

**Annette Zentner
Marcial Velasco-Garrido
Reinhard Busse**

**Methoden zur vergleichenden Bewertung
pharmazeutischer Produkte**

Eine internationale Bestandsaufnahme zur Arzneimittelevaluation

**Herausgegeben vom
Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information**

Dr. Annette Zentner, MPH
Marcial Velasco-Garrido, MPH
Prof. Dr. Reinhard Busse, MPH FFPH

Fachgebiet Management im Gesundheitswesen
Fakultät Wirtschaft und Management
Technische Universität Berlin
Straße des 17. Juni 145 EB 2
10623 Berlin
[http:// mig.tu-berlin.de](http://mig.tu-berlin.de)

1. Auflage 2005

Gedruckt mit freundlicher Genehmigung durch das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Sämtliche Nutzungs- und Verwertungsrechte liegen beim DIMDI.

Vorwort

Das HTA-Programm im Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information: Die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des DIMDI

Das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) ist ein Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG). Über das Internet bietet das DIMDI den Zugriff auf umfassende medizinische Informationssysteme und ist überdies Herausgeber von medizinischen Klassifikationen. Der vorliegende HTA-Bericht ist Teil des HTA-Programms der Deutschen Agentur für HTA (DAHTA@DIMDI) des DIMDI, die vor fünf Jahren auf der Grundlage des Gesundheitsreformgesetzes 2000 gegründet wurde. Der gesetzliche Auftrag wurde im Gesundheitsmodernisierungsgesetz 2003 bestätigt und gefestigt (Art. 33).

Im Rahmen des HTA-Programms entstehen HTA-Berichte nach einem qualitätsgesicherten standardisierten Verfahren. Die Berichte treffen Aussagen zu Nutzen, Risiko, Kosten sowie Auswirkungen medizinischer Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht. Zur Zielgruppe gehören sämtliche Entscheidungsgremien im deutschen Gesundheitswesen, aus Gesundheitspolitik, Krankenhausmanagement, medizinischen Fachberufen oder dem Patientenumfeld. Die HTA-Berichte untersuchen folgende Aspekte von Technologien:

- Experimentelle Wirksamkeit (efficacy)
- Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen (effectiveness)
- Vergleichende Bewertung der Wirksamkeit (comparative effectiveness)
- Gesundheitsökonomische Bewertung (efficiency)
- Soziale, rechtliche und ethische Implikationen

Basis der Themenfindung der HTA-Berichte ist die *öffentlich zugängliche* Themensammlung, in die *jeder* eine gewünschte Frage mit Hintergrundinformationen über einen Fragebogen vorschlagen kann. Anschließend legt das HTA-Kuratorium die Themen und Prioritäten für die zu erstellenden Arbeiten in einem mehrstufigen Verfahren fest. Die Mitglieder des HTA-Kuratoriums bilden einen repräsentativen Querschnitt durch die Gremien des deutschen Gesundheitssystems (die Selbstverwaltung, d.h. Krankenkassen, Krankenhäuser und Ärzte), ergänzt durch Verbraucher- oder Patientenvertreter sowie Repräsentanten aus der Industrie als Beobachter. Die HTA-Berichte entstehen nach einem standardisierten Verfahren unter strenger Qualitätskontrolle. Das Verfahren wird kontinuierlich geprüft und weiterentwickelt unter Einbezug internationaler Standards. Die HTA-Berichte werden publiziert über das elektronische Journal GMS-HTA (www.egms.de) sowie über die DAHTA-Datenbank (www.dimdi.de). Die Berichte sind kostenfrei im Volltext über diese Quellen erhältlich. Das HTA-Journal bietet zudem ergänzende Fachartikel aus dem Bereich HTA.

Das HTA-Programm ist Teil des Informationssystems HTA, das kostenfrei aktuelle medizinische Informationen für Fachkreise und Laien bietet. Den Kern des Angebots bilden die als Volltext abrufbaren deutschsprachigen HTA-Berichte, die im Auftrag von DAHTA@DIMDI herausgegeben werden. Weiterhin sind nationale HTA-Berichte anderer Herausgeber sowie internationale HTA-Berichte im Original mit deutscher Übersetzung der Zusammenfassung verfügbar (z.B. des britischen National Institute for Clinical Excellence, NICE).

Auf den Internetseiten des DIMDI unter www.dimdi.de – HTA stehen nicht nur die HTA-Berichte, sondern umfassende Informationen zum Thema HTA kostenfrei zur Verfügung:

- DAHTA-Datenbank: HTA-Berichte aus dem In- und Ausland (im Volltext)
- Informationen über DAHTA@DIMDI und das HTA-Programm beim DIMDI
- Informationen über die Methodik von HTA
- öffentlich zugänglicher Fragebogen zum Einreichen von HTA-Themen.

Zusätzlich sind über die Datenbankrecherche des DIMDI insgesamt 20 HTA-relevante Datenbanken verfügbar. Dazu gehören Datenbanken der Cochrane Library und des Centre for Dissemination and Reviews des britischen Gesundheitsdienstes (National Health Service, NHS) sowie des

Internationalen Netzwerks für öffentliche HTA-Agenturen (International Network for Agencies for HTA, INAHTA).

In Kursen, Seminaren oder Workshops bieten die Mitarbeiter von DAHTA auch Fortbildung für HTA-Interessierte an. Darüber hinaus engagiert sich DAHTA@DIMDI in der akademischen Ausbildung.

DAHTA@DIMDI veranstaltet alljährlich ein HTA-Symposium, auf dem regelmäßig zahlreiche Experten und Anwender von HTA zusammentreffen. Informationen zum aktuellen Symposium und zu den Veranstaltungen der vergangenen Jahre stehen ebenfalls unter www.dimdi.de – HTA zur Verfügung.

DAHTA@DIMDI ist Mitglied im International Network of Agencies for HTA (INAHTA) und ist aktiv in der internationalen Fachgesellschaft HTA international (HTAi), der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) und dem Deutschen Netzwerk evidenzbasierter Medizin (DNEBM).

Dr. Alric Rüter

Vorbemerkungen

Die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) hat die Technische Universität Berlin mit dem HTA-Bericht „Methoden zur vergleichenden Bewertung pharmazeutischer Produkte“ beauftragt.

Nachdem im Oktober 2005 ein vorläufiger Endbericht vorgelegt wurde, wird mit der vorliegenden Arbeit eine endgültige Version nach der Einarbeitung der Kommentare des Gutachterverfahrens eingereicht.

Das interne Gutachten, eine inhaltliche und eine formale Kontrolle der Arbeit, wurde von Mitarbeitern von DAHTA@DIMDI durchgeführt.

Die externe Begutachtung erfolgte durch Univ.-Prof. Dr. Matthias Augustin, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Die Basis der Finanzierung des Gesamtberichts bildet der gesetzliche Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000 und erfolgte durch die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung.

Inhaltsverzeichnis

1	Verzeichnisse	1
1.1	Tabellenverzeichnis	1
1.2	Abbildungsverzeichnis	1
1.3	Abkürzungsverzeichnis	2
1.4	Glossar	4
2	Zusammenfassung	8
3	Abstract (englische Zusammenfassung)	10
4	Kurzfassung	12
4.1	Gesundheitspolitischer Hintergrund	12
4.2	Forschungsfragen	12
4.3	Methodik	12
4.4	Ergebnisse und Diskussion	12
4.5	Schlussfolgerungen	16
5	Summary (englische Kurzfassung)	17
5.1	Political Background	17
5.2	Research Questions	20
5.3	Methods	20
5.4	Results and Discussion	20
5.5	Conclusions	20
6	Hauptdokument	21
6.1	Gesundheitspolitischer Hintergrund	21
6.1.1	Regulierung von Arzneimitteln in Deutschland	22
6.1.2	Arzneimittelregulierung in anderen Ländern	25
6.2	Forschungsfragen	25
6.3	Methodik	26
6.3.1	Ein- und Ausschlusskriterien	27
6.3.2	Analyse und Synthesemethode	27
6.4	Ergebnisse und Diskussion	29
6.4.1	Kritische Würdigung der Evidenzgrundlage dieses Berichts	29
6.4.2	Verfahren der Arzneimittellevaluation in anderen Ländern	29
6.4.2.1	Österreich	30
6.4.2.2	Australien	34
6.4.2.3	Kanada	36
6.4.2.4	Schweiz	41
6.4.2.5	Finnland	42
6.4.2.6	Frankreich	44
6.4.2.7	Niederlande	46
6.4.2.8	Norwegen	49
6.4.2.9	Neuseeland	50
6.4.2.10	Schweden	51
6.4.2.11	England und Wales	53

6.4.2.12	Evidenztabelle: Allgemeine Informationen zur Arzneimittelbewertung durch öffentliche Institutionen in anderen Ländern	57
6.4.3	Aspekte der vergleichenden Bewertung von Arzneimitteln in anderen Ländern.....	60
6.4.3.1	Bewertung des klinisch-therapeutischen Nutzens	60
6.4.3.2	Bewertung des Nutzens aus Patientenperspektive	60
6.4.3.3	Bewertung pharmakologischer und sonstiger Eigenschaften des Arzneimittels	61
6.4.3.4	Bewertung der Kostennutzenrelation eines Arzneimittels	61
6.4.3.5	Sonstige Aspekte	61
6.4.3.6	Evidenztabelle: Aspekte der Arzneimittelbewertung im internationalen Vergleich ...	62
6.4.4	Methoden der Arzneimittelbewertung in anderen Ländern.....	71
6.4.4.1	Berücksichtigte Evidenz	71
6.4.4.2	Auswahl von Komparatoren und Festlegung der zu prüfenden Indikationen	74
6.4.4.3	Bevorzugte Studiendesigns zum Vergleich von Arzneimitteln mit therapeutischen Alternativen.....	79
6.4.4.4	Ergebnisparameter.....	82
6.4.4.5	Zielpopulation und Einbeziehung von Subgruppenanalysen.....	84
6.4.4.6	Zeithorizont.....	85
6.4.4.7	Literatursuche	86
6.4.4.8	Klinische Studien.....	86
6.4.4.9	Expertenmeinungen	93
6.4.4.10	Systematische Übersichten und Metaanalysen	94
6.4.4.11	Evidenzhierarchien.....	98
6.4.4.12	Pharmakoökonomische Studien	99
6.4.4.13	Lebensqualitätsmessung	105
6.4.4.14	Modellierungen.....	106
6.4.4.15	Indirekte Vergleiche	109
6.4.4.16	Darstellung von Ergebnissen und Unsicherheit.....	110
6.4.4.17	Evidenztabelle: Empfehlungen / Anforderungen zur Methodik einer vergleichenden Arzneimittelbewertung im internationalen Vergleich.....	111
6.5	Zusammenfassende Schlussfolgerungen.....	127
6.5.1	Verfahren der Arzneimittelbewertung in anderen Ländern	127
6.5.2	Aspekte der Bewertung von Arzneimitteln.....	128
6.5.3	Methoden der Arzneimittelbewertung	129
6.5.4	Zusammenfassung	132
7	Literaturverzeichnis	133
7.1	Eingeschlossene Literatur.....	133
7.2	Ausgeschlossene Literatur.....	142
8	Anhang	146
8.1	Dokumentation der Literaturrecherche	146
8.1.1	Datenbanken.....	146
8.1.2	Elektronische Suchstrategie	146

1 Verzeichnisse

1.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Analyseraster zur vergleichenden Arzneimittelbewertung in anderen Ländern.	28
Tabelle 2: Länder mit den jeweiligen Arzneimittel bewertenden Institutionen und deren beratenden Fachgremien.	30
Tabelle 3: Klassifikation der Kostenübernahme von Arzneimitteln in Frankreich.	44
Tabelle 4: Allgemeine Informationen zur Arzneimittelbewertung durch öffentliche Institutionen	57
Tabelle 5: Allgemeine Informationen zur Arzneimittelbewertung durch öffentliche Institutionen	59
Tabelle 6: Aspekte der Arzneimittelbewertung im Vergleich mit therapeutischen Alternativen	62
Tabelle 7: Aspekte der Arzneimittelbewertung im Vergleich mit therapeutischen Alternativen	65
Tabelle 8: Sonstige Aspekte der Arzneimittelbewertung in AT, AU, CA, CH, FI.	67
Tabelle 9: Sonstige Aspekte der Arzneimittelbewertung in FR, NL, NO, NZ, SE, UK.	69
Tabelle 10: Komparatoren beim Vergleich einer Arzneimittelbehandlung.	76
Tabelle 11: Liste vergleichbarer Darreichungsformen.	77
Tabelle 12: Auswahl einer therapeutisch vergleichbaren Gruppe von Komparatoren.	79
Tabelle 13: Beispiele für bevorzugte Ergebnisparameter.	82
Tabelle 14: Hierarchie der Ergebnisparameter in Australien bei ausgewählten Indikationen.	83
Tabelle 15: Beurteilung der internen Validität von RCT beim PBAC in Australien.	87
Tabelle 16: Beurteilung der internen Validität von RCT beim CDR in Kanada.	88
Tabelle 17: Beurteilung der externen Validität von RCT beim CDR in Kanada.	89
Tabelle 18: CONSORT Statement: Checkliste von 22 Items für Berichtsqualität einer RCT	90
Tabelle 19: Validitätskriterien für Expertenmeinungen beim PBAC in Australien.	94
Tabelle 20: Hinweise zur Durchführung von systematischen Übersichten und Metaanalysen bei CCOHTA in Kanada.	95
Tabelle 21: Checkliste zur Bewertung der Qualität von Metaanalysen.	95
Tabelle 22: QUOROM Statement: Checkliste für Berichtsqualität von Metaanalysen	96
Tabelle 23: Evidenzhierarchie der Heilmittelbewertungskommission in Österreich.	99
Tabelle 24: Kostenkalkulation.	100
Tabelle 25: Berücksichtigte Evidenz bei der vergleichenden Arzneimittelbewertung in AT, AU, CA, CH, FI.	111
Tabelle 26: Berücksichtigte Evidenz bei der vergleichenden Arzneimittelbewertung in FR, NL, NO, NZ, SE, UK.	112
Tabelle 27: Komparatoren und zu prüfende Indikation(en) in AT, AU, CA, CH, FI.	113
Tabelle 28: Komparatoren und zu prüfende Indikation(en) in FR, NL, NO, NZ, SE, UK.	115
Tabelle 29: Bevorzugte Studientypen und Evidenzklassifikationen in AT, AU, CA, CH, FI.	117
Tabelle 30: Bevorzugte Studientypen und Evidenzklassifikationen in FR, NL, NO, NZ, SE, UK.	118
Tabelle 31: Empfehlungen / Anforderungen im Detail zur Methodik der vergleichenden Arzneimittelbewertung	119
Tabelle 32: Empfehlungen / Anforderungen im Detail zur Methodik der vergleichenden Arzneimittelbewertung	123

