

Nutzen- und Kostenbewertung von Arzneimitteln in anderen Ländern

Dr. med. Annette Zentner, MPH

Fachgebiet Management im Gesundheitswesen
Technische Universität Berlin



Agenda

- Arzneimittelregulierung im internationalen Vergleich
- Öffentliche Arzneimittelbewertung im internationalen Vergleich
 - Aspekte der Arzneimittelbewertung
 - Prozess der Arzneimittelbewertung
 - Methoden der Arzneimittelbewertung
- Was können wir von anderen Ländern lernen?

Jahr	1960	1970	1980	1990	1991	1995	1998	1999	2000	2001	2002
Länder											
Australien	22,6	14,1	8,0	9,0	9,5	11,2	11,9	12,4	13,4	13,8	
Belgien	24,3	28,1	17,4	15,5	15,6	16,3					
Dänemark		9,1	6,0	7,5	8,0	9,1	9,0	8,7	8,7	8,8	9,2
Deutschland		16,2	13,4	14,3	14,3	12,7	13,4	13,5	13,6	14,3	14,5
Finnland	17,1	12,6	10,7	9,4	9,9	14,1	14,6	15,1	15,5	15,7	15,9
Frankreich	23,5	23,8	16,0	16,9	17,2	17,6	18,6	19,5	20,3	20,9	20,8
Griechenland	26,8	25,5	18,8	14,3	16,3	15,7	13,9	14,4	15,4	15,6	15,3
Irland		22,2	10,9	12,2	11,6	10,4	10,4	10,5	10,6	10,3	11,0
Island	18,5	17,1	15,9	13,5	12,3	13,4	13,6	14,1	14,1	14,0	
Italien	19,8	14,5	13,7	21,2	20,4	20,9	21,8	22,3	22,3	22,4	22,4
Japan			21,2	21,4	22,9	22,3	18,9	18,4	18,7	18,8	
Kanada	12,9	11,3	8,5	11,5	11,8	13,8	15,2	15,5	16,0	16,3	16,6
Luxemburg		19,7	14,5	14,9	15,0	12,0	12,3	11,9	12,0	12,0	11,6
Neuseeland			11,9	13,8	14,1	14,8					
Niederlande	9,5	7,5	8,0	9,6	9,6	11,0	10,2	10,6	10,8	10,6	10,4
Norwegen		7,8	8,7	7,2	7,3	9,0					
Österreich	17,2	16,2	10,9	13,2	13,6	11,1	14,0	14,6	15,4	15,8	16,1
Portugal		13,4	19,9	24,9	24,3	23,6	23,4				
Schweden		6,6	6,5	8,0	8,7	12,5	13,8	14,0	13,9	13,3	13,1
Schweiz		19,1	15,2	10,2	9,8	10,0	10,2	10,5	10,7	10,6	10,3
Spanien			21,0	17,8	18,1	19,2	21,0	21,5	21,3	21,2	21,5
Türkei				20,5				24,3	24,8		
Ver. Königreich		14,7	12,8	13,5	13,8	15,3					
Vereinigt. Staaten	16,6	12,4	9,1	9,2	9,1	8,9	10,3	11,2	11,9	12,4	12,8
Durchschnitt	19,0	15,6	13,0	13,7	13,6	14,1	14,6	14,9	15,2	14,8	14,8

Arzneimittel- ausgaben im internationalen Vergleich

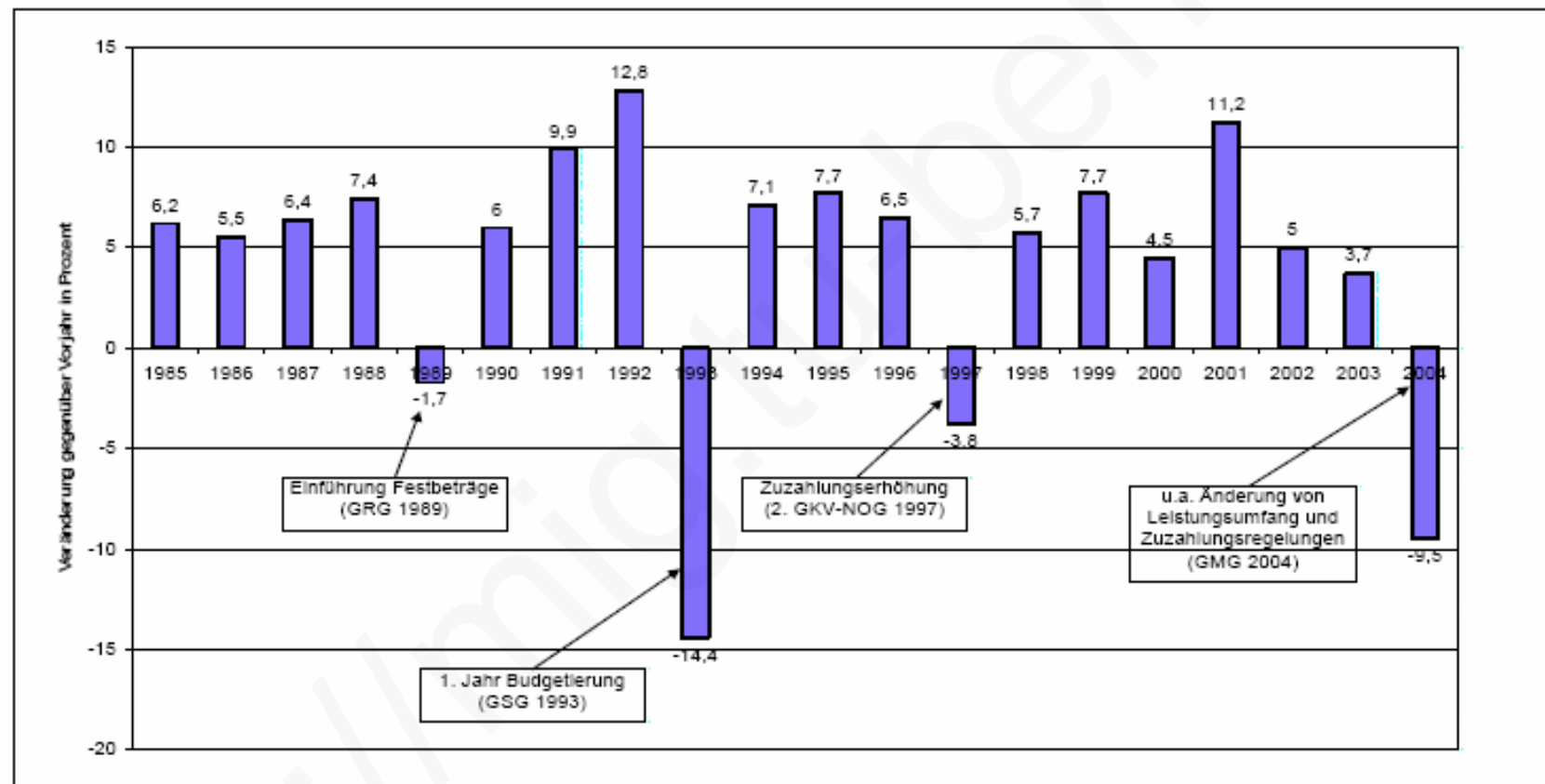
(in % der Gesamt-
gesundheitsausgaben)

