
Clinical Excellence

## Guide to the Methods of Technology Appraisal

Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment

Office Canadien de Coordination de l'Évaluation des Technologies de la Santé

## GUIDELINES FOR ECONOMIC EVALUATION OF PHARMACEUTICALS: CANADA

2nd Edition  
November 1997



**PHARMAC** *000*  
Pharmaceutical Management Agency Ltd

**A PRESCRIPTION FOR PHARMACOECONOMIC  
ANALYSIS**

Version 1  
24 September 1999

Commonwealth Department of Health and Ageing

## GUIDELINES FOR THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY ON PREPARATION OF SUBMISSIONS TO THE PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE

Including major submissions involving economic analyses



Patented Medicine Prices Review Board

**REVISED OCTOBER 2003**

## Compendium of Guidelines, Policies and Procedures

---

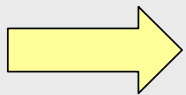
# Studiendesigns

---

- “head-to-head”-RCTs präferiert
- bei Mehrheit “finale” Ergebnisparameter (Änderung in Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) bevorzugt
- Studien in “natürlichem” und landesspezifischem Setting (“community effectiveness”) favorisiert
- Kosten-Nutzwert-Studien am häufigsten empfohlen und in AU, NZ und UK verpflichtend; qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALYs) als Outcome in 4 Ländern verpflichtend

# Auswahl des Comparators

- übliche Praxis (nahezu alle Länder)
- beste Therapie (FI, NO, NZ, UK)
- günstigste Therapie (CA, FR, NZ)



Wesentlich für Ergebnis! – enges Befolgen der methodischen Guidelines gefordert

- Evaluation zumeist für alle zugelassenen Indikationen, aber in AU und FR nur für Hauptindikation (CA evaluiert auch für wahrscheinliche Off-label Indikationen)

---

# Methodik Details

---

Die Methoden differieren in Bezug auf:

Subgruppen-Analysen, Zeithorizont, präferierte Ergebnisparameter (klinisch, Patientennutzen, kombiniert), Nutzung von „community effectiveness“-Daten (zumeist gewünscht), indirekten Vergleichen (zumeist abgelehnt), Lebensqualitäts-Instrumenten, Perspektive der ökonomischen Analyse, eingeschlossenen Kostenarten, Kalkulation der Arzneimittelkosten, inkrementelle Analyse, Diskontierung (0%-15%), Nutzung von Modellierungstechniken, Sensitivitätsanalysen, Umgang mit fehlenden und nicht reliablen Daten ...

---

---

Was tun andere Länder  
bei quantitativ oder qualitativ  
ungenügenden Daten?

---

# Methodische Ansätze

---

- Einbeziehung von anderen Studiendesigns und von Expertenmeinungen (RCT kein Dogma)
- Indirekte Vergleiche
- Modellierungen

---

# Re-evaluation

---

- in festen oder variablen Abständen (FI, FR, UK)
- bei neuen Charakteristika des Arzneimittels (z.B. Indikationserweiterung)
- bei neuer/besserer klinischer/ökonomischer Evidenz (AT, CH)

# Beschränkung der Arzneimittelanwendung auf

- bestimmte Indikationen (AT, AU, CH, FI, SE, UK)
- Art und Schwere der Erkrankung, Populationen (Alter, Geschlecht etc.) (AT, AU, FI, SE, NL, UK)
- therapeutische Strategien (first line, second line, Salvage etc.) (AT, FR)
- Behörde (UK)  
Allgemein (UK)  
**Versuch, limitierte Ressourcen zu Bevölkerungsgruppen zu lenken, die am meisten profitieren (oder für die Evidenz verfügbar ist)**
- Verordnung z.B. nur durch Fachärzte oder autorisierte Ärzte (AT, FI, NZ, UK)
- vorherige Genehmigung oder Einhaltungskontrolle durch Krankenkasse/Behörde (AT, AU, FR, FI, NZ)



# Beispiel Großbritannien: Empfehlungen von NICE

Bewertungskategorie		alle Leistungen		nur Arzneimittel	
		absolut	in %	absolut	in %
A	empfohlen	66	90,4	45	95,7
	davon: für alle Indikationen	20	27,4	18	38,3
	indikationsspezifisch bzw. nur für bestimmte Patientengruppen	46	63,0	27	57,4
B	nur im Kontext begleitender Studien empfohlen	5	6,9	2	4,3
C	nicht empfohlen	2	2,7	0	0,0
Summe aller Entscheidungen		73	100,0	47	100,0

Quelle: Rothgang 2004, Stand 12/2003

# Schlussfolgerungen

- Post-Zulassungs-Evaluation inzwischen in den meisten Ländern etabliert
- AU und CA haben längste Erfahrung, aber auch von EU-Ländern lässt sich einiges lernen
- Konsensus: innovativ, wenn Behandlung erstmalig möglich – aber Debatte über Schwelle bei Mehrnutzen
- Datenquellen, Studiendesigns und Methodik der Evaluation differieren noch stark ► intern. Zusammenarbeit zur Erhöhung von Akzeptanz und Transparenz von Evaluationen notwendig