1.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Erstattungskodex in Österreich.	31
Abbildung 2: Bewertungsverfahren neu zugelassener Arzneimittel in Österreich.	32
Abbildung 3: Arzneimittelbewertungsverfahren der Heilmittelbewertungskommission in Österreich.	34
Abbildung 4: Abwägung von Nutzen, Schaden und Kosten in Australien.	36
Abbildung 5: Abwägung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen in Kanada (PMPRB).	38

Abbildung 6: Arzneimittelbewertungsverfahren patentierter Arzneimittel in Kanada durch das PMPRB.....	40
Abbildung 7: Abwägung von Wirksamkeit und Neben- / Wechselwirkungen in Kanada (CDR).....	41
Abbildung 8: Bewertungsverfahren von Arzneimitteln in Schweden.....	53
Abbildung 9: Der Appraisal-Prozess beim NICE.....	55
Abbildung 10: Schema für Schlüsselentscheidungen bei der Vorbereitung und der Bewertung von Anträgen beim PBAC.....	72
Abbildung 11 CONSORT Statement: Flussdiagramm der Durchführungsphasen einer RCT.....	92
Abbildung 12 QUOROM-Statement: Durchführungsphasen einer Metaanalyse von RCT.....	97

1.3 Abkürzungsverzeichnis

ACP-Klassifikation	Anatomisch-klinisch-pharmakologische Klassifikation
AFSSAPS	L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AG	Assessment-Gruppe
AMG	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln - Arzneimittelgesetz
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
AT	Österreich
ATC-Klassifikation	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
ATP	Average Transaction Price; durchschnittliche Transaktionspreis
AU	Australien
BAG	Bundesamt für Gesundheit
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMGS	Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung
CA	Kanada
CCOHTA	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment
CDR	Common Drug Review
CEDAC	Canadian Expert Drug Advisory Committee
CEPS	Comité économique des produits de santé
CFH	Commissie Farmaceutische Hulp
CH	Schweiz
CONSORT	Consolidation of Standards for Reporting Trials
CT	Commission de Transparence
CVZ	College voor zorgverzekeringen
DALY	Disability Adjusted Life Year
DDD	Defined Daily Doses; definierte Tagesdosis
DHB	District Health Boards
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DIN	Drug Identification Number
DRG	Diagnosis Related Groups

EAK	Eidgenössische Arzneimittelkommission
ED	Einzelosis
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
ESC	Economic Sub-Committee
EU	Europäische Union
FDA	US Food and Drug Administration
FI	Finnland
FR	Frankreich
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMG	Gesetz zur Modernisierung der Gesetzlichen Krankenversicherung
HEK	Heilmittelbewertungskommission
HTA	Health Technology Assessment
HUI	Health Utility Index
HYE	Healthy Year Equivalent
ICER	Incremental Cost Effectiveness Ratio
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
K.A.	Keine Angaben
KHK	Koronare Herzkrankheit
KLV	Krankenpflegeleistungsverordnung
LD	Letaldosis
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
N.r.	Nicht relevant
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NL	Niederlande
NO	Norwegen
NoMA	Norwegian Medicines Agency
NZ	Neuseeland
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OTC	Over The Counter
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBB	Pharmaceutical Benefits Board
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PDD	Prescribed Daily Doses
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency

PMPRB	Patented Medicine Prices Review Board
PPB	Pharmaceuticals Pricing Board
PSS	Personal Social Services
PTAC	Pharmacology and Therapeutic Advisory Committee
QALY	Quality Adjusted Life Year
QUOROM	Quality of Reports of Meta-analyses of Randomised Controlled Trials
RCT	Randomised Controlled Trial, dt.: randomisierte kontrollierte Studie
SAVE	Saved Young Life Equivalent
SE	Schweden
SF 36	Short Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMR	Service Médical Rendu
SPC	Summary of Product Characteristics
TAG	Technology Appraisal Guidance
UK	England und Wales
VO-EKO	Verfahrensordnung zur Herausgabe des Erstattungskodex
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Anmerkung: Die Länderabkürzungen entsprechen der jeweiligen Top Level Domain des Internets.

1.4 Glossar

Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation (ATC)	Internationale Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für Arzneimittel; Wirkstoffe werden entsprechend dem Organ oder Organsystem, auf das sie einwirken und nach ihren chemischen, pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften in verschiedene Gruppen ein- und ihnen ein siebenstelliger Code zugeteilt ^{55, 196} .
Applikation	Anwendung; Verabreichung von Arzneimitteln. Welcher Applikationsart (extravaskulär (intramuskulär, subkutan, peroral, rektal, vaginal, dermal, pulmonal, nasal), intravaskulär (intravenös, intraarteriell, intrakardial) und welche Applikationsform (Darreichungsform Tablette, Dragees, Zäpfchen, Salben, Injektion, Infusion etc.) im Einzelfall gewählt wird, hängt vom Ort und der Art der Behandlung, Alter und Zustand des Patienten aber auch vom gewünschten Wirkungseffekt ab ³ .
Defined Daily Doses (DDD)	Definierte Tagesdosis; angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittelwirkstoffs entsprechend der ATC-Klassifikation der WHO (siehe dort). Die DDD ist eine rechnerische Maßzahl, die nicht unbedingt der empfohlenen oder tatsächlich verordneten Tagesdosis (Prescribed Daily Doses, PDD) entspricht ^{55, 196} .
Darreichungsform	Form, in der ein oder mehrere Wirkstoffe dem menschlichen Körper verabreicht werden, z.B. Tabletten, Dragees, Zäpfchen, Salben. Synonym zu Applikationsform

Entscheidungsanalyse (<i>Decision Analysis</i>)	Ein systematischer, expliziter und quantitativer Ansatz der Integration bzw. Modellierung von klinischen, epidemiologischen und ökonomischen Daten zur Entscheidungsfindung unter Bedingungen der Unsicherheit. Ereignisabläufe und / oder Strategien werden strukturiert und anhand von verschiedenen Datenquellen plausible Übergangswahrscheinlichkeiten festgelegt. Bei der Analyse werden grundsätzlich zwei Verfahren unterschieden: Entscheidungsbaumverfahren und Markov-Modelle. Erstere werden in der Regel bei wenig komplexen Entscheidungssituationen eingesetzt, die einen kurzen Zeithorizont umfassen. Markov-Modelle werden für komplexere Situationen empfohlen, bei denen die Ereignisse in längeren Zeiträumen eintreten ^{175, 149} .
Entscheidungsbaumanalyse	Verfahren der formalen Entscheidungsanalyse, einem systematischen, expliziten und quantitativen Ansatz der Integration bzw. Modellierung von klinischen, epidemiologischen und ökonomischen Daten zur Entscheidungsfindung unter Bedingungen der Unsicherheit ¹⁷⁵ . Im Unterschied zu Markov-Modellen (siehe dort) werden sie in der Regel bei wenig komplexen Entscheidungssituationen eingesetzt, die einen kurzen Zeithorizont umfassen. Graphisch dargestellt werden Ereignisabläufe und / oder Strategien in Form von strukturierten Entscheidungsbäumen ^{175, 149} .
Fertigarzneimittel	Arzneimittel, die im Voraus hergestellt und in bestimmten Packungsgrößen an den Verbraucher abgegeben werden.
Fixed Effects Model	Statistisches Modell in Metaanalysen, bei dem in der Bewertung der Unsicherheit (ausgedrückt im Konfidenzintervall) der kombinierten Ergebnisse nur Variation innerhalb der Studie (Varianz) berücksichtigt wird. Variationen zwischen den Ergebnissen einzelner Studien (Heterogenität) haben im Unterschied zu <i>Random Effect Models</i> keinen Einfluss auf das Konfidenzintervall ¹ .
Galenik	Wissenschaft von der Formgebung und der technologischen Prüfung der Arzneimittel; in der Galenik wird aus einem Wirkstoff ein Arzneimittel. Galenik wird international auch mit der international üblichen Bezeichnung „Pharmazeutische Technologie“, die sich aus der empirischen Galenik entwickelt hat, oder mit dem Unterrichtsfach Arzneiformenlehre verwendet. Arzneiformenlehre befasst sich mit den pharmazeutisch-technischen Verfahren, Hilfsstoffen, Verpackungstechniken, die bei der Herstellung von Arzneiformen Anwendung finden ³ .
Generika	Nachahmerprodukte, die nach Ablauf der Patentschutzzeit der Originalpräparate mit identischer Darreichungsform sowie Art und Menge des Wirkstoffgehalts unter der Wirkstoffbezeichnung oder einem so genannten Freinamen auf den Markt gebracht werden. Wirkstoffidentität (Bioäquivalenz) und allgemeine Qualitätsstandards der Generikaherstellung werden bei der Arzneimittelzulassung überprüft.
Indikation	Grund der Anwendung eines bestimmten diagnostischen oder therapeutischen Verfahrens in einem Anwendungsfall, der seine Anwendung hinreichend rechtfertigt. Dabei besteht

	<p>grundsätzlich Aufklärungspflicht gegenüber dem Patienten. Formen: 1. absolute Indikation: zwingender Grund, insbesondere bei Lebensgefahr (vitale Indikation). 2. relative Indikation: nur bedingte Gefährdung oder alternative Maßnahmen möglich³.</p>
<p>Markov-Modelle</p>	<p>Verfahren der formalen Entscheidungsanalyse, einem systematischen, expliziten und quantitativen Ansatz der Integration bzw. Modellierung von klinischen, epidemiologischen und ökonomischen Daten zur Entscheidungsfindung unter Bedingungen der Unsicherheit. Im Unterschied zu Entscheidungsbaumanalysen (siehe dort) sind Markov-Modelle vor allem für die Analyse komplexer zeitlicher Zusammenhänge und längerfristiger Zeiträume geeignet. Die zeitlichen Besonderheiten werden durch aufeinander folgende Zyklen und Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den verschiedenen Gesundheitszuständen simuliert. Frühere Gesundheitszustände werden dabei nicht berücksichtigt (Markov-Annahme). Übergangswahrscheinlichkeiten einer definierten Population werden so lange zyklisch durchlaufen, bis alle den Zustand „tot“ erreicht haben. Es wird zwischen Markov-Ketten und -Prozessen unterschieden. Bei den Ketten werden Übergangswahrscheinlichkeiten über die Zeit als konstant angenommen (v.a. bei akuten Erkrankungen). Bei den Prozessen verändern sich die Übergangswahrscheinlichkeiten im Laufe der Zeit. Graphisch werden Markov-Modelle meist in Form von Blasendiagrammen dargestellt^{175, 149}.</p>
<p>Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)</p>	<p>Auf Initiative der ICH entstandenes globales Wörterbuch zur elektronischen Verschlüsselung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in klinischen Prüfungen der Phasen II, III und IV. Innerhalb der EU ist MedDRA für die elektronische Datenübermittlung an die EMEA vorgeschrieben (EU-Verordnung 726 / 2004)⁹².</p>
<p>Metaanalysen</p>	<p>Statistische Zusammenfassung der aggregierten Ergebnisse verwandter, aber unabhängiger Studien oder die gemeinsame Analyse der individuellen Patientendaten verschiedener Studien. Wichtigstes Ziel ist die Erhöhung der statistischen Power zur Entdeckung eines Effekts gegenüber einer einzelnen Studie. Auch bei konfligierenden Ergebnissen verschiedener Studien kann eine Metaanalyse zur Kalkulation eines durchschnittlichen Effektschätzers herangezogen werden. Weiterhin können bestimmte Studiencharakteristika mit der Größe oder Richtung eines Therapieeffekts korreliert werden^{103, 148}.</p>
<p>Nebenwirkung</p>	<p>Synonym: unerwünschte Arzneimittelwirkungen; beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels auftretende schädliche unbeabsichtigte Reaktion. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind Nebenwirkungen, die tödlich oder lebensbedrohend sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führen^{191, 19}.</p> <p>Das Nebenwirkungs- wie auch das Interaktionspotential jedes</p>