Quelle: SVR 2005

Arzneimittelregulierung im internationalen Vergleich

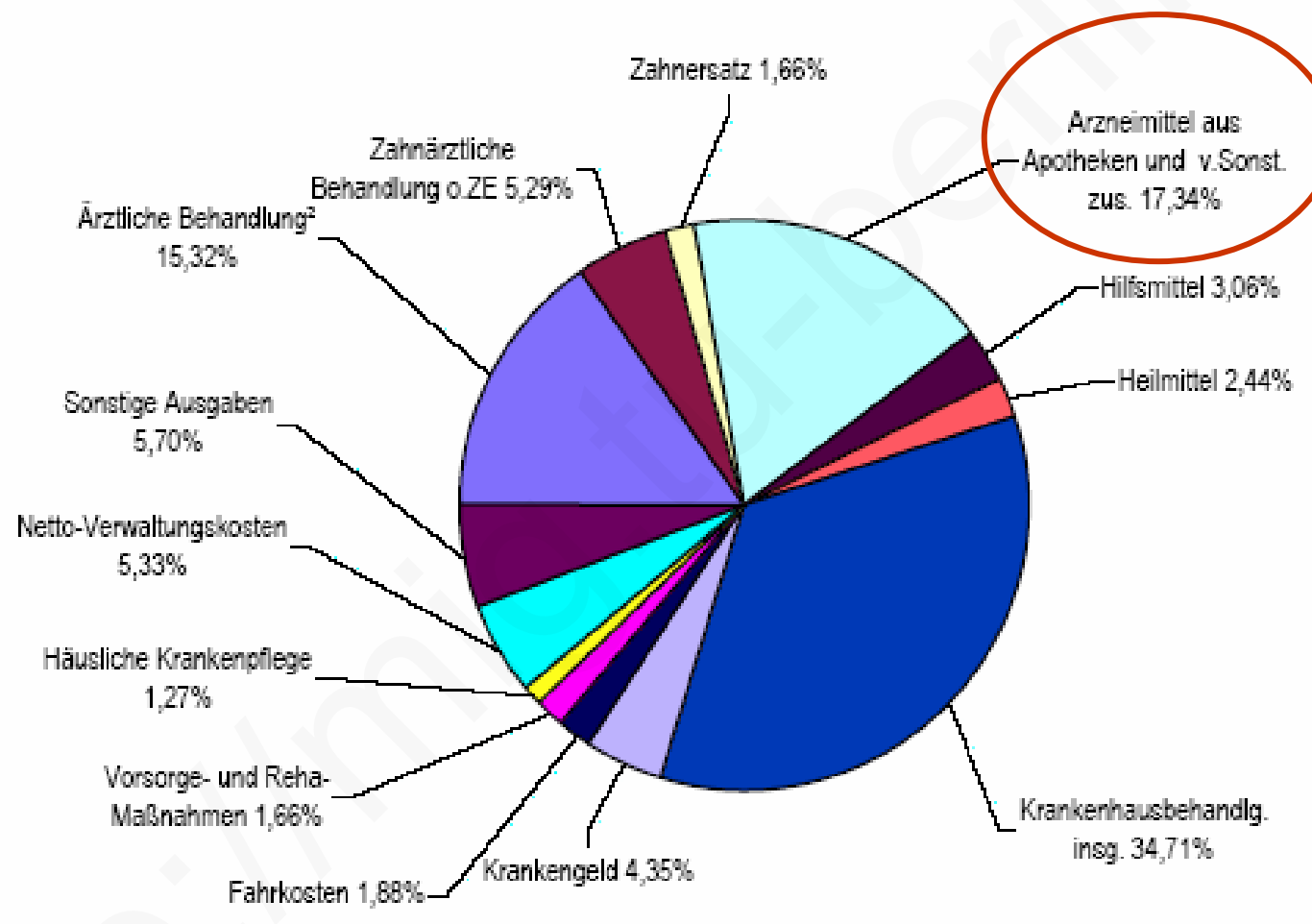
Positivliste	Australien Kanada Frankreich Niederlande Norwegen Neuseeland Österreich Schweden Schweiz
Festbetragssystem	Belgien Dänemark Deutschland, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Schweden, Spanien
Staatliche Preisfestsetzung	Australien Belgien Dänemark Finnland Griechenland Italien Kanada Luxemburg Niederlande Österreich Portugal Schweden Schweiz Spanien
Staatliche Preisverhandlung	Frankreich Irland Italien Österreich Neuseeland
Staatliche Gewinnkontrolle	Großbritannien

Veränderung der GKV-Arzneimittel- ausgaben je Mitglied gegenüber dem Vorjahr (in Prozent)



Quelle: SVR 2005

Ausgabenanteile 1.Halbjahr 2005 Bund (alte und neue Länder)



Einsparpotentiale (Mrd. €)

Jahr	2001	2002	2003
Gruppe			
Umstrittene Arzneimittel	1,197	1,141	1,019
Generikafähige Wirkstoffe	1,517	1,426	1,455
Analogpräparate	1,481	1,494	2,004
Einsparpotenzial insgesamt	4,195	4,061	4,478
Anteil des Einsparpotenzials an GKV-Arzneimittelausgaben (in %)	19,7	17,9	18,6