	<p>einzelnen Wirkstoffs ist Bestandteil der arzneimittelgesetzlichen Zulassung und in der Fachinformation, als Grundlage für den bestimmungsgemäßen Gebrauch, beschrieben.</p>
Off-Label-Use	<p>Einsatz von Arzneimitteln außerhalb der verfügbaren Marktzulassung (Indikation, Dosierung, Applikationsart usw.).</p>
Orphan Medicinal Products (Orphan Drugs)	<p>Arzneimittel gegen seltene Krankheiten, die zur Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines Leidens bestimmt sind, das lebensbedrohlich ist oder bei Nichtbehandlung eine chronische Invalidität oder ein schweres chronisches Leiden hervorruft und nicht mehr als fünf von 10.000 Personen betrifft (EU-Verordnung 141 / 2000 vom 16. Dezember 1999).</p>
Random Effects Model	<p>Statistisches Modell in Metaanalysen (siehe dort), bei dem in der Bewertung der Unsicherheit (ausgedrückt im Konfidenzintervall) der kombinierten Ergebnisse sowohl die Varianz (intra-Studienvariabilität) als auch die Heterogenität von Studien (inter-Studienvariabilität) berücksichtigt wird. Wenn es eine signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen der eingeschlossenen Studien gibt, liefern <i>Random Effect Models</i> ein breiteres Konfidenzintervall als <i>Fixed Effect Models</i> (siehe dort)¹.</p>
Systematische Übersichten	<p>Synonym: systematische Reviews; Übersichten zu einer klar formulierten Fragestellung, bei der systematisch und anhand expliziter Kriterien relevante Literatur identifiziert, selektiert, bewertet und einer qualitativen und eventuell einer quantitativen Analyse (Metaanalyse) unterzogen wird^{103, 148}.</p>
Therapeutische Breite, therapeutischer Index	<p>Die therapeutische Breite ist die Differenz zwischen den Dosen eines Arzneimittelprodukts bei Erreichen des Maximums der erwünschten Wirkung und dem Auftreten der ersten unerwünschten (letalen) Wirkung. Sie soll ein Maß für die Sicherheit bei Anwendung eines Arzneimittels sein. Im Tierversuch wird häufig das Verhältnis LD 50 / ED 50 Arzneimittel als therapeutischer Index bezeichnet (LD 50 (Letalitätsdosis) = Dosis, bei der 50 % der Versuchstiere eines Kollektivs getötet werden; ED 50 (Einzeldosis); WD 50 (Wirkdosis) = Dosis, die bei 50 % der behandelten Individuen eine bestimmte Wirkung hervorruft). Aus Sicherheitsperspektive ist es vorteilhafter, den therapeutischen Index durch den Quotienten LD 5 / ED 95 zu bestimmen³.</p>
Toxizität	<p>Gegenteil von Sicherheit: Gesundheitsschaden, der durch eine Therapie ausgelöst wird und das gesamte Spektrum unerwünschter Wirkungen umfasst (siehe Nebenwirkungen).</p>

Anmerkung: Ein ausführliches Glossar zu weiteren methodischen Begriffen der Evaluation von Arzneimitteln ist auf der Internetseite des australischen Ministeriums für Gesundheit und Alter erhältlich⁴³.

2 Zusammenfassung

Gesundheitspolitischer Hintergrund

Erstmals in Deutschland wurde 2004 die Nutzenbewertung von Arzneimitteln gesetzlich verankert, mit der das neu etablierte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IGWiG) vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beauftragt werden kann. Eine differenzierte Bewertung von Medikamenten im Vergleich zu bereits vorhandenen Therapiemöglichkeiten ist u.a. bedeutsam, da Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen durch das Gesetz zur Modernisierung der Gesetzlichen Krankenversicherung (GMG) lediglich von der Festbetragsregelung ausgenommen sind, wenn sie eine therapeutische Verbesserung bieten. Jedoch müssen Verfahren und Methoden noch etabliert werden.

Forschungsfragen und Methodik

Vor diesem gesundheitspolitischen Hintergrund untersucht der vorliegende Health Technology Assessment (HTA)-Bericht im Auftrag der Deutschen Agentur für HTA beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI), wie in anderen Industrieländern Medikamente vergleichend bewertet werden. Die Forschungsfragestellung lautete: *Wie werden Arzneimittel durch öffentliche Institutionen in anderen EU- / OECD-Ländern im Rahmen der Arzneimittelregulierung, d.h. bei der Marktzulassung, bei der Entscheidung zur Aufnahme in den Leistungskatalog und bei der Preisbildung, verglichen (EU = Europäische Union, OECD = Organisation for Economic Co-operation and Development)?*

Durch Internet-, Hand- und systematische Literaturrecherche wurden Dokumente zu Arzneimittelbewertungsverfahren, -kriterien und -methoden identifiziert, anhand definierter Ein- und Ausschlusskriterien selektiert und qualitativ anhand eines Rasters ausgewertet. Die Ergebnisse wurden in narrativer Form und in Evidenztabelle präsentiert.

Ergebnisse und Diskussion

Bei der Marktzulassung von Medikamenten ist eine systematische Bewertung im Vergleich zu therapeutischen Alternativen nicht vorgesehen. Daher haben viele Länder die Evaluation von Arzneimitteln nach der Marktzulassung zur Voraussetzung für Kostenerstattung oder Preisbildung gemacht. Involviert in diesen Prozess sind ausdrücklich dafür ausgewiesene öffentliche Institutionen oder Fachgremien.

In allen eingeschlossenen elf Ländern (Österreich, Australien, Kanada, Schweiz, Finnland, Frankreich, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Schweden und Großbritannien) ist der zusätzliche *klinisch-therapeutische* Nutzen im Vergleich zu Behandlungsalternativen das leitende Kriterium bei der Bewertung eines Medikaments. Die Klassifikation des Arzneimittels als ein therapeutischer Fortschritt wird mit der Forderung verbunden, dass ein verbessertes Wirksamkeits- / Risikoprofil, d.h. Überlegenheit (Superiorität) in relevantem Ausmaß gegenüber therapeutischen Alternativen, nachgewiesen wird. Als das entscheidende Kriterium eines Mehrnutzens aus *Patientensicht* gilt die verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität, auf deren Einbeziehung sich die Institutionen in Australien, Neuseeland und Großbritannien festgelegt haben.

Pharmakologische Vorteile (z.B. Applikationsfrequenz, Darreichungsform, Galenik), *innovative* Eigenschaften (z.B. neues Wirkprinzip) oder *andere Merkmale* (z.B. Geschmack, Aussehen) werden in rund der Hälfte der Länder berücksichtigt, sind jedoch nach Wirksamkeit und Sicherheit nachrangige Kriterien.

In allen Ländern außer in Frankreich und der Schweiz werden als weiteres Bewertungskriterium die durch die Arzneimittelbehandlung ausgelösten *Kosten* in Relation zum Mehrnutzen ermittelt (vorzugsweise mittels Kostennutzwertanalysen). Die Frage eines angemessenen Verhältnisses wird jedoch politisch und im gesellschaftlichen Kontext unter Berücksichtigung einer Reihe - international sehr inhomogener Kriterien - beantwortet.

Als verlässlichste Evidenzgrundlage gelten übereinstimmend randomisierte, kontrollierte *Head-To-Head*-Studien mit hoher interner und externer Validität und / oder systematische Übersichten und Metaanalysen dieses Studientyps. Die Mehrzahl der Länder bevorzugt die Messung finaler Ergebnisparameter i.S. von endgültigen, durch die Therapie ausgelösten Veränderungen des Gesundheitszustands (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) und unter den Bedingungen der landesspezifischen Versorgungspraxis (*Community Effectiveness*). Die Anforderungen an

gesundheitsökonomische Studien decken sich in vielen Bereichen, beinhalten aber einige methodische Inkonsistenzen z.B. bei der Kostenkalkulation.

Die Definition und sorgfältige Auswahl von geeigneten Komparatoren ist in der therapeutischen wie gesundheitsökonomischen Analyse von großer Bedeutung für die Ergebnisse einer vergleichenden Evaluation. Als geeigneter Komparator gilt theoretisch die beste bzw. kosteneffektivste Therapie. Als pragmatischen Ansatz akzeptieren die Institutionen jedoch regelhaft die derzeit übliche bzw. günstigste Behandlungspraxis. Überprüft werden teils nur die Hauptindikation, teils alle Anwendungsgebiete und lediglich in Kanada auch der *Off-Label-Use* eines Medikaments.

Auch bei einem quantitativen oder qualitativen Mangel an direkt vergleichenden klinischen Anwendungsstudien (Phase IV) und an gesundheitsökonomischen Analysen - vor allem vor oder kurz nach der Marktzulassung des Produkts – müssen Gutachter Empfehlungen für gesundheitspolitische Entscheidungen aussprechen. In dieser Situation sind sie oftmals gezwungen, auf Beobachtungsstudien oder andere weniger intern valide Daten einschließlich Konsensus- und Expertenmeinungen auszuweichen. Zum zweiten verwenden oder fordern die Institutionen indirekte adjustierte Vergleiche (Australien, Großbritannien) und umfassende gesundheitsökonomische Modellierungstechniken. Übereinstimmend wird formuliert, dass die Ergebnisse solcher Verfahren jedoch frühest möglich durch direkte Vergleichsstudien verifiziert werden sollten.

Schlussfolgerungen

Im Rahmen von gesundheitspolitischen Entscheidungen zum Leistungskatalog oder zur Preisbildung überwiegt international die systematische und evidenzbasierte Bewertung der klinischen und ökonomischen Charakteristika eines Arzneimittels im Vergleich zur üblichen Behandlungspraxis. Jedoch steht ein international konsentierter Standard bei vielen Bereichen des Verfahrens und bei methodischen Einzelaspekten aus.

3 Abstract (englische Zusammenfassung)

Political Background

As a novelty in Germany, the Institute for Quality and Efficiency in Health Care (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IGWiG*) was established in 2004 to, among other tasks, evaluate the benefit of pharmaceuticals. In this context it is of importance that patented pharmaceuticals are excluded from the reference pricing system only if they offer a therapeutic improvement. The institute is commissioned by the Federal Joint Committee (*Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA*) or by the Ministry of Health and Social Security. The German policy objective expressed by the latest health care reform (*Gesetz zur Modernisierung der Gesetzlichen Krankenversicherung, GMG*) is to base decisions on a scientific assessment of pharmaceuticals in comparison to already available treatments. However, procedures and methods still need to be established with regards on how to carry out this assessment.

Research Questions and Methods

This health technology assessment (HTA) report was commissioned by the German Agency for HTA at the Institute for Medical Documentation and Information (DAHTA@DIMDI). It analysed criteria, procedures and methods of comparative drug assessment in other EU- / OECD-countries. The research question was the following: *How do national public institutions compare medicines in connection with pharmaceutical regulation, i.e. licensing, reimbursement and pricing?*

Institutions and documents concerning comparative drug evaluations (e.g. regulations, guidelines) were identified through systematic literature, internet, and hand searches. Publications were selected according to pre-defined inclusion and exclusion criteria. Documents were analysed in a qualitative matter following an analytic framework that had been developed in advance. Results were summarised narratively and presented in evidence tables.

Results and Discussion

Currently licensing agencies do not systematically assess a new drug's added value for patients and society. This is why many countries made post-licensing evaluation of pharmaceuticals a requirement for reimbursement or pricing decisions. Typically an explicitly designated drug review body is involved.

In all eleven countries included (Austria, Australia, Canada, Switzerland, Finland, France, the Netherlands, Norway, Sweden and the United Kingdom) a drug's *therapeutic* benefit in comparison to treatment alternatives is leading the evaluation. A medicine is classified as a therapeutic improvement if it demonstrates an improved benefit- / risk-profile compared to treatment alternatives. However, evidence of superiority to a relevant degree is requested.

Health related quality of life is considered as the most appropriate criterion for a drug's added value from *patients' perspectives*. Review bodies in Australia, New Zealand and the United Kingdom have committed themselves to include this outcome measure whenever possible.

Pharmacological or *innovative* characteristics (e.g. administration route, dosage regime, new acting principle) and *other advantages* (e.g. taste, appearance) are considered in about half of the countries. However, in most cases these aspects rank as second line criteria for determining a drug's added value.

All countries except France and Switzerland perform a comparative pharmacoeconomic evaluation to analyse *costs* caused by a drug intervention in relation to its benefit (preferably by cost utility analysis). However, the question on whether a medicine is cost effective in relation to treatment alternatives considers a range of remarkably varying criteria and is usually answered within a political and social context.

Countries agree that randomised controlled *head-to-head* trials (*head-to-head* RCT) with a high degree of internal and external validity provide the most reliable and least biased evidence of a drug's relative treatment effects (as do systematic reviews and meta-analyses of these RCT). Final outcome parameters reflecting long-term treatment objectives (mortality, morbidity, quality of life) are preferred to surrogate parameters. Following the concept of *community effectiveness*, drug review institutions also explicitly favour RCT in a "natural" design, i.e. in daily routine and country specific care settings.

The countries' requirements for pharmacoeconomic studies are similar despite some methodological inconsistencies, e.g. concerning cost calculation.

Outcomes of clinical and pharmacoeconomic analyses are largely determined by the choice of comparator. Selecting an appropriate comparative treatment is therefore crucial. In theory, the best or most cost effective therapy is regarded as appropriate comparator for clinical and economic studies. Pragmatically however, institutions accept that the drug is compared to the treatment of daily routine or to the least expensive therapy.

If a drug offers several approved indications, in some countries all of them are assessed. Others only evaluate a drug's main indication. Canada is the only country which also considers a medicine's off-label use.

It is well known that clinical trials and pharmacoeconomic studies directly comparing a drug with adequate competitors are lacking - in quantitative as well as in qualitative terms. This is specifically the case before or shortly after marketing authorisation. Yet there is the need to support reimbursement or pricing decisions by scientific evidence. In this situation review bodies are often forced to rely on observational studies or on other internally less valid data (including expert and consensus opinions). As a second option they use statistical approaches like indirect adjusted comparisons (in Australia and the United Kingdom) as well as economic modelling to support reimbursement and pricing decisions. However, there is consensus that the results provided by these techniques need to be verified by valid head-to-head comparisons as soon as possible.

Conclusions

In the majority of countries examined, reimbursement and pricing decisions are based on systematic and evidence-based evaluation comparing a drug's clinical and economic characteristics to the daily treatment routine. However, further evaluation criteria, requirements and specific methodological issues still lack internationally consented standards.

4 Kurzfassung

4.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Durch das Gesetz zur Modernisierung der Gesetzlichen Krankenversicherung (GMG) wurde dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IGWiG) 2004 die Aufgabe der Nutzenbewertung von Arzneimitteln übertragen. Dazu beauftragt werden kann es u.a. vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und dem Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS; § 35 und § 139a Sozialgesetzbuch (SGB) V). In diesem Zusammenhang ist bedeutsam, dass (meist teure) Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen nur dann von der Festbetragsregelung ausgenommen sind, wenn sie eine therapeutische Verbesserung bieten (§ 35 SGB V).

4.2 Forschungsfragen

Das Ziel in Deutschland ist, auf Basis der neuen gesetzlichen Grundlagen eine differenzierte Bewertung von Arzneimitteln im Vergleich zu bereits vorhandenen Therapiemöglichkeiten vorzunehmen, jedoch müssen Verfahren und Methoden noch etabliert werden. Im vorliegenden HTA-Bericht im Auftrag der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information sollte folgende Frage beantwortet werden: *Gibt es Methoden für eine Bewertung pharmazeutischer Produkte, die sich für vergleichende Untersuchungen eignen? Welche Methoden sind dies?* Die Forschungsfragestellung des Berichts lautete: *Wie werden in anderen Industrieländern Medikamente im Rahmen der Arzneimittelregulierung, d.h. bei der Marktzulassung, bei der Entscheidung zur Aufnahme in den Leistungskatalog und bei der Preisbildung verglichen?* Die vorliegende Studie analysierte komparative Arzneimittelbewertungsverfahren, -kriterien und -methoden bei öffentlichen Institutionen in anderen EU- / OECD-Ländern (EU = Europäische Union; OECD = Organisation for Economic Co-operation and Development).

4.3 Methodik

Nationale öffentliche Institutionen und dazugehörige Dokumente, die Verfahren einer vergleichenden Evaluation von Arzneimitteln in anderen EU- / OECD-Ländern beschreiben, wurden im ersten Schritt durch Internetrecherche auffindig gemacht.

Zusätzlich wurde eine systematische Recherche in insgesamt 27 medizinischen, ökonomischen, sozialwissenschaftlichen und naturwissenschaftlichen Datenbanken durchgeführt. Bis Februar 2005 publizierte Literatur wurde mit Synonymen der Suchbegriffe „Arzneimittlevaluation“ in Kombination mit Ländernamen sowie mit Namen der identifizierten Institutionen durchsucht. Nach der Entfernung von Duplikaten und einer zweistufigen Selektion anhand zuvor definierter Ein- und Ausschlusskriterien gingen von 1.619 Artikeln 85 Dokumente in die Studie ein.

Die Recherche wurde durch Handsuche in Literaturlisten und vereinzelt durch persönliche Kommunikation mit Institutionen ergänzt. Sämtliche Dokumente wurden qualitativ anhand eines zuvor entwickelten Rasters analysiert. Die Ergebnisse wurden in narrativer Form zusammengefasst und in Evidenztabelle präsentiert.

4.4 Ergebnisse und Diskussion

Bei der Marktzulassung von Medikamenten ist weder bei nationalen Behörden noch bei der europäischen Arzneimittelbehörde European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) eine systematische Bewertung von Arzneimitteln im Vergleich zu therapeutischen Alternativen vorgesehen.

Im letzten Jahrzehnt haben daher viele Länder die Bewertung von Arzneimitteln nach der Marktzulassung zur Voraussetzung für Entscheidungen bei Kostenerstattung oder Preisbildung gemacht. Involviert in diesen Prozess ist eine ausdrücklich dafür ausgewiesene Institution mit intern oder extern beratenden Fachgremien.

In die Studie eingeschlossen wurden zwölf nationale, öffentliche Institutionen in elf EU- / OECD-Ländern: die Heilmittlevaluierungskommission (HEK) in Österreich, das Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) in Australien, das Patented Medicine Prices Review Board (PMPRB) und das Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) in Kanada, die Eidgenössische Arzneimittelkommission (EAK) in der Schweiz, das Pharmaceuticals Pricing Board (PPB) in Finnland, die

Commission de Transparence (CT) in Frankreich, die Kommission für Pharmazeutische Hilfe in den Niederlanden, die Norwegian Medicines Agency (NoMA) in Norwegen, die Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) in Neuseeland, das Pharmaceutical Benefits Board (PBB) in Schweden sowie das National Institute for Clinical Excellence (NICE) in Großbritannien.

In rund der Hälfte der Länder dienen die *Empfehlungen* der jeweiligen Institutionen zu Arzneimitteln als Grundlage für nachgeschaltete *politische Entscheidungen*, die abhängig von der Struktur des jeweiligen Gesundheitssystems in den nationalen bzw. regionalen Ministerien oder der Selbstverwaltung gefällt werden (Österreich, Australien, Kanada (Leistungskatalog), Frankreich, Niederlande, Norwegen). In den anderen Ländern entfalten die Entscheidungen der Institutionen *unmittelbare Rechtswirksamkeit*. Letztere Einrichtungen sind daher eigenständige Entscheidungsträger, auch wenn sie dem Gesundheitsministerium verantwortlich sind (in Finnland, Kanada (Preisbildung), Neuseeland, Schweden und Großbritannien).

Der Grad, mit dem die Arzneimittelbewertung in den analysierten Dokumenten detailliert beschrieben wird, variiert zwischen den Ländern erheblich. Am ausführlichsten und am ausdrücklichsten sind die Leitlinien aus Australien und Kanada, so dass dort das Vorgehen zumindest theoretisch von hoher Transparenz gekennzeichnet ist. Verallgemeinernd ist festzuhalten, dass Vorgehen und Methodik der gesundheitsökonomischen Evaluation häufiger und ausführlicher in den analysierten Dokumenten beschrieben werden als der Bereich der klinischen Evaluation oder der Bewertung anderer Aspekte.

In allen Ländern ist der zusätzliche *klinisch-therapeutische* Nutzen im Vergleich zu Behandlungsalternativen das leitende Kriterium zur Bewertung eines Medikaments. Die Klassifikation des Arzneimittels als ein therapeutischer Fortschritt wird mit der Forderung verbunden, ein verbessertes Wirksamkeits-/ Risikoprofil, d.h. Überlegenheit (Superiorität) in relevantem Ausmaß gegenüber therapeutischen Alternativen, zu belegen. Als das entscheidende Kriterium eines Mehrnutzens aus *Patientensicht* gilt eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität, auf deren Einbeziehung sich die Institutionen in Australien, Neuseeland und Großbritannien festgelegt haben.

Pharmakologische Vorteile (z.B. Applikationsfrequenz, Darreichungsform, Galenik), *innovative* Eigenschaften (z.B. neues Wirkprinzip) oder *andere Merkmale* (z.B. Geschmack, Aussehen) werden in rund der Hälfte der Länder berücksichtigt, sind jedoch nach Wirksamkeit und Sicherheit nachrangige Kriterien.

Wird ein verbesserter Nutzen nachgewiesen, werden in allen Ländern außer in Frankreich und der Schweiz die durch die Arzneimittelbehandlung ausgelösten *Kosten* in Relation zum Mehrnutzen ermittelt (vorzugsweise mittels Kostennutzwertanalysen und Messung der gesundheitlichen Effekte in qualitätsadjustierten Lebensjahren). Die Frage eines angemessenen Verhältnisses wird jedoch politisch und im gesellschaftlichen Kontext beantwortet und eine Reihe - international sehr inhomogener - Kriterien werden berücksichtigt: Verfügbarkeit von Behandlungsalternativen, soziale und ethische Aspekte wie Verteilungsgerechtigkeit und Solidarität, Auswirkungen auf das Gesundheitsbudget, auf die Bevölkerungsgesundheit sowie auf Organisationen, Strukturen und Fachkräfte des Gesundheitswesens, Bedarf der Gesellschaft, Kosten der Hersteller für Forschung und Entwicklung sowie die Prioritäten der nationalen Regierung.

Therapeutische Gleichwertigkeit oder Non-Superiorität wird für einen Anspruch auf öffentliche Kostenübernahme nicht akzeptiert oder aber das Arzneimittel kann einer Festbetragsregelung unterworfen werden (z.B. in den Niederlanden, Neuseeland). In Australien und Kanada ist eine Äquivalenz nur unter der Prämisse geringerer Kosten, die über eine Kostenminimierungsanalyse ermittelt werden, akzeptabel. Ein schlechteres Wirksamkeits-Risikoprofil (Inferiorität) im Vergleich zu Alternativen wird dagegen international übereinstimmend selbst bei dem gegebenen Vorteil geringerer Kosten nicht toleriert.

In Australien, Österreich, Norwegen und den Niederlanden basiert die Evaluation in erster Linie auf Anträgen der Hersteller, die eine systematische Literatursuche und die Analyse klinischer und ökonomischer Studien z.T. mit Modellierungen umfassen. Die Institutionen haben dafür - allerdings unterschiedlich detailliert - ihre Anforderungen publiziert.

Frankreich, die Schweiz, Kanada (PMPRB) und Finnland fordern von den Unternehmen lediglich die Vorlage einer meist definierten Anzahl von klinischen Schlüsselstudien. Da einige Details des Bewertungsverfahrens nicht ausreichend transparent gemacht sind, ist nicht ersichtlich, ob die Institutionen ergänzend eine eigene (systematische) Recherche und Analyse durchführen.

In einer dritten Kategorie von Ländern schließlich führen die Einrichtungen eine systematische und umfassende Literaturrecherche und -synthese einschließlich Modellierungen unabhängig von den Herstellern selbst durch, so in Kanada, Neuseeland, Großbritannien und Schweden.

Unpublizierte Daten werden ausdrücklich in die Evidenzbewertung in Österreich, Australien, Kanada, den Niederlanden, Schweden und Großbritannien einbezogen, jedoch teilweise unter Ausschluss vertraulicher Informationen der pharmazeutischen Unternehmen (in Österreich, Großbritannien).

Entsprechend der Verschiedenheit der Verfahren ist der Zeitaufwand für die Evaluierung sehr unterschiedlich. Vom Beginn des Bewertungsverfahrens bis zur Empfehlung vergehen einige Wochen (z.B. in Australien, Frankreich) bis zu einem Jahr (z.B. in Schweden, Großbritannien). Für Mitgliedstaaten der EU gilt nach der EG-Transparenzrichtlinie 89 / 105 / EWG jedoch, dass Entscheidungen zur gesetzlichen Erstattungsfähigkeit und Preisbildung von neuen Arzneimitteln binnen 180 Tagen nach der Marktzulassung gefällt werden müssen.

Als verlässlichste Evidenzgrundlage zu relativen Behandlungseffekten mit geringsten Verzerrungen gelten übereinstimmend randomisierte, kontrollierte *Head-To-Head-Studien (Head-To-Head-RCT)* mit hoher interner und externer Validität (und / oder systematische Übersichten und Metaanalysen dieser RCT). Bewertet werden sollte das beabsichtigte langfristige Behandlungsziel durch finale Ergebnisparameter, d.h. durch endgültige, durch die Therapie ausgelöste Veränderungen des Gesundheitszustands (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität). Für Studienergebnisse, die auf Surrogatparametern beruhen, besteht die Forderung nach einer starken, wissenschaftlich etablierten Assoziation zwischen intermediärem Effekt und finalem Ergebnis.

Von den zwölf Arzneimittel evaluierenden Institutionen fordern neun ausdrücklich RCT in „natürlichem“ Design, die nach dem Konzept von *Community Effectiveness* Aussagen zu Auswirkungen der Arzneimittelbehandlung unter den Bedingungen der landesspezifischen Versorgungspraxis machen. Bei der Literaturrecherche und -selektion, der Bewertung der internen und externen Validität von klinischen Studien sowie der Durchführung von systematischen Übersichten bzw. Metaanalysen folgen die Arzneimittel evaluierenden Institutionen - soweit spezifiziert - international etablierten Standards (z.B. den Leitlinien der Cochrane Collaboration, den CONSORT- (Consolidation of Standards for Reporting Trials) und QUOROM- (Quality of Reports of Meta-analyses of Randomised Controlled Trials)-Statements) oder legen vergleichbare eigene Maßstäbe zugrunde.

Die Anforderungen an gesundheitsökonomische Studien decken sich in vielen Bereichen, beinhalten aber einige methodische Inkonsistenzen. So ist die Kostennutzwertanalyse mit Messung der gesundheitlichen Outcomes durch qualitätsadjustierte Lebensjahre die am häufigsten empfohlene pharmakoökonomische Analyseform. Sie lässt den Vergleich zwischen verschiedenen Gesundheitsinterventionen und damit die Priorisierung von konkurrierenden therapeutischen Alternativen zu und ist im Vergleich zur Kostennutzenanalyse mit weniger methodischen Problemen behaftet. Auch besteht Konsens, dass pharmakoökonomische Studien wenn nicht primär, so zumindest zusätzlich aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive vorzunehmen sind. Entsprechend der Wohlfahrtstheorie sind Kosten und Nutzen jenseits des Gesundheitswesens (direkte und indirekte nicht-medizinische Kosten) zu berücksichtigen. Es gibt wie in der wissenschaftlichen Literatur keine Übereinstimmung über die zu bevorzugende Methode zur Bestimmung von Produktivitätsverlusten (Humankapital- oder Friktionskostenansatz). Widersprüchlich sehen die Institutionen ebenfalls, ob Freizeit- und Hausarbeitszeitverluste sich erschöpfend in der Veränderung von Lebensqualität spiegeln, oder zusätzlich erfasst werden sollten. Auf die unter Gesundheitsökonomern ungelöste Kontroverse eingehend, ob Kosten anderer Erkrankungen zu berücksichtigen sind, wenn die Behandlung zu einer Lebensverlängerung führt, empfehlen die Leitlinien zum derzeitigen Zeitpunkt, nur Gesundheitskosten einzubeziehen, die in unmittelbarem Zusammenhang mit den zu begutachtenden Interventionen stehen.