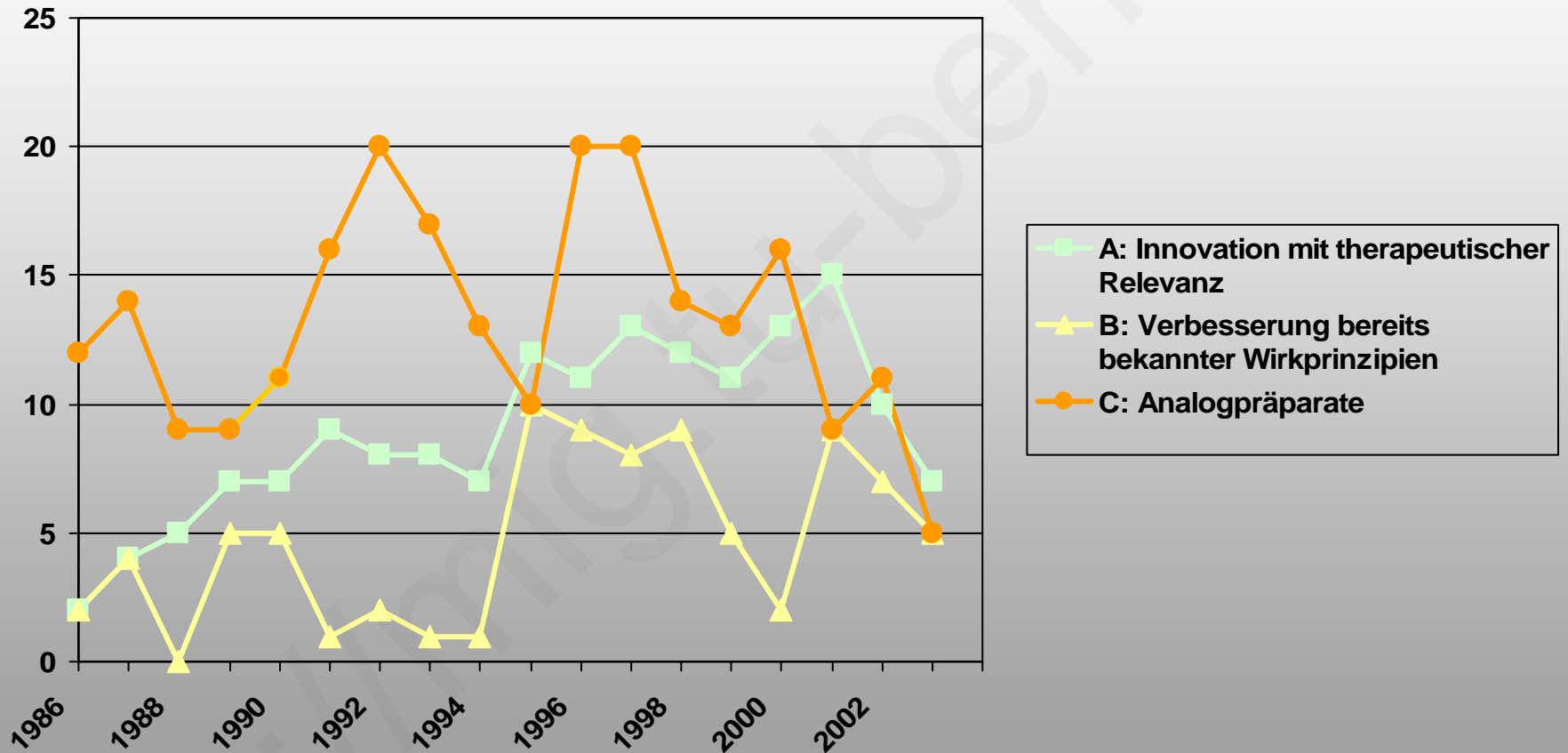
Quelle: Schwabe 2004



Klassifikation neuer Arzneimittel nach Fricke und Klaus

A	Innovative Struktur bzw. neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz
B	Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien
C	Analogpräparat mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten
D	Nicht ausreichend gesichertes Wirkprinzip oder unklarer therapeutischer Stellenwert

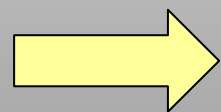
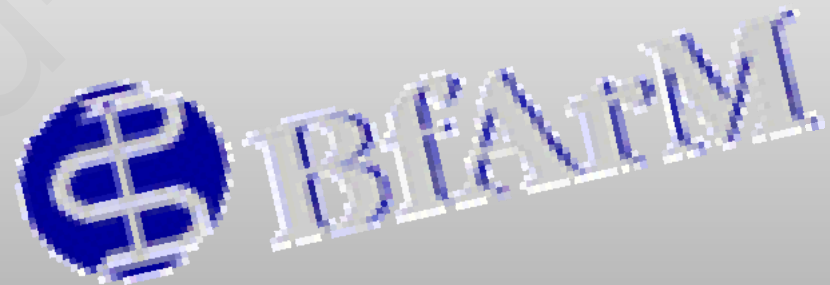
Einführung neuer Arzneimittel 1996 - 2003



Quelle: Fricke und Schwabe 2004

Kriterien der Marktzulassung

- Sicherheit
- Pharmazeutische Qualität
- Wirksamkeit



Kein Vergleich mit bereits vorhandenen Therapieoptionen

GKV-Modernisierungsgesetz 2004

- Nutzenbewertung Arzneimittel durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (§139a(3) SGB V)
- Festbeträge für patentgeschützte Arzneimittel, es sei denn sie bieten eine „therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen“ (§35(1) SGB V)

HTA-Programm beim Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information

Prioritätenliste
Gruppe Methodik 2004/1

Methoden zur
vergleichenden Bewertung
pharmazeutischer Produkte

Fragestellung

Wie werden Medikamente
in anderen Industrieländern im
Rahmen der Arzneimittelregulierung
vergleichend bewertet?

Forschungsfragen

- Welche **Aspekte** werden für eine vergleichende Bewertung von Arzneimitteln herangezogen?
- Welches ist die berücksichtigte **Evidenzgrundlage**?
- Was sind adäquate **Komparator(en)**?
- Welche **Indikation/en** wird/werden geprüft?
- Welche **Studiendesigns** werden bevorzugt?
- Was ist die primäre **Zielpopulation** und wie wird mit etwaigen **Subgruppen** umgegangen?
- Was ist der adäquate **Zeithorizont** der Studien?
- Welches sind bevorzugte **Ergebnisparameter**?
- Wie werden die Studien/Daten selektiert, **Ergebnisse analysiert** und qualitativ bzw. quantitativ synthetisiert (Literaturrecherche, systematische Übersichten, Metaanalysen, gesundheitsökonomische Studien, Modellierungen, indirekte Vergleiche)?

Wer evaluiert Arzneimittel zu
welchem Zweck?



Arzneimittlevaluierende Institute und ihre Expertengremien

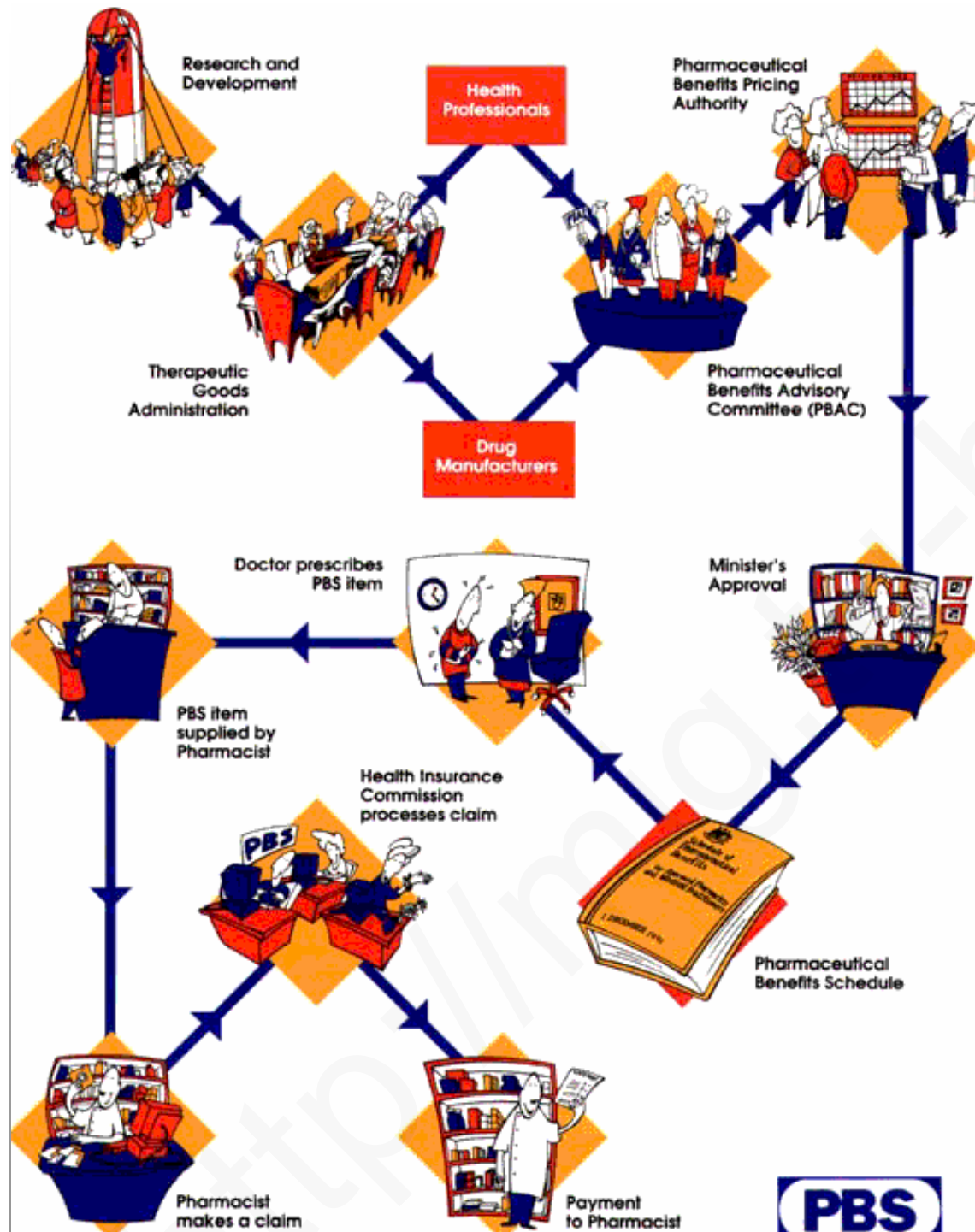
Österreich (AT)	Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger/ Heilmittel-Evaluierungs-Kommission (HEK)
Australien (AU)	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)/ Economic Sub-Committee, ESC
Kanada (CA)	Patented Medicine Prices Review Board (PMPRB)/ PMPRB's Human and Veterinary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