Nutzwerte sollten basierend auf Präferenzen der gesamten Bevölkerung des jeweiligen Landes bestimmt werden. Aufgrund der eingeschränkten Übertragbarkeit von Kostendaten aus dem Ausland fordern die Institutionen ebenfalls durchgehend dazu auf, Art und Quantität der Ressourcenverbräuche sowie Preise möglichst auf nationale Gegebenheiten zu basieren. Durchgehend wird eine hohe Transparenz der Kostenkalkulation gefordert, d.h. eine detaillierte Identifikation der Kosten mit getrennter Darstellung von Mengenerfassung und Preisbewertung unter Angabe der jeweiligen Bezugsquellen sowie basierend auf möglichst aktuellen bzw. inflationsbereinigten Preisen. Die Vorgaben zur - grundsätzlich überall empfohlenen - jährlichen Diskontierung variieren mit Raten

zwischen 2,5 % bis 10 %. Für eine Analyse aus gesellschaftlicher Perspektive wird häufig eine Diskontrate von 5 % p.a. vorgeschlagen. Einhellig besteht die Forderung, sowohl Kosten als auch Nutzen, und zwar mit identischen Raten zu diskontieren. In der Regel fordern die Institutionen jedoch Sensitivitätsanalysen, um den Einfluss unterschiedlicher Diskontierungssätze und eine Diskontierung des Nutzens auf das Ergebnis zu beurteilen.

Die Definition und sorgfältige Auswahl von geeigneten Komparatoren ist in der therapeutischen wie gesundheitsökonomischen Analyse von großer Bedeutung für die Ergebnisse einer vergleichenden Evaluation. Unterschieden werden können zwei Verfahren:

A. Eine erste Gruppe von Institutionen fordert den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit *bis zu drei ausdrücklich definierten Komparatoren* (in Australien, Kanada (CEDAC), Finnland, Neuseeland, Schweden, Großbritannien). Zum Vergleich geeignet gilt theoretisch zwar die beste bzw. kosteneffektivste Therapie. Als pragmatischen Ansatz akzeptieren die Institutionen jedoch regelhaft die derzeit übliche bzw. günstigste Behandlungspraxis, sei sie eine andere medikamentöse, eine nicht pharmakologische Intervention oder das Nichtstun. Bei Arzneimitteln wird die übliche Behandlungspraxis nach Verordnungshäufigkeit bzw. nach Marktanteilen festgelegt. Dosierungs- und Behandlungsregime von Referenzarzneimitteln und von begutachteten Arzneimitteln sollten therapeutisch äquivalent sein. Kaum eine Institution macht genauere Angaben, wie eine nicht-medikamentöse Routinepraxis zu definieren ist, auch wenn das NICE in Großbritannien und das CEDAC in Kanada spezifizieren, dies vorzugsweise auf Basis von Leitlinien oder anhand des Marktanteils zu bestimmen. In Australien können zur Festlegung des Komparators Expertenmeinungen eingeholt werden. Die Institutionen fordern von den Herstellern oder eigenen Gutachtern, sich bei der Wahl des Komparators so eng wie möglich an die Empfehlungen in den Leitlinien zu halten. Sie empfehlen die Auswahl des Komparators möglichst schon in der Phase des Studiendesigns in Rücksprache mit der Institution zu treffen.

B. Eine zweite Gruppe von Institutionen (in Österreich, Kanada (PMPRB), Schweiz) vergleicht das Arzneimittel mit *allen Medikamenten einer* mehr oder weniger eng gefassten *therapeutischen Gruppe*, orientiert an der zweiten bis vierten Ebene der anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC)-Klassifikation der WHO. Für jedes der Referenzmedikamente wird eine vergleichbare Darreichungsform und Dosierung definiert. Damit sind bei diesem Vorgehen ausschließlich bereits gelistete bzw. vermarktete Arzneimittel mögliche Komparatoren.

Frankreich kombiniert beide Verfahren, indem es aus Medikamenten einer therapeutischen Gruppe das am häufigsten verordnete, das günstigste und das zuletzt auf die Positivliste aufgenommene Produkt als Komparator heranzieht.

Ist ein Arzneimittel bei mehreren Indikationen zugelassen, evaluieren die Institutionen in Kanada (CEDAC), Schweden, den Niederlanden, Norwegen und in der Regel auch das NICE in England alle zugelassenen Indikationen. Lediglich in Kanada (CEDAC) gehen zusätzlich Anwendungsgebiete jenseits der Zulassung (*Off-Label-Use*) in die Bewertung ein. Bei anderen Institutionen (in Österreich, Australien, Kanada (PMPRB)) wird dagegen nur die Haupt- bzw. Primärindikation im Vergleich zu therapeutischen Alternativen geprüft, die entweder als die (voraussichtlich) bei der größten Patientenpopulation verordnete Indikation (Österreich, Australien) oder als diejenige Indikation mit dem größten therapeutischen Vorteil im Vergleich zu adäquaten therapeutischen Alternativen (Kanada (PMPRB)) definiert wird.

Die externe Validität von RCT, d.h. die Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf die reale Versorgungspraxis im jeweiligen Land, ist oftmals eingeschränkt. Gründe sind neben einer artifiziellen Behandlungssituation, zu kurze Beobachtungszeiträume, nicht repräsentative Populationen sowie ungeeignete Outcomeparameter oder Komparatoren. Kostenkalkulationen in gesundheitsökonomischen Studien sind aufgrund der landes- und settingspezifischen Situation nur sehr begrenzt auf einen anderen Kontext übertragbar. Trotz dieses quantitativen oder qualitativen Mangels an direkt vergleichenden RCT und an gesundheitsökonomischen Analysen - vor allem vor oder kurz nach der Marktzulassung des Produkts - müssen Gutachter Empfehlungen für gesundheitspolitische Entscheidungen aussprechen. Die Institutionen sind daher oftmals gezwungen, auf Beobachtungsstudien oder andere weniger intern valide Daten einschließlich Konsensus- und Expertenmeinungen auszuweichen. Außerdem verwenden oder fordern sie indirekte adjustierte Vergleiche (Australien, Großbritannien) und regelhaft umfassende gesundheitsökonomische Modellierungstechniken. Trotz strikter methodischer Anforderungen an die Qualität von

Modellierungen und indirekten Vergleichen, gilt übereinstimmend, dass deren Ergebnisse frühest möglich durch intern und extern valide klinische und ökonomische Vergleichsstudien verifiziert werden sollten.

Daher führen viele Institutionen nach einer bestimmten Zeit eine erneute Bewertung des Arzneimittels durch. Dies erfolgt entweder in festen (z.B. Finnland, Frankreich) oder in variablen zeitlichen Abständen.

4.5 Schlussfolgerungen

Die umfassendste Evidenz zur vergleichenden Evaluation von Arzneimitteln stammt aus nicht-europäischen Ländern wie Australien und Kanada. Mittlerweile blickt jedoch eine steigende Anzahl von EU-Ländern auf mehrjährige Erfahrung der vergleichenden Arzneimittlevaluation zurück. International besteht im Rahmen von gesundheitspolitischen Entscheidungen zum Leistungskatalog oder zur Preisbildung Konsens, dass ein Medikament, das als erstes Produkt eine effektive Therapie in einer bestimmten Indikation bietet, als wesentliche klinisch-therapeutische Verbesserung klassifiziert werden sollte. Wenn bereits eine Behandlungsalternative existiert, wird in der Mehrzahl der Länder eine systematische und evidenzbasierte Bewertung der klinischen und ökonomischen Charakteristika des Arzneimittels im Vergleich zur üblichen Behandlungspraxis vorgenommen. Bei mangelnder oder ungenügender Evidenz werden die Ergebnisse der Arzneimittlevaluation nur als vorläufig angesehen. Bei vielen anderen Bereichen des Verfahrens und bei methodischen Einzelaspekten steht ein international konsentierter Standard aus.

5 Summary (englische Kurzfassung)

5.1 Political Background

The German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG*) was established in 2004, as a result of the Act for Modernisation of the Statutory Health Insurance (*Gesetz zur Modernisierung der Gesetzlichen Krankenversicherung; GMG*). One of the tasks of the institute is to evaluate the benefit of pharmaceuticals. The institute is commissioned by the Federal Joint Committee (*Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA*) or by the Ministry of Health and Social Security. In this context, it is of importance that patented (and often expensive) pharmaceuticals are excluded from the reference pricing system only if they offer a therapeutic improvement.

5.2 Research Questions

The German health policy objective is to perform a differentiated assessment of pharmaceuticals in comparison to already available treatments but procedures and methods are still to be established. This health technology assessment (HTA) report was commissioned by the German Agency for HTA at the Institute for Medical Documentation and Information (*DAHTA@DIMDI*). *DAHTA@DIMDI* asked the question: *Are there methods for a comparative evaluation of pharmaceutical products? Which are these?* The research question was specified as follows: *How do other EU- / OECD-countries compare medicines in connection with pharmaceutical regulation, i.e. licensing, reimbursement and pricing?* This study thus analysed criteria, procedures and methods of comparative drug assessment used by public institutions in other countries.

5.3 Methods

As a first step national public institutions in other EU- / OECD-countries as well as documents concerning comparative drug evaluation (e.g. regulations, guidelines) were identified through internet searches.

Additionally a systematic literature search was performed; 27 databases for medical, economic, social and natural sciences were searched for articles published by February 2005. Synonyms for the term "drug evaluation" in combination with names of the respective country were used as search terms. After duplicates had been removed, 1619 publications were analysed for their relevance in a two step selection process, in accordance with pre-defined inclusion and exclusion criteria. Finally 85 articles were included in the study.

The search was complemented by hand searches of bibliographies and, in the case of doubt, by email communication with the institutions themselves. All documents were analysed in a qualitative matter and according to an analytic framework that had been developed in advance. Results were summarised narratively and presented in evidence tables.

5.4 Results and Discussion

Currently licensing agencies (i.e national institutions and the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA) do not systematically assess a new drug's added value for patients and society. This is why many countries made post-licensing evaluation of pharmaceuticals a requirement for reimbursement or pricing decisions. Typically an explicitly designated drug review body is involved for the assessment.

In this study twelve national public institutions in eleven EU- / OECD-countries performing comparative drug evaluation were included: the Commission for Evaluation of Pharmaceuticals (*Heilmittelvaluierungskommission, HEK*) in Austria, the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) in Australia, the Patented Medicine Prices Review Board (PMPRB) and the Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) in Canada, the Confederate Pharmaceutical Commission (*Eidgenössische Arzneimittelkommission, EAK*) in Switzerland, the Pharmaceuticals Pricing Board in Finland, the Transparency Commission (*Commission de Transparence*) in France, the Committee for Pharmaceutical Aid (*Commissie Farmaceutische Hulp, CFH*) in the Netherlands, the Norwegian Medicines Agency (NoMA) in Norway, the Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) in New Zealand, the Pharmaceutical Benefits Board (PBB) in Sweden, and the National Institute for Clinical Excellence (NICE) in the United Kingdom.

In about half of the countries national drug review bodies act as *advisors*. They make reimbursement or pricing *recommendations* to a national or regional government, a ministerial department or to a self-governance body (in Austria, Australia, Canada (reimbursement), France (reimbursement), the Netherlands, Switzerland and Norway).

The remaining countries have established *regulatory-type* drug review bodies. Though accountable to health ministries, they function as the *decision-maker* responsible for the listing or pricing of drugs (in Canada (pricing), in Finland, in France (pricing), in New Zealand, in Sweden, and in the United Kingdom).

Information provided by the documents analysed on drug evaluation procedures and methods varied to a great extent among the countries examined. Australia and Canada belong to the countries which published the most comprehensive and detailed guidelines. Procedures in these countries seem to be characterised by a high degree of transparency - at least in theory.

It can be stated that pharmacoeconomic methodologies are described in more detail than procedures for clinical review or for assessment of other drug evaluation aspects.

In all countries, a drug's *therapeutic* benefit in comparison to treatment alternatives is leading the evaluation. A medicine is classified as a therapeutic improvement if it demonstrates an improved benefit- / risk-profile compared to treatment alternatives. However, evidence of superiority to a relevant degree is requested.

Health related quality of life is considered as the most appropriate criterion for a drug's added value from *patients' perspective*. Review bodies in Australia, New Zealand, and the United Kingdom have committed themselves to include this outcome measure whenever possible.

Pharmacological or *innovative* characteristics (e.g. administration route, dosage regime, new acting principle) and *other advantages* (e.g. taste, appearance) are considered in about half of countries. However, in most cases they ranked as second line criteria for a drug's added value.

The majority of countries perform a comparative pharmacoeconomic evaluation to analyse *costs* caused by a drug intervention in relation to its benefit (preferably by cost utility analysis). However, the question on whether a medicine is cost effective in comparison to other treatment alternatives is answered in a political and societal context. A range of criteria are considered, which vary remarkably from country to country and include: availability of alternative therapies, social and ethic aspects like equity and solidarity, a drug's potential impact on public health, on organisations, and professionals, the community need and compliance with government-defined priorities, a medicine's estimated budget impact, and manufacturing research and development expenses.

In the case of therapeutic equivalence the drug is either not accepted for public reimbursement or it is subject to a reference pricing system (e.g. in New Zealand and in the Netherlands). In Australia and Canada, equivalence is tolerated if a cost minimisation analysis demonstrates fewer costs.

However, there is international consensus that a drug therapy with a benefit- / risk-profile worse than other therapies (inferiority) should not be reimbursed, even in the case of fewer costs.

In Austria, Australia, Norway and the Netherlands, drug evaluation is based on submissions by manufacturers. These submissions comprise of systematic literature searches and analysis' of clinical and economic studies, in parts including modelling. Institutions have published guidelines to outline the methodological requirements for manufacturers and reviewers which, vary in the level of detail.

France, Switzerland, Canada (PMPRB), and Finland require that manufacturers submit a limited number of pivotal clinical trials. Since some details of the evaluation procedure are not made transparent it cannot be clarified whether or not these institutions carry out additional (systematic) researches and analysis' on their own.

Finally, in a third group of countries, review bodies perform a systematic and comprehensive literature synthesis themselves and independently from manufacturers, which includes modelling. This is the case in Canada, New Zealand, the United Kingdom and Sweden.

Assessment of unpublished evidence is explicitly included in Austria, Australia, Canada, the Netherlands, Sweden, and the United Kingdom. However, in some cases commercial in confidence data is excluded from the assessment.

Corresponding to the procedures' diversity, drug assessments last between a couple of weeks (e.g. in Australia and France) and a year (e.g. in Sweden and the United Kingdom). However, for European

member states EC transparency directive 89 / 105 / EEC determines that decisions on reimbursement and pricing of new pharmaceuticals are to be made within 180 days after marketing authorisation.

All countries agree that randomised controlled *head-to-head* trials (*head-to-head* RCT) with a high degree of internal and external validity provide the most reliable and least biased evidence for a drug's relative treatment effects (as do systematic reviews and meta-analyses of these RCT). Final outcome parameters reflecting the long-term treatment objective, i.e. final changes in health status caused by the therapy, are preferred (mortality, morbidity, quality of life). For study designs relying on surrogate parameters a strong and scientifically accepted association between intermediate effect and final outcome is required.

Following the concept of *community effectiveness*, nine out of twelve drug review institutions explicitly favour RCT in a "natural" design, i.e. in daily routine and country specific care settings. Concerning literature searches, selection of studies, assessment of internal and external validity of clinical trials and systematic reviews / meta-analyses, the review bodies apply internationally established standards (e.g. guidelines from Cochrane Collaboration, the CONSORT (Consolidation of Standards for Reporting Trials)- and the QUOROM (Quality of Reports of Meta-analyses of Randomised Controlled Trials)-Statement) or they use their own comparable standards.

Countries requirements for pharmacoeconomic evaluations are similar, however they include some methodological problems. Cost utility analysis (CUA) measuring health outcomes in terms of Quality Adjusted Life Years (QALY) is most often recommended as appropriate analytic design. The rationale is that CUA can be applied for comparisons of *different* health interventions and thus can be used for priority setting. CUA is considered to be associated with fewer methodological problems compared to cost-benefit analysis. There is also consensus that pharmacoeconomic studies should be, at least additionally, carried out from a societal perspective. According to the theory of social welfare, costs and benefits *outside* the health sector should be taken into account (direct and indirect non-medical costs).

There is no consensus on how loss of productivity should be determined (human capital approach or friction cost method). There is also inconsistency on whether losses occurred during spare time and housework time are adequately included in changes of quality of life or if these losses should additionally be measured. Addressing the health economic controversy on whether costs of other diseases should be included if an intervention results in a prolonged life, guidelines recommend to include only costs that are directly associated with the intervention.

Utility measures should be based on preferences of a country's population. Since data is not always transferable from one country to another, institutions also request that type and quantity of resource consumption and prices should be based on national data. A high degree of transparency in cost calculation is required, i.e. identifying costs accurately, presenting quantity of resources consumed separately from the respective price and accomplished by the sources of data.

Discounting is recommended throughout the guidelines with an annual rate between 2.5 % and 10 %. From a societal perspective a discounting rate of 5 % is typically recommended. Discounting of costs as well as of benefits at identical rates is suggested. As a rule, institutions require sensitivity analyses to determine effects of discounting on the study results by testing different rates and inclusion of benefit discounting.

Outcomes of clinical and pharmacoeconomic analyses are largely determined by the choice of comparator. Selecting an appropriate comparative treatment is therefore crucial. Concerning the institutions analysed in this study, two procedures can be distinguished:

First, some institutions require that a pharmaceutical should be compared with *up to three explicitly defined* comparators (in Australia, in Canada (CEDAC), in Finland, in New Zealand, in Sweden, and in the United Kingdom). In theory, the best or the most cost effective therapy is regarded as the appropriate comparator. Pragmatically however, institutions accept that the drug is compared to daily treatment routine or the least expensive therapy. This includes other pharmaceuticals as well as non-pharmaceutical interventions and / or doing nothing. Concerning drugs, the daily treatment routine should be identified by prescription or sales volumes. Dosage and treatment regime of medicines need to be therapeutically equivalent. Few institutions however provide details on how to determine the common practice of a non-pharmaceutical treatment: NICE in England / Wales and CEDAC in Canada specify that the choice of comparator should be based on clinical practice guidelines or on

sales volumes. In Australia expert opinions are considered to select the appropriate comparator. Institutions demand that manufactures and reviewers follow the guidelines as closely as possible when choosing a comparator. It is therefore recommended to contact the institutions early, i.e. in the phase of study design.

Secondly, Other institutions (in Austria, Canada (PMPRB), and Switzerland) require that the pharmaceutical should be compared to *all medicines of the same therapeutic group* - based on the ATC (Anatomical-Therapeutic-Chemical)-classification of the World Health Organization. Thus, only currently reimbursed or marketed pharmaceuticals are considered as comparators. For each reference medicine an equivalent dosage form should be defined.

France combines both procedures; out of all medicines in the same therapeutic group the most often prescribed, the least expensive and the most recently listed (positive list) are selected for comparison.

If a drug provides several approved indications, review bodies in Canada (CEDAC), Sweden, the Netherlands, Norway and the United Kingdom commonly evaluate the drug for all of them. CEDAC in Canada is the only institution which also considers a drug's off-label use. In Austria, in Australia, and Canada (PMPRB) a medicine is only evaluated for its main or primary indication, i.e. either the indication (presumably) prescribed for the largest proportion of the population (in Austria and Australia) *or* the indication offering the most therapeutic benefit compared to treatment alternatives.

Transferability of results derived from a RCT to a country's daily care setting (external validity) is often limited. This can be due to several reasons: an experimental study design, i.e. artificial treatment setting; a time horizon (i.e. follow up) that is too short; a study population that is not representative for the general population; and an inadequate choice of outcome parameter and comparator. Additionally, it is well known that clinical trials and pharmacoeconomic studies that directly compare a drug with adequate competitors are lacking, in quantitative as well as in qualitative terms. This is specifically the case before or shortly after marketing authorisation. Yet there is a need to support reimbursement or pricing decisions by scientific evidence. In this situation, review bodies are often forced to rely on observational studies or other internally less valid data (including expert and consensus opinions). As a second option they use statistical approaches like indirect adjusted comparisons (in Australia and the United Kingdom) and, more commonly, economic modelling. Institutions have defined strict requirements for modelling and indirect comparison techniques. However, there is consensus that results provided by these methods need to be verified by valid head-to-head comparisons as soon as possible. Thus many review bodies perform a re-evaluation after a certain period of time. Re-assessment is either done according to a fixed time schedule (e.g. in Finland and France) or depending on whether new evidence has become available (e.g. in Austria and the United Kingdom).

5.5 Conclusions

Most evidence concerning post-licensing evaluation of pharmaceuticals is derived from non-European countries like Australia and Canada. However, an increasing number of EU-countries also look back on several years' experience in comparative drug evaluation in connection with reimbursement or pricing decisions. There is consensus internationally that a new drug which is the first product offering an effective therapy for a particular indication should be classified as a therapeutic breakthrough. If a treatment alternative already exists, the majority of countries perform a systematic and evidence-based evaluation of a drug's clinical and economic characteristics in comparison to daily treatment routine. In the case of lacking or unreliable evidence results of a comparative drug assessment are considered as of preliminary nature. However, evaluation criteria, requirements and specific methodological issues still lack internationally consented standards.

6 Hauptdokument

6.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Das Gesetz zur Modernisierung der Gesetzlichen Krankenversicherung (GMG) führte in Deutschland im Arzneimittelbereich unter anderem zwei Neuerungen ein: Zum einen wurde die Nutzenbewertung von Arzneimitteln erstmals gesetzlich verankert - eine der Aufgaben des mit dem GMG etablierten IQWiG. Beauftragt wird das IQWiG u.a. vom G-BA § 35b und § 139a Sozialgesetzbuch (SGB V). Zum anderen werden Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen seit 2004 erneut in die Festbetragsregelung einbezogen, es sei denn sie bieten eine therapeutische Verbesserung auch i.S. von geringeren Nebenwirkungen (§ 35 SGB V).

Vor diesem gesundheitspolitischen Hintergrund befasst sich die vorliegende Studie im Auftrag der DAHTA@DIMDI mit den Bewertungskriterien eines Vergleichs von Arzneimitteln und den Evaluationsmethoden, die in anderen EU- / OECD-Ländern von den jeweiligen öffentlichen Institutionen bei der Arzneimittelregulierung angewandt oder gefordert werden.

Das IQWiG wird in Ausübung eines Teils seiner Aufgaben den Nutzen von erstmals verordnungsfähigen Arzneimitteln mit patentgeschützten Wirkstoffen sowie von anderen Arzneimitteln, die von Bedeutung sind, bewerten. Beauftragt wird es vom G-BA. Das gemeinsame Selbstverwaltungsorgan ist die Nachfolgeinstitution des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, des Ausschusses Krankenhaus sowie des Koordinierungsausschusses. Die den G-BA bildenden Institutionen (Kassenärztliche Bundesvereinigung, Deutsche Krankenhausgesellschaft, Spitzenverbände der Krankenkassen, Bundesknappschaft und Verbände der Ersatzkassen), aber auch das BMGS, Organisationen der Patienten und Selbsthilfe für chronisch Kranke und behinderte Menschen sowie die Patientenbeauftragte der Bundesregierung können beim G-BA einen Antrag auf Nutzenbewertung von Arzneimitteln stellen. Das BMGS kann das Institut auch unmittelbar beauftragen, sofern es die Finanzierung des Auftrags übernimmt. Die Bewertungen gehen als Empfehlung an den G-BA zur Beschlussfassung. Die Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch das IQWiG ist im Gesetzestext sehr offen und allgemein formuliert. Weder Bewertungskriterien noch -methodik sind konkretisiert. So ist zum Beispiel eine ökonomische Bewertung von Arzneimitteln - entgegen des ersten Gesetzentwurfs zum GMG - nicht vorgegeben. Die Bewertungsarbeit des IQWiG soll für mehr Transparenz bei der Arzneimittelversorgung sorgen, Klarheit über die Entscheidung der Leistungsübernahme durch die GKV (Gesetzliche Krankenversicherung) schaffen sowie Patienten und medizinischem Personal Informationen zum aktuellen medizinischen Wissensstand bereitstellen. Die Ergebnisse der Arzneimittelbewertungen des Instituts gehen dem G-BA für die Beschlussfassung zu den Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln (Arzneimittelrichtlinien) zu. Dadurch soll durch die Nutzenbewertung das Ordnungsverhalten innerhalb der GKV gesteuert werden.

Der G-BA bestimmt zudem, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden und welche Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen von der Festbetragsregelung ausgenommen sind. Letzteres betrifft laut SGB V Arzneimittel mit neuartiger Wirkungsweise, die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen bedeuten. In seinen Entscheidungsgrundlagen vom 15.06.2004 hat der G-BA den Ausnahmetatbestand zur Festbetragsgruppenbildung weiter konkretisiert und in einigen Beschlussfassungen, z.B. zu Statinen, bereits umgesetzt.

Innerhalb der Leistungsausgaben der GKV verzeichneten Arzneimittelausgaben im Vergleich z.B. zu den Ausgaben für ärztliche und für stationäre Behandlung in den letzten Jahren ein überproportionales Wachstum. Der Ausgabenanteil für Arzneimittel stieg zwischen 1994 und 2003 von 13,7 % auf 17,8 %, d.h. um 29,9 %. Er übertraf schon 2001 den Ausgabenanteil für die Behandlung durch Ärzte und lag 2003 um einen Prozentpunkt darüber. Die Arzneimittelausgaben bilden somit nach den Aufwendungen für die stationäre Behandlung einen ebenso großen Ausgabenblock wie die Behandlung durch Ärzte¹⁶⁹.

In diesem Zusammenhang gibt es anhaltend um als „Analog-Wirkstoffe“ oder *Me-Too*-Präparate bezeichnete Arzneimittel in Deutschland eine gesundheitspolitische Diskussion. Dabei handelt es sich zwar um neue Arzneimittel, aber nicht um echte, sondern um so genannte Scheininnovationen ohne zusätzlichen oder mit nur sehr geringem Nutzen gegenüber bereits im Markt befindlichen

Arzneimitteln. Der Anspruch auf freie Preisgestaltung solcher Arzneimittel oder zumindest die volle Erstattung ihrer Kosten wird seit längerem in Frage gestellt¹⁶⁸.

Für den Einsatz neuer Arzneimittel in der Praxis veröffentlichten Fricke und Klaus periodisch seit 1982 ausführliche Darstellungen pharmakologischer und klinischer Daten der nach 1978 in den Markt eingeführten neuen Arzneimittel sowie eine Bewertung ihres Innovationsgrads. Dabei wird folgendes Klassifikationsmodell zugrunde gelegt, das auch in den jährlich erscheinenden Analysen vertragsärztlicher Arzneiverordnungen (Arzneiverordnungsreport) bei der Bewertung von Neueinführungen Anwendung findet:

- A. Innovative Struktur bzw. neues 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

In den Jahren 1992 bis 2003 haben 26 % der Neueinführungen die Klassifikation A erhalten, 21 % B und 53 % C²⁰. Praktisch per Definition entsprechen C-Substanzen dem Begriff *Me-Too* (teilweise dürften auch Präparate der Kategorie B dazu gezählt werden, wobei die Abgrenzung zwischen „Verbesserung“ und „marginalem Unterschied“ immer etwas willkürlich sein wird). Das zweite Präparat in einer neuen Substanzklasse fällt definitionsgemäß fast automatisch in die Kategorie C. Therapeutisch sind aber auch der zweite und die folgenden Wirkstoffe wahrscheinlich zumindest gleichwertig. Sie haben gegenüber anderen Wirkprinzipien die gleiche Innovationshöhe, nur sind sie in ihrer Klasse eben etwas später zugelassen worden. Diese A-B-C-Klassifikation wird politisch meist als Qualitätsbeurteilung interpretiert, was sie jedoch nicht ist. Die Zuordnung zur Kategorie C sagt lediglich aus, dass eine ähnliche Substanz schon früher da war⁷⁰.