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

Beispiel Australien

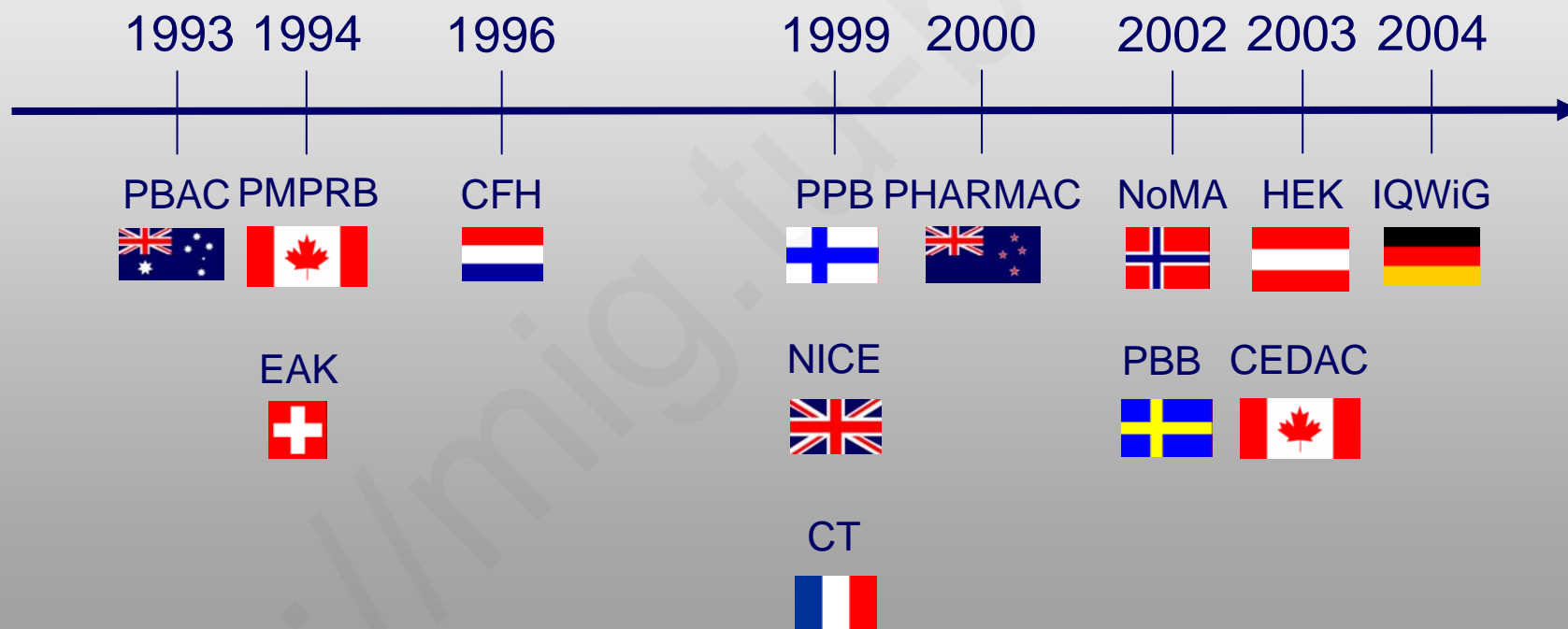




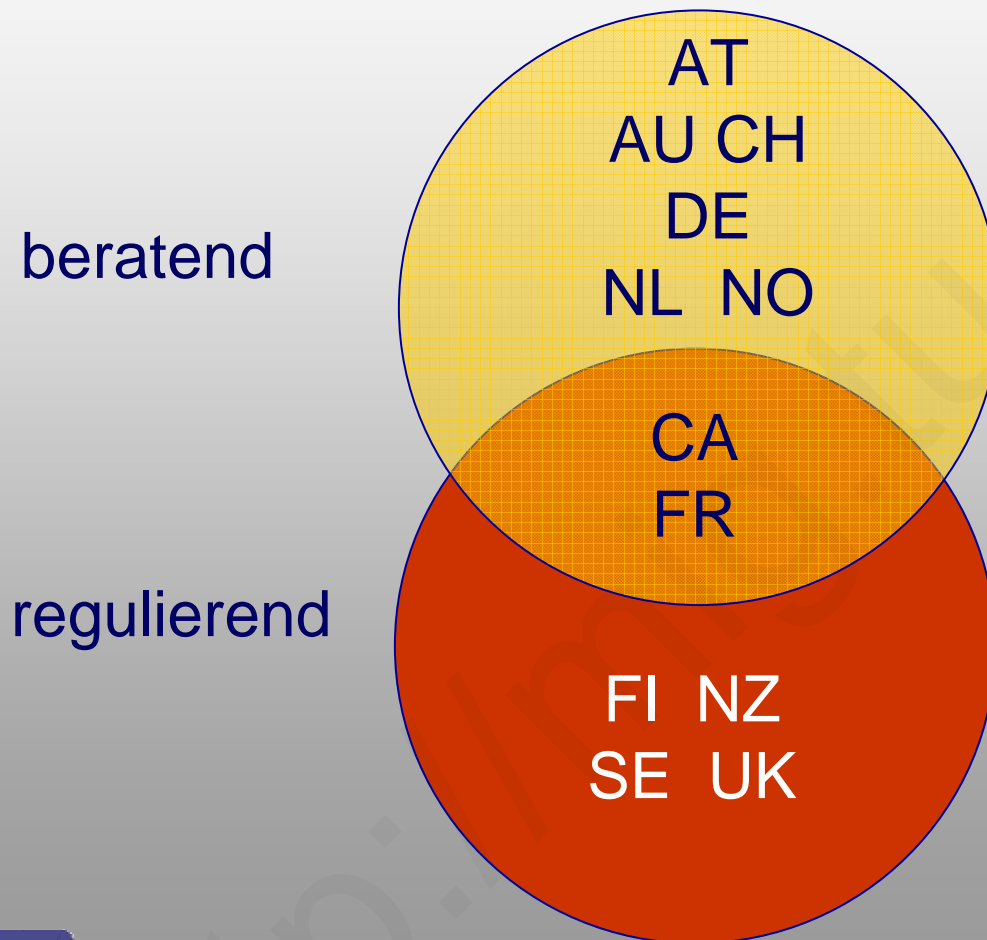
Der Weg eines neuen Arzneimittels in Australien