6.1.1 Regulierung von Arzneimitteln in Deutschland

Im Folgenden soll kurz der aktuelle regulatorische Rahmen für Arzneimittel in Deutschland und in anderen Ländern dargestellt werden.

Marktzulassung und Risikoüberwachung von Arzneimitteln

Für die Marktzulassung der Arzneimittel und die Risikoüberwachung (Pharmakovigilanz) nach der Zulassung sind neben dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (für Tierarzneimittel) und das Paul-Ehrlich-Institut (für Sera, Impfstoffe und Blutprodukte) zuständig. Maßgeblich für die Zulassung und Überwachung von Arzneimitteln in Deutschland ist das Arzneimittelgesetz (AMG). Seit dem Inkrafttreten des AMG 1978 müssen für Fertigarzneimittel, die neu auf den Markt kommen sollen, Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und pharmazeutischer Qualität durch das pharmazeutische Unternehmen nachgewiesen werden. Ein Nachweis oder eine Prüfung der Kosteneffektivität und damit eine Berücksichtigung des Konzeptes der „vierten Hürde“ oder einer Nutzenbewertung im Vergleich zu bereits existenten Therapien ist nicht vorgesehen¹⁴⁹.

Das Zulassungsrecht des AMG ist vorrangig sicherheitsorientiert. Schon der Nachweis einer geringfügigen Wirkung bei „einer beschränkten Zahl von Fällen“ (§ 25 AMG) im Vergleich zu Placebo genügt für die Zulassung und bezieht sich zudem konzeptionell und praktisch auf Behandlungen unter optimierten Studienbedingungen. Es spiegelt daher eher die Idealwirksamkeit (*Efficacy*) eines Arzneimittels wider und weniger dessen Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen (*Community Effectiveness*).

Es gibt für Arzneimittel auch die Möglichkeit einer zentralen, d.h. einer europaweiten Zulassung durch die EMEA. Die EMEA wurde 1995 im Zuge einer Neuregulierung der Zulassung von medizinischen Produkten auf EU-Ebene gegründet. Der zentrale Zulassungsweg ist zwingend für biotechnologisch hergestellte Medikamente vorgeschrieben und optional für innovative Medikamente. Hersteller können aber auch jedes beliebige andere Medikament über die EMEA zulassen.

(Die EU-Verordnung 726 / 2004 erweitert die verpflichtende Zulassung durch die EMEA auf neue Wirkstoffe für HIV / AIDS, Krebs, neurodegenerative Erkrankungen, Diabetes - ab 2008 auch Autoimmunerkrankungen / andere Immunschwächen und Viruserkrankungen – sowie Arzneimittel für seltene Erkrankungen. Die begleitenden EU-Richtlinien 2004 / 24, 2004 / 27 und 2004 / 28 müssen noch in deutsches Recht überführt werden).

Solcherart zugelassene Arzneimittel können in allen Mitgliedsstaaten der EU vermarktet werden. Eine derzeit geringe, aber zunehmende Bedeutung hat das nach der EU-Richtlinie 75 / 319 mögliche Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (*Mutual Recognition*). Es bedeutet, dass ein Hersteller, dessen Medikament beispielsweise in Frankreich zugelassen wurde, auch in Deutschland die Zulassung für dieses Mittel beantragen kann.

Mit der 12. Novelle des AMG, in Kraft getreten am 06.08.2004, sind pharmazeutische Unternehmen u.a. verpflichtet worden, alle Verdachtsfälle zu Nebenwirkungen von Arzneimitteln den zuständigen Behörden elektronisch zu übermitteln. Diese Daten sollen in Zukunft bei der EMEA in ein Datennetz für die Beurteilung von Arzneimitteln eingehen und umfassende Recherchemöglichkeiten zur Pharmakovigilanzfragen bieten.

Die Standards für den regulatorischen Datenaustausch zwischen Behörden und pharmazeutischem Unternehmer (z.B. Zulassung, Pharmakovigilanz, klinische Prüfung) sind zunehmend weltweit in Industrienationen harmonisiert worden, insbesondere durch die Arbeitsgruppen der International Conference on Harmonisation (ICH).

Erstattungsfähigkeit

Nach erfolgter Marktzulassung wechselt der Fokus der Regulation auf die Kontrolle der „Therapie- und Preisgerechtigkeit“, für die überwiegend die gemeinsame Selbstverwaltung verantwortlich ist¹⁴⁹. Die im AMG geregelte Zulassung ist nämlich prinzipiell gleichbedeutend mit der Verordnungsfähigkeit innerhalb der GKV, es sei denn, dass das Arzneimittel laut SGB V explizit ausgeschlossen ist. Ausgeschlossen sind:

- nach § 34(1) Sätze 1 - 5 nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel (*Over-The-Counter*- (OTC) Präparate) mit gewissen Ausnahmen nach Alter (Kinder bis zum zwölften, Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr) und Indikation (gemäß Richtlinien des G-BA);
- nach § 34(1) Satz 6 Arzneimittel gegen banale Erkältungskrankheiten, Reisekrankheit, Abführmittel, gewisse Kombinationspräparate) mit Ausnahme von Versicherten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr;
- nach § 34(1) Sätze 7 - 9 Arzneimittel, bei deren Anwendung eine Erhöhung der Lebensqualität im Vordergrund steht (sog. *Life-Style-Produkte*);
- nach § 34(2) Arzneimittel, die üblicherweise bei geringfügigen Gesundheitsstörungen verordnet werden (potentielle Negativliste des BMGS);
- nach § 34(3) unwirtschaftliche Arzneimittel (Negativliste des BMGS); und
- nach § 34(4) Arzneimittel mit geringem oder umstrittenen therapeutischen Nutzen (potentielle Negativliste des BMGS).

Die Verordnung von Arzneimitteln ist in den Arzneimittelrichtlinien des G-BA nach § 92 SGB V konkretisiert. Sie regeln verbindlich die Verordnungen innerhalb der GKV und geben allgemeine Hinweise über eine wirtschaftliche Verordnungsweise, wobei grundsätzlich der therapeutische Nutzen und die Kostengünstigkeit (Wirtschaftlichkeit) als Entscheidungskriterien dienen. Hierin werden Verordnungseinschränkungen bei zahlreichen Medikamentengruppen formuliert, eingeschränkte Empfehlungen für bestimmte Patientengruppen, Indikationen, Therapieverlauf oder Schweregrad der Erkrankung festgelegt. Sie definieren beispielsweise auch, bei welchen Indikationen OTC-Produkte weiterhin zu Lasten der GKV ordnungsfähig und welche Produkte als *Life-Style-Produkte* ausgeschlossen sind.

Preisbildung

Auf der Ebene des Herstellers gilt in Deutschland grundsätzlich die freie Preisfestsetzung. Die Preisbildung von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln, die in Apotheken abgegeben werden, ist durch die Arzneimittelpreisverordnung geregelt. Sie legt auf der Grundlage des Herstellerpreises bestimmte Zuschläge fest, mit denen die Leistungen des pharmazeutischen Großhandels und der Apotheke vergütet werden.

Festbetragsgruppenbildung und Ausnahmetatbestand für patentgeschützte Arzneimittel

Festbeträge sind in der GKV Höchstbeträge der Kostenübernahme für bestimmte Gruppen von Arzneimitteln durch die GKV. Wird ein Arzneimittel mit Festbetrag verordnet, dessen Preis über dem Festbetrag liegt, so muss der Versicherte diesen Differenzbetrag zusätzlich zu der ggf. anfallenden

Zuzahlung von fünf bis zehn Euro entrichten. Die Festbetragsregelung zielt auf die Initiierung von Preiswettbewerb im Rahmen eines Systems von Erstattungshöchstpreisen⁷⁴.

Der G-BA legt zunächst Arzneimittelgruppen fest, für die Festbeträge bestimmt werden können. Das sind Arzneimittel

- mit denselben Wirkstoffen (Gruppe 1),
- mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen (Gruppe 2)
- mit therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen (Gruppe 3).

Werden die vom G-BA gebildeten Gruppen nicht vom BMGS beanstandet, wird der jeweilige Festbetrag von den Spitzenverbänden der Krankenkassen festgelegt. Die Festbeträge werden einmal jährlich überprüft und evtl. angepasst.

Das Festbetragssystem wurde mit dem Gesundheitsreformgesetz 1989 eingeführt. Es erfasste bereits in seiner ersten Ausprägung auch patentgeschützte Arzneimittel. Mit der siebten SGB-V-Novelle wurde jedoch das Festbetragssystem ab 1996 deutlich eingeschränkt: Die patentgeschützten Arzneimittel wurden von der Gruppenbildung ausgenommen.

Mit dem GMG wurde diese Einschränkung wieder aufgehoben: patentgeschützte Arzneimittel unterliegen prinzipiell erneut der Gruppenbildung. So können Arzneimittel unter Patentschutz in bestehende Festbetragsgruppen eingeordnet werden bzw. solche neu gebildet werden. Sofern die Festbetragsgruppe nur patentgeschützte Wirkstoffe enthält, sind mindestens drei (unterschiedliche) patentgeschützte Arzneimittel notwendig.

Nicht von der novellierten Festbetragsregelung betroffen sind Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen, die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bedeuten (§ 35(1a) Satz 2).

Therapiehinweise

Gemäß § 92 Abs. 2 SGB V hat der G-BA in seinen Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 Hinweise zu Arznei- und Hilfsmitteln aufzunehmen, die dem Vertragsarzt einen Preisvergleich verschiedener Arzneimittel nach Indikationsgebiet und Wirkstoffgruppen ermöglichen. Nach § 73 Abs. 8 SGB V sind die Kosten der Arzneimittel je Tagesdosis nach den Angaben der ATC-Klassifikation anzugeben. Die Verwendung der ATC-Klassifikation mit definierter Tagesdosis (*Defined Daily Doses, DDD*) dient der Erleichterung von Vergleichen zwischen Arzneimitteln und gewährleistet für die Hersteller und Präparate einen einheitlichen Bezug für die Angabe von Tagestherapiekosten. Dabei dienen die Tagesdosenangaben als Hilfsgröße, die nicht notwendigerweise die empfohlene zugelassene oder die im individuellen Fall angewendete Dosierung eines Arzneimittels wiedergibt. Dies gilt entsprechend auch für die auf dieser Basis errechneten Tagestherapiekosten. Die auf diese Weise ermittelten Tagestherapiekosten sind eine grobe Hilfsgröße.

ATC-Klassifikation der WHO

In der ATC-Klassifikation der WHO werden Wirkstoffe entsprechend dem Organ oder Organsystem, auf das sie einwirken, und nach ihren chemischen, pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften in verschiedene Gruppen eingeteilt und ihnen ein siebenstelliger Code zugeteilt. Wirkstoffen wird zudem eine DDD zugeordnet. Die DDD ist die angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Wirkstoffs bei Erwachsenen.

Die ATC-Klassifikation ordnet Wirkstoffe fünf Ebenen zu. Sie besteht aus 14, nach Organ oder Organsystem geordneten Hauptgruppen (erste Ebene). Innerhalb jeder individuellen Gruppe werden therapeutische Untergruppen gebildet (zweite Ebene). Diese werden in pharmakologische Untergruppen (dritte Ebene) und weiter in chemische Untergruppen (vierte Ebene) eingeteilt. Die fünfte und unterste Ebene entspricht der chemischen Substanz und wird mit einem siebenstelligen Code beziffert.

Die ATC-Klassifikation wurde erstmals 1976 durch den Nordic Council on Medicines für Studien über den Arzneiverbrauch in Skandinavien eingesetzt und unter breiter Beteiligung wissenschaftlicher Fachkreise weiterentwickelt. Seit 1981 empfiehlt die WHO in internationalen Untersuchungen zum Arzneimittelverbrauch das ATC-System anzuwenden. Mit dem WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHO-Zentrum für die Erarbeitung der Methodik der Arzneimittelstatistik) in Oslo wurde 1982 eine zentrale Koordinationsstelle geschaffen, deren Hauptaufgabe die Weiterentwicklung, Überarbeitung und Pflege des internationalen ATC-Systems ist.

Gemäß § 73 Abs. 8 des SGB V gibt das DIMDI die deutsche Fassung der ATC-Klassifikation mit DDD der WHO heraus. Die gesetzliche Regelung sieht vor, dass die ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen bei Bedarf an die Besonderheiten der Versorgungssituation in Deutschland angepasst und vom DIMDI bei Bedarf aktualisiert wird^{55, 196}.

6.1.2 Arzneimittelregulierung in anderen Ländern

In der Mehrzahl der Industrieländer ist die Erstattungsfähigkeit und Preisbildung wesentlich stärker durch staatliche Eingriffe geprägt, als dies in Deutschland der Fall ist. Zur Regulierung werden in einer Vielzahl der Staaten Positivlisten eingesetzt, deren Zahl in den vergangenen Jahren stark zugenommen hat. Die Erstattungssätze für Arzneimittel betragen nur in einigen Ländern für alle Medikamente 100 %. Oftmals kommt wie in Deutschland ein Festbetragssystem – engl. *Reference Price* – (z.B. Belgien, Dänemark, Niederlande, Schweden, Spanien) oder ein prozentualer Erstattungssatz zum Tragen (z.B. in Frankreich, Belgien), der in verschiedene (Zuzahlungs-)Stufen gegliedert ist. Ansonsten sind pauschale Zuzahlungen häufig. In mehreren Ländern ist eine Preisvereinbarung mit der Sozialversicherung Bedingung für die Aufnahme in die Liste erstattungsfähiger Medikamente.