Einführung der „Post-Marktzulassungsbewertung“ von Arzneimitteln



Rolle und Zusammensetzung der Institutionen



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

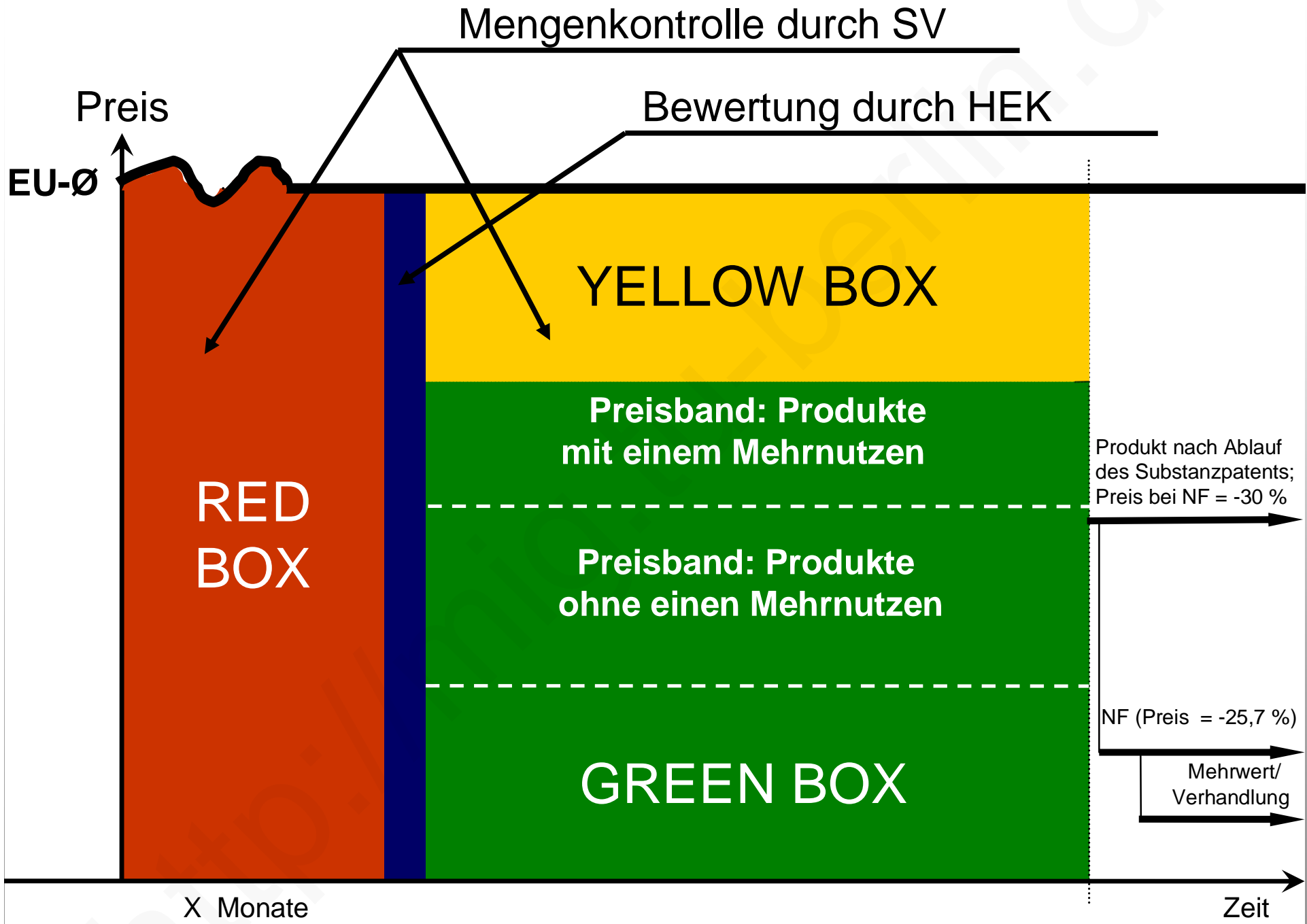


Preisverhandlung anhand der

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



Aspekte der Arzneimittelbewertung in anderen Ländern

Aspekte für Bewertung und Entscheidung

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

und Deutschland?



Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

- Aufgaben (§139a, Abs. 3 SGB V)
 - Erstellen von Evidenz- und HTA-Berichten,
 - Ausarbeitungen zur Qualität und Wirtschaftlichkeit der Versorgung,
 - Bewerten von medizinischen Leitlinien,
 - Empfehlungen für Disease-Management-Programme,
 - Nutzenbewertung von Arzneimitteln und
 - Erstellen von allgemeinverständlichen

**Gesetzestext schließt
Kosteneffektivitätsbewertung aus!**

Formulierung der *Policy Question*

Vorbereitung eines HTA-Protokolls

Aufarbeitung der Hintergrundinformationen / Bestimmung des Status der Technologie

Formulierung der Forschungsfragen

Sicherheit

Quellen

Bewertung

Synthesis

Wirksamkeit

Quellen

Bewertung

Synthesis

**Soziale /
Ethische**

Quellen

Bewertung

Synthesis

**Organisato-
rische**

Quellen

Bewertung

Synthesis

Ökonomische

Quellen

Bewertung

Synthesis

Schlussfolgerungen / Empfehlungen

Peer Review und Veröffentlichung(en)

Health Technology Assessment

[...] a form of policy research that systematically examines short- and long-term consequences –in terms of health and resource use– of the application of a health technology [...] The goal of HTA is to provide input to decision making in policy and practice. (Henshall et al. 1997)

Methodische Grenzen

- Methoden der systematischen Bewertung der Evidenz entwickelt für klinische und ökonomische Aspekte
- Fehlende Standards für eine systematische Bewertung anderer Aspekte
- Fehlende Methoden für systematische Abwägung zwischen den verschiedenen Aspekten

Prozess der Arzneimittelbewertung in anderen Ländern

Wer liefert und analysiert die Studiendaten?

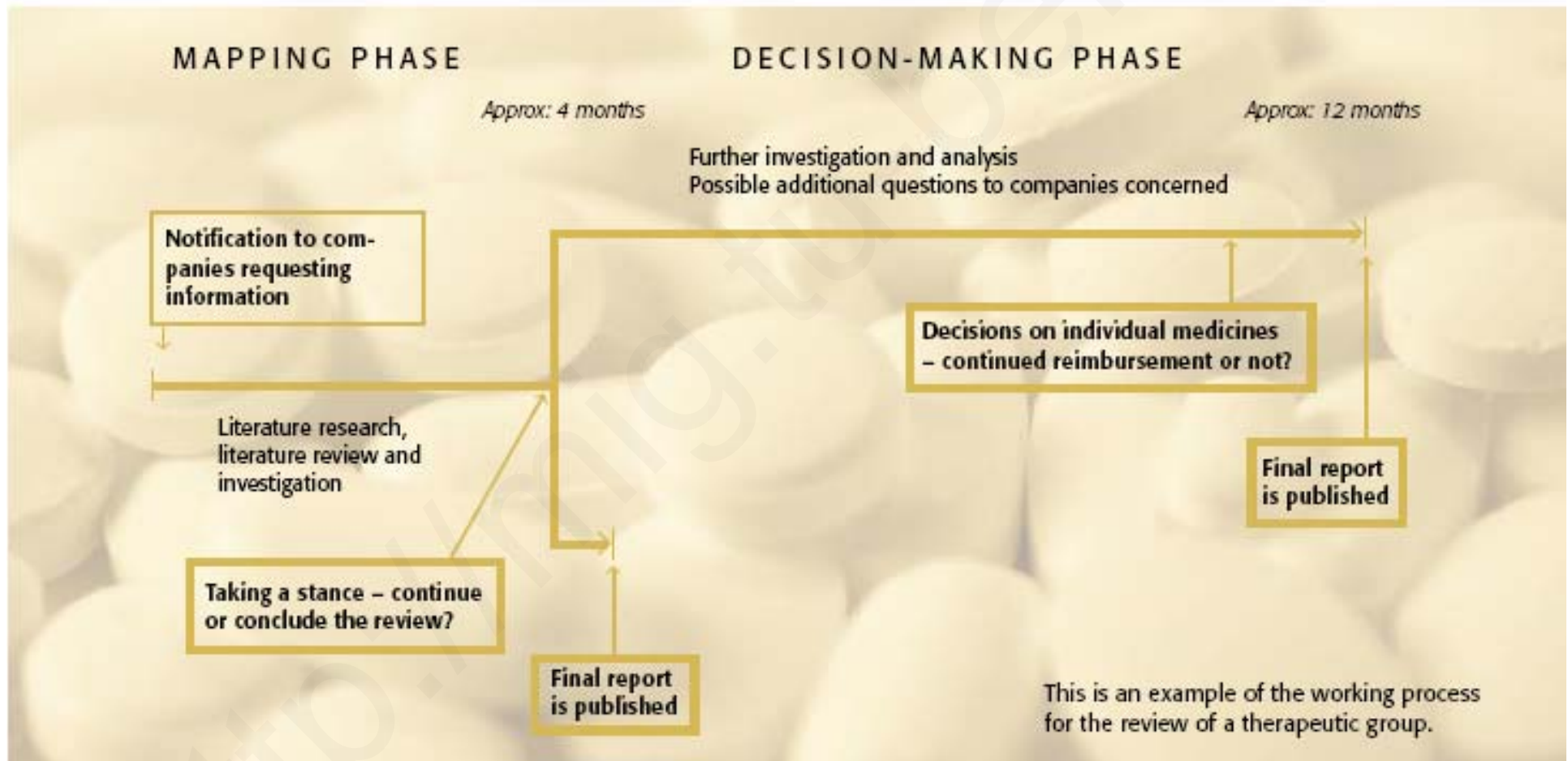
AU, NO, NL: Evaluationseinrichtungen prüfen und validieren das von der Industrie eingereichte Material. Die Hersteller sind verpflichtet, einen umfassenden Bericht zu u.a. zu Effektivität und Kosteneffektivität mit systematischem Review publizierter und unpublizierter Daten zu liefern.

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.

Beispiel Schweden

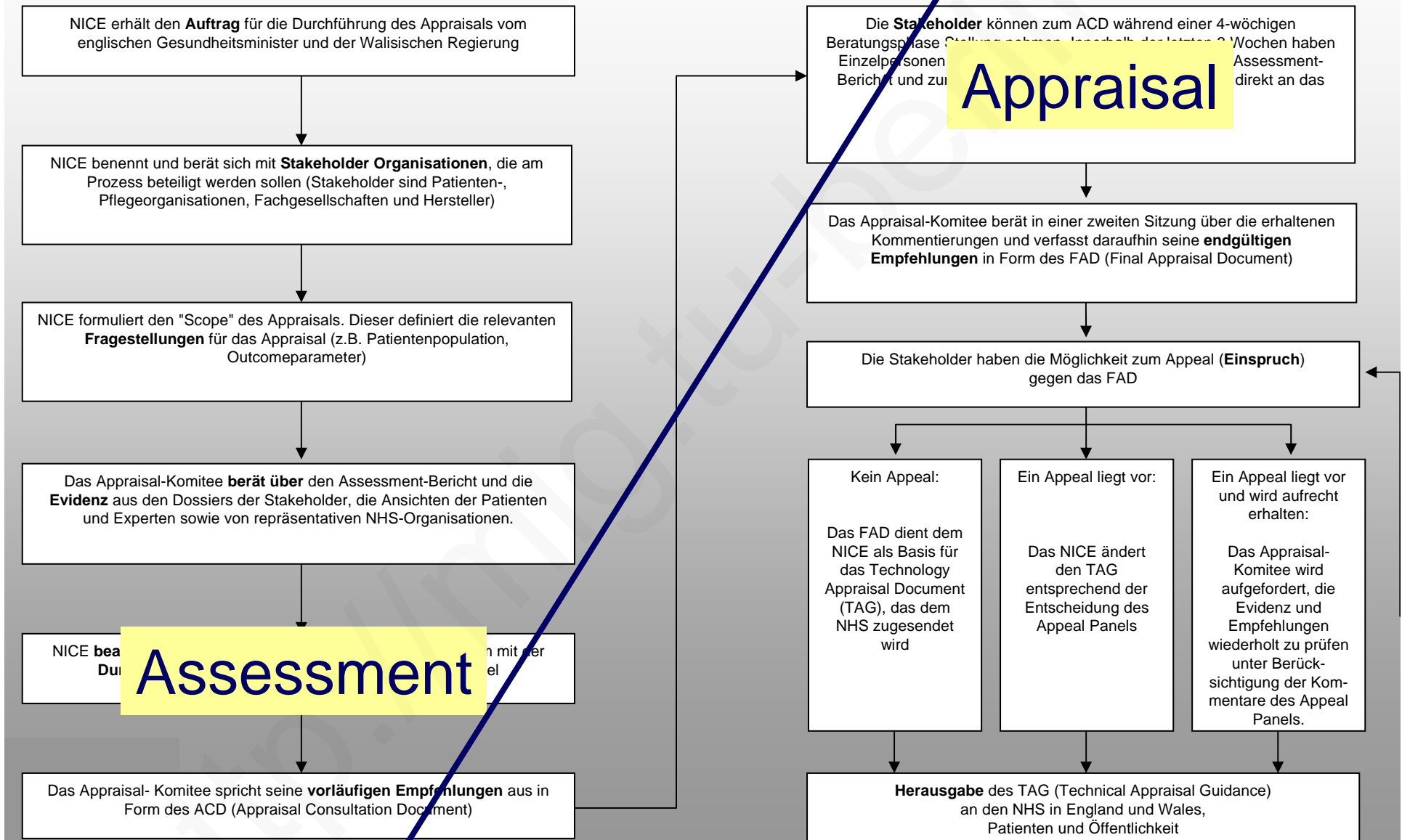
Bewertungsverfahren von Arzneimitteln in Schweden



Beispiel Großbritannien



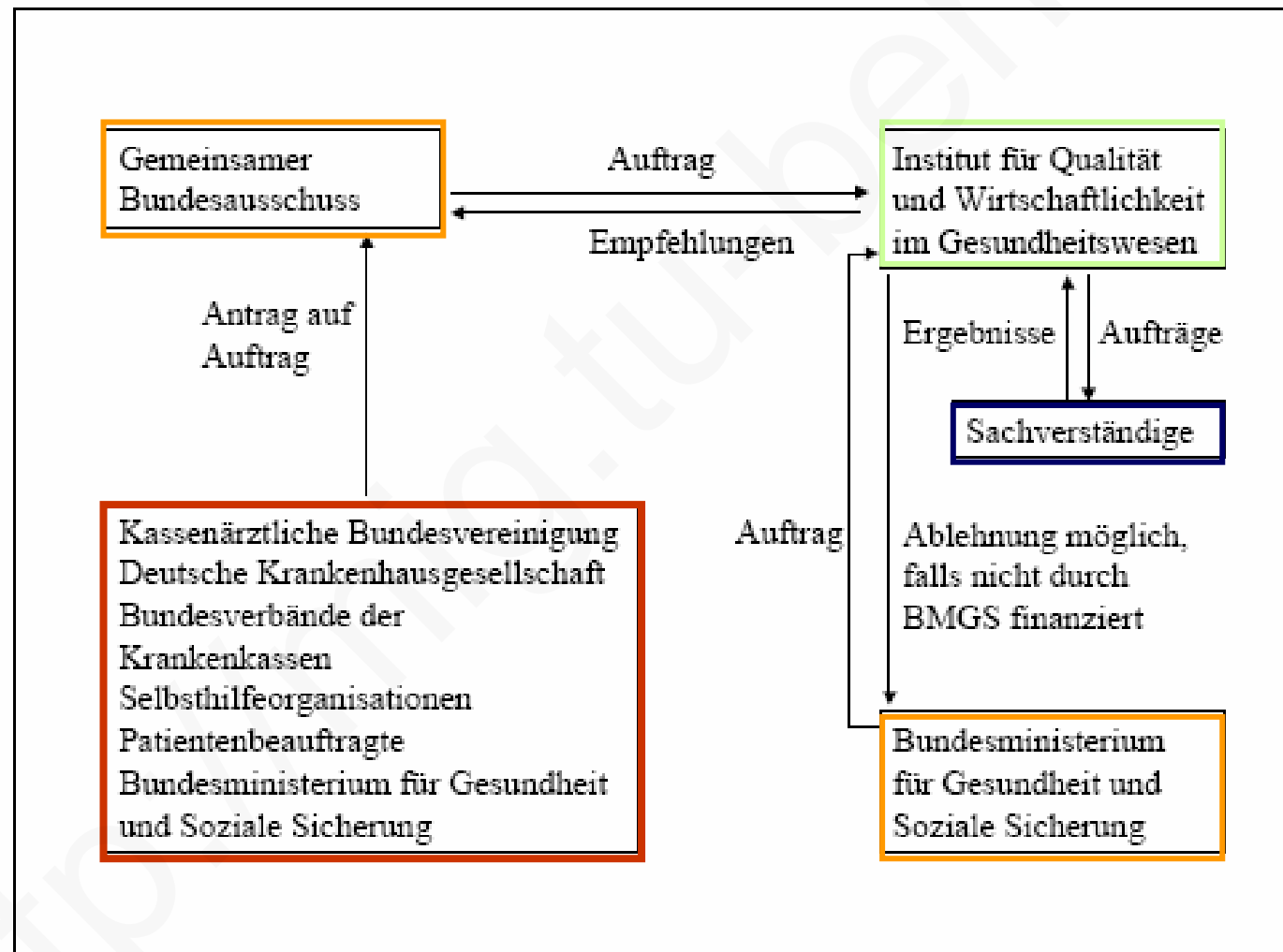
Der Bewertungsprozess bei NICE

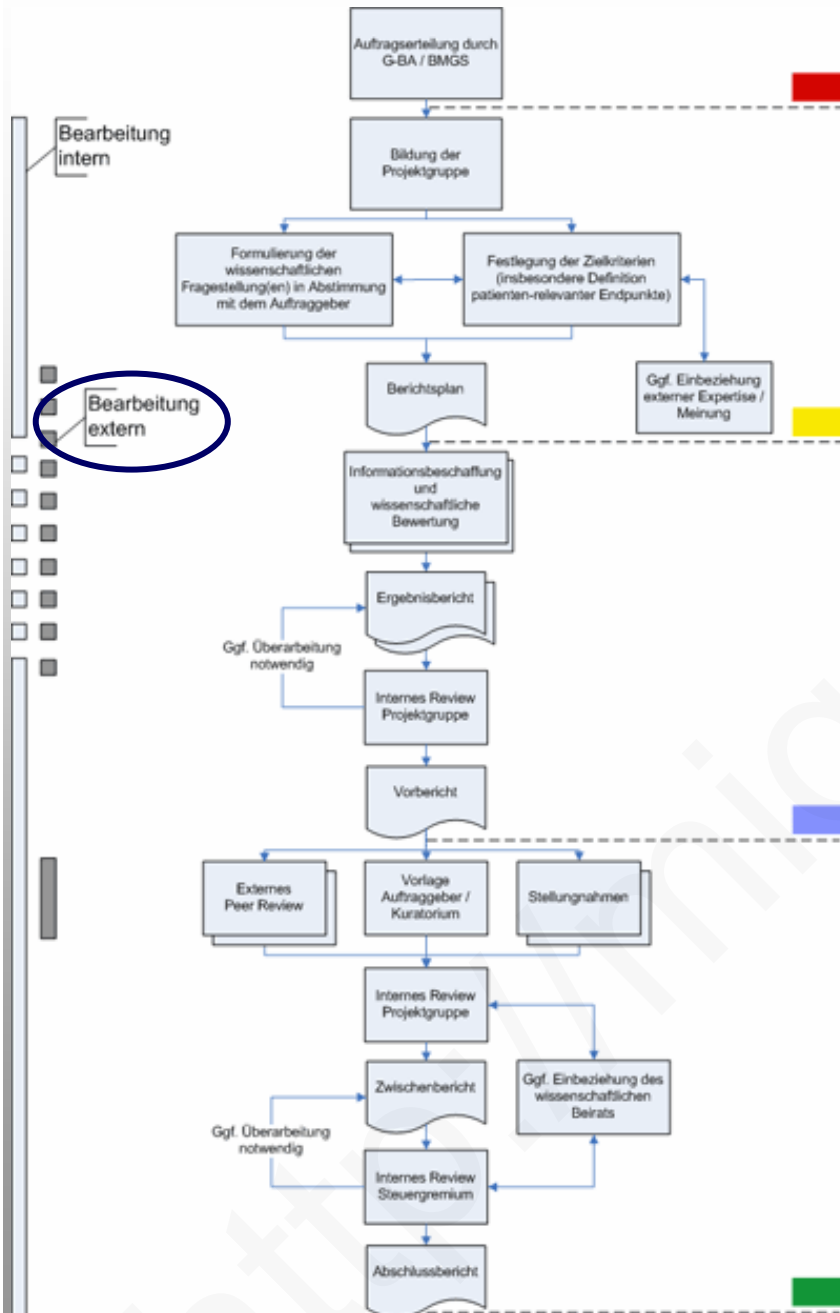


und Deutschland?



Einbeziehung des IQWiG in die politischen Entscheidungsabläufe





Auftragserteilung durch G-BA / BMGS

Ampelsystem

Berichtsplan erstellt und veröffentlicht

der Auftrag-

bearbeitung

beim IQWiG

Vorbericht erstellt und veröffentlicht

Auftrag abgeschlossen /
Abschlussbericht veröffentlicht

Methoden der Arzneimittelbewertung in anderen Ländern



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

Methodik Details

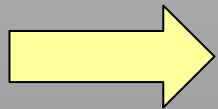
Die Methoden differieren in Bezug auf:

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 ...

Alles ist relativ...

Auswahl des Komparators

- 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

Finale Ergebnis- versus Surrogatparameter

Coronary thrombosis (thrombolysis)	Quality-adjusted survival	Number surviving	Number with specified level of left ventricular function	Number achieving coronary reperfusion
Unstable angina (various interventions)	Quality-adjusted survival	Number surviving	Number with myocardial infarction	Number with adequate relief of pain
Stable angina (various interventions)	Quality-adjusted survival	Number with acceptable quality of life	Number who can walk a specified distance	Number with adequate relief of pain
Asthma (various drugs)	Quality-adjusted survival	Number surviving	Number with adequate control of bronchial hyperreactivity	Number achieving a target level of airways function
Depression (various drugs)	Quality-adjusted survival	Number avoiding suicide	Quality of life (may be improved by drugs)	Number achieving a target Hamilton or Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
Hypertension (various drugs)	Quality-adjusted survival	Number avoiding stroke	Quality of life (may be worsened by drugs)	Number achieving a target blood pressure

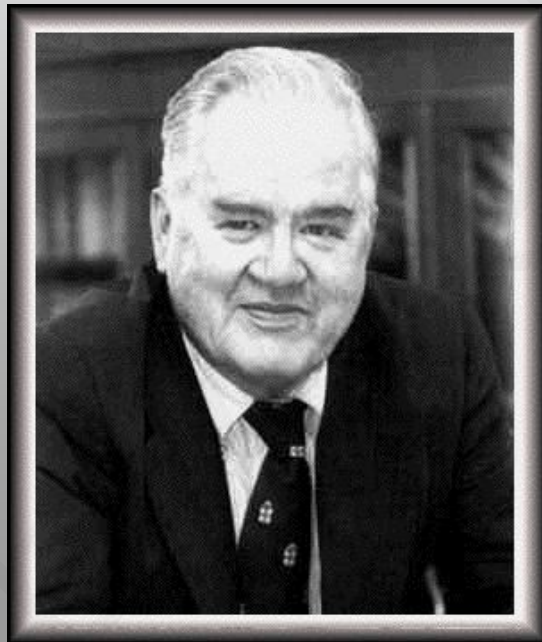
Quelle:
PBAC

Evidenzprobleme aus der Praxis

- Evidenzlücke: Fehlende Studien bei Arzneimitteln insbesondere durch Fehlen einer adäquaten Vergleichsgruppe (oft Placebo-kontrolliert)
 - Evidenzfalle: gezieltes Schaffen bzw. Veröffentlichen von Evidenz z.B. durch Industrie
 - “extrapolierte” Evidenz: Übertragung von qualitativ hochwertiger Evidenz auf andere Indikationsbereiche
 - *Efficacy-Effectiveness* Problem
 - *Conflicting evidence*: widersprüchliche Ergebnisse von z.B. Systematischen Übersichtsarbeiten
- Qualitativ schlechte Evidenz

Was tun andere Länder
bei quantitativ oder qualitativ
ungenügenden Daten?

Far better an approximate answer to the right question, which is often vague, than an exact answer to the wrong question, which can always be made precise.



Tukey JW, 1962

Methodische Ansätze

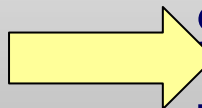
- Einbeziehung von anderen Studiendesigns und von Expertenmeinungen (RCT kein Dogma)
- Indirekte Vergleiche
- Modellierungen

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)



Versuch, limitierte Ressourcen zu
Bevölkerungsgruppen zu lenken, die am
Allgemeinsten profitieren (oder für die Evidenz
Studie 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

Zwischenfazit

- „Post-Marktzulassungs-Evaluation“ inzwischen in vielen Ländern etabliert
- Aspekte, Verfahren und Methodik der Evaluation differieren an vielen Stellen
- AU und CA haben längste Erfahrung, aber auch von EU-Ländern lässt sich einiges lernen

Was können wir von
anderen Ländern lernen?



Wann gilt ein Arzneimittel als „innovativ“?

- Konsensus: innovativ, wenn Behandlung erstmalig möglich
- Verbesserung des Wirksamkeits-/Risikoprofils oder der Lebensqualität wichtigstes Kriterium
- In vielen Ländern gibt es Zwischenstufen des Mehrnutzens, seltener ist „ja/nein“-Einstufung (wie beim Festbetragssystem in Deutschland)
- Aber – ungelöste Debatte über Schwellen

Anforderung an öffentliche Arzneimittelbewertung I

- folgt einem systematischen, evidenzbasierten Ansatz
- vergleicht Arzneimittel mit anderen Therapien klinisch **und** ökonomisch
- wird von unabhängigen Experten durchgeführt
- ist von hoher Transparenz gekennzeichnet

Anforderung an öffentliche Arzneimittelbewertung II

- wird durch weitere Aspekte im Entscheidungsprozess ergänzt
- Entscheidungsträger sind sich der methodischen Stärken und Limitationen bewusst
- sollte entsprechend des Zugewinns an Evidenz wiederholt werden

Anforderung an öffentliche Arzneimittelbewertung III

- sollte verlässliche Auswirkung auf „Belohnung“ für Entwicklung echt innovativer Produkte haben (Kostenübernahme, Preis, Therapieempfehlungen)
- sollte Potential für internationale Kooperation besser nutzen, um Transparenz und Akzeptanz zu erhöhen

Vielen Dank für ihre Aufmerksamkeit!

Dieser Vortrag ist erhältlich unter
<http://mig.tu-berlin.de>

Die HTA-Studie wird auf unserer Webseite
verfügbar gemacht, sobald sie vom
DIMDI frei gegeben wird