Preisregulierungsmechanismen auf der Herstellerebene meist in Form staatlicher Preisfestsetzung und / oder Verhandlungen sind an der Tagesordnung. So kommt in einigen Ländern ein staatlicher Preisfestsetzungsmechanismus zum Tragen (Australien, Belgien, Dänemark, Finnland, Griechenland, Italien, Kanada, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Portugal, Schweden, Schweiz und Spanien), in anderen Ländern eine Verhandlungslösung auf nationaler Ebene (Frankreich, Irland, Italien, Österreich und Neuseeland) oder eine staatliche Gewinnkontrolle der Unternehmen wie in Großbritannien.

Nicht erstattungsfähige Arzneimittel, die im Wesentlichen den rezeptfreien Markt abdecken, sind im Regelfall keiner Preisregulierung auf der Ebene des Herstellerpreises unterworfen (Ausnahmen: Österreich und Griechenland). In der europäischen Entwicklung gibt es einen Trend weg von den Formen der staatlichen Preisfestsetzung im erstattungsfähigen Markt hin zu Festbetragssystemen oder nationalen Verhandlungslösungen⁷⁴.

6.2 Forschungsfragen

Da in Deutschland das Ziel ist, auf Basis der neuen gesetzlicher Grundlagen eine differenzierte Bewertung von Arzneimitteln im Vergleich zu bereits vorhandenen Therapiemöglichkeiten vorzunehmen, ist zunächst eine ziel führende Verfahrensweise und Methodik zu definieren.

Im Rahmen des HTA-Berichts wurden Methoden in Deutschland etabliert, die geeignet sind, die Wirksamkeit und ökonomische Effizienz von diagnostischen und therapeutischen Verfahren zu untersuchen. Es wurden jedoch bisher keine Methoden entwickelt, die geeignet wären, spezifisch pharmazeutische Produkte in Deutschland zu bewerten. Eine interessenunabhängige Bewertung zur Wirksamkeit, zum Nutzen und zu den Kurz- und Langzeitfolgen von pharmazeutischen Produkten erfordert ein an den spezifischen Anforderungen angepasstes, geeignetes methodisches Instrumentarium. Gibt bzw. gäbe es ein solches, wäre eine bessere Möglichkeit gegeben, auch vergleichende Bewertungen vorzunehmen und damit zur interessenunabhängigen, objektivierbaren Entscheidungsunterstützung für pharmazeutische Produkte - auch für neue Medikamente - beizutragen.

Die allgemeine Fragestellung dieses Berichts im Auftrag der DAHTA@DIMDI lautet daher:

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

In anderen Industrieländern werden seit geraumer Zeit Evaluationsverfahren und -methoden für Arzneimittel angewandt. Diese bereiten politische Entscheidungen vor, beispielsweise zur Frage, welche Medikamente von den jeweiligen Gesundheitssystemen finanziert werden sollen und ob die Kostenübernahme uneingeschränkt (und zu welchem Preis), nur teilweise oder abhängig von bestimmten Indikationen oder Konditionen erfolgt. Im vorliegenden HTA-Bericht soll daher folgende, leicht modifizierte Frage beantwortet werden:

Wie werden in anderen Industrieländern Medikamente im Rahmen der Arzneimittelregulierung, d.h. bei der Marktzulassung, bei der Entscheidung zur Aufnahme in den Leistungskatalog, bei der Preisregulierung und der Festlegung von Zuzahlungen, verglichen?

Es stellt sich zunächst die Herausforderung, die Kriterien des Vergleichs und deren Gewichtung zu identifizieren. Definiert werden müssen sowohl die Indikation, die Zielpopulation und geeignete Ergebnisparameter, für die das Arzneimittel evaluiert werden soll als auch der passende Komparator. Zu klären ist, mit welchen Daten der Nachweis einer Überlegenheit eines Arzneimittels erfolgt und welche Anforderungen an die berücksichtigte bzw. von den Unternehmen einzureichende Evidenz gestellt werden. Wie kann mit dem Mangel an Daten und der Herausforderung einer Übertragung von Studienergebnissen auf versorgungsrelevante Alltagsbedingungen z.B. durch Modellierung umgegangen werden? Es ist zudem davon auszugehen, dass Studien mit einem direkten Vergleich eines Arzneimittels A mit dem bevorzugten Referenzarzneimittel B (*Head-To-Head*) seltener vorliegen als Studien mit anderen Komparatoren und vor allem als placebokontrollierte Studien (d.h. Arzneimittel A versus Placebo und Arzneimittel B versus Placebo). Sind daher Evaluationsmethoden, die mehrere placebokontrollierte Studien zusammenführen und somit einen indirekten Vergleich ermöglichen, zu erwägen?

Aus diesen Überlegungen ergeben sich folgende Forschungsfragen als Basis der Analyse zu Verfahren und Methoden in anderen Ländern:

- 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)?

6.3 Methodik

Aufgrund der methodischen Fragestellung dieses HTA-Berichts wich das Vorgehen von „klassischen“ HTA-Berichten zu therapeutischen oder diagnostischen Verfahren ab:

Im ersten Schritt wurden möglicherweise einzuschließende Institutionen aller EU- / OECD-Länder durch Internetrecherche ausfindig gemacht und Dokumente zur vergleichenden Arzneimittel-evaluation (Verordnungen, Guidelines etc.) identifiziert. Der Einstieg erfolgte mit Hilfe der Internetsuchmaschine Google und über Webseiten der Ministerien oder internationaler Organisationen (z.B. European Observatory on Health Systems and Policies¹⁸⁷, International Society for Pharmacoeconomics & Outcome Research⁹³).

Berücksichtigt wurden nationale öffentliche Institutionen, die sich mit Entscheidungen zur Arzneimittel-regulierung und den zugrunde liegenden Empfehlungen befassen, d.h. Einrichtungen zur Marktzulassung von Arzneimitteln (EMA, BfArM, US Food and Drug Administration (FDA)) oder solche, die für die Aufnahme oder den Ausschluss der vom Gesundheitssystem öffentlich finanzierten Medikamente sowie für Preisregulierung von Arzneimitteln zuständig sind.

Im zweiten Schritt wurde eine systematische Literaturrecherche der bis Februar 2005 publizierten Literatur mit Synonymen der Suchbegriffe „Arzneimittellevaluation“ („drug approval“, „drug evaluation“) in Kombination mit Ländernamen sowie mit den Namen der bereits identifizierten Institutionen in folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, AMED, BIOSIS Previews, MEDIKAT, SERLINE, Cochrane Library - Central, gms, SOMED, CAB Abstracts, ISTPB + ISTP / ISSHP, Derwent Biotechnology Resource, Elsevier BIOBASE, ETHMED, GLOBAL Health, Deutsches Ärzteblatt, MEDLINE Alert, EMBASE Alert, SciSearch, ÄZQ-Leitlinien, CCMEd, Social SciSearch, Karger-, Kluwer-, Springer-, Springer PrePrint-, Thieme-Verlagsdatenbank. Es wurden keine Beschränkungen bei Zeitraum, Sprache, Publikationstyp etc. vorgenommen. Nach Entfernung von Duplikaten wurden die Dokumente in zwei Stufen nach ihrer Relevanz anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe unten) beurteilt. Zunächst wurden von 1.619 Artikeln anhand Titel und Zusammen- und Kurzfassungen sowie Schlagwörtern 150 als relevant identifiziert, wovon neun nicht lieferbar waren.

Wenig wahrscheinlich, jedoch nicht auszuschließen ist, dass durch die Art der Selektion und durch fehlende Lieferbarkeit von Artikeln relevante Evidenzlücken entstanden. Im zweiten Schritt gingen von den verbleibenden 141 Dokumenten nach einer Sichtung des Volltexts 85 in die Analyse ein.

Die Ergebnisse der systematischen, manuellen sowie elektronischen Recherche wurden in den Reference Manager (Version 11) übertragen. Die Suche wurde von Handsuche in Literaturlisten und in Zweifelsfällen durch persönliche Kommunikation mit Institutionen ergänzt.

Zusammenfassend wurden jene zwölf Institutionen in elf Ländern (siehe „Verfahren der Arzneimittelevaluation in anderen Ländern“, Seite 29) eingeschlossen, bei denen es sich erstens um staatliche und nationale, d.h. überregionale Behörden der Arzneimittelregulation handelte. Voraussetzung war zweitens, dass die Einrichtungen regelhaft eine *vergleichende* Bewertung von Arzneimitteln vornahm (reine Marktzulassungsbehörden waren damit z.B. ausgeschlossen). Drittens sollten Dokumente publiziert bzw. zugänglich sein, die das aktuelle Verfahren und die Methoden ausdrücklich beschrieben. Aus genannten Gründen wurden Institutionen z.B. in USA, Spanien oder Italien nicht berücksichtigt.

Das folgende Unterkapitel fasst Ein- und Ausschlusskriterien nochmals zusammen.

6.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Identifikation relevanter Institutionen

Einschlusskriterien

Institutionen der Arzneimittelregulierung bei

- Marktzulassung
- Gesetzlicher Kostenübernahme / Erstattungsfähigkeit (Leistungskatalog)
- Preisbildung

Ausschlusskriterien

- Institutionen oder Akteure jenseits des öffentlich-gesetzlich und nationalen Bereichs (Begründung: Begrenzung auf Dokumente zur zentralen staatlichen Arzneimittelregulierung)
- nationale Marktzulassungsbehörden außer FDA und BfArM (Begründung: Begrenzung auf die für Deutschland relevantesten Behörden)

Identifikation relevanter Dokumente zu Bewertungskriterien und -methoden von Arzneimitteln

Einschlusskriterien

Dokumente zu *vergleichenden* Bewertungsverfahren und / oder -methoden von Arzneimitteln:

- Publierte Artikel
- Gesetzliche oder behördliche Dokumente, publiziert und unpubliziert: Guidelines, Verfahrensordnungen, Gesetze, Verordnungen, Verlautbarungen, Richtlinien, Leitlinien, Bekanntmachungen, Regelungen, Empfehlungen, Vorschriften, Leitfäden, Anleitungen, Anweisungen etc.

Ausschlusskriterien

- Keine oder keine explizite Beschreibung von *vergleichenden* Bewertungsverfahren oder -methodik für Arzneimittel im Vergleich mit einer Alternative
- Sprache Deutsch, Englisch, Französisch, Spanisch, Portugiesisch, Niederländisch, Schwedisch (Begründung: entsprechend Sprachfertigkeiten der Autoren, jedoch kein obligates *Knock-Out* (Ausschluss)-Kriterium)
- Mangelnde Aktualität (z.B. überholte oder nicht mehr praktizierte Methoden)
- Mangelnde Zugänglichkeit der Dokumente über Internet oder Bibliotheken

6.3.2 Analyse und Synthesemethode

Sämtliche Dokumente wurden qualitativ ausgewertet. Es wurde das folgende Raster zur Analyse der Dokumente entwickelt (Tabelle 1). Ergebnisse wurden in narrativer Form zusammengefasst und in Evidenztabellen präsentiert.

Die folgende Darstellung der Ergebnisse mit Diskussion erfolgt in drei thematischen Teilen: Kapitel „Verfahren der Arzneimittelevaluation in anderen Ländern“ befasst sich mit der Beschreibung der Verfahren der Arzneimittelevaluation in anderen Ländern, Kapitel „Aspekte der vergleichenden

Bewertung von Arzneimitteln in anderen Ländern“ mit Aspekten der vergleichenden Bewertung von Arzneimitteln und Kapitel „Methoden der Arzneimittel-evaluation in anderen Ländern“ schließlich mit der Analyse der eigentlichen Methodik der Arzneimittel-evaluation. Die Kapitel enden jeweils mit einer zusammenfassenden Evidenztabelle.

Tabelle 1: Analyseraster zur vergleichenden Arzneimittel-evaluation in anderen Ländern.

	Land 1	Land 2	...	Ergebnisse s. Evidenztabelle
Allgemeine Informationen				4 und 5
Institution / Gremium				
Funktion				
Evaluation durch wen				
Entscheidungsebene				
Anwendungsbereich				
Einschränkungen				
Reevaluation				
Vergleichende Aspekte				6 und 7
Wirksamkeit				
Nebenwirkungen				
Patientennutzen				
Pharmakologische und sonstige Eigenschaften				
Kosteneffektivität				
Sonstige Aspekte				8 und 9
Berücksichtigte Evidenz				24 und 25
Unterlagen des Unternehmens				
Systematische Literaturrecherche / - analyse / -synthese durch Institution				
Berücksichtigung unpublizierter Daten				
Komparatoren und zu prüfende Indikation(en)				26 und 27
Komparator				
Arzneimittel (pharmakologischer Komparator)				
Nicht-medikamentöse Alternative (klinischer Komparator)				
Zu prüfende Indikation(en)				
Bevorzugte Studientypen / Evidenzklassifikationen				28 und 29
Bevorzugter klinischer Studientyp				
Bevorzugter gesundheitsöko- nomischer Analysetyp				
Vorgeschlagene Evidenz- klassifikationen				
Empfehlungen / Anforderungen zur Methodik im Detail				30 und 31
Subgruppenanalysen				
Zeithorizont				
Präferierte Outcomeparameter				
Bevorzugung von Ergebnissen unter Alltagsbedingungen (Community Effectiveness)				
Systematische Übersichten und Metaanalysen				
Bevorzugte Instrumente zur Bestimmung der Lebensqualität / des Nutzwerts				
Analyseperspektive in gesund- heitsökonomischen Studien				
Berücksichtigte Kosten				
Inkrementalanalyse gefordert				
Jährliche Diskontierungsrate				
Modellierungen				
Indirekter Vergleich vorgeschlagen				
Sensitivitätsanalysen				

Quelle: eigene Darstellung

6.4 Ergebnisse und Diskussion

6.4.1 Kritische Würdigung der Evidenzgrundlage dieses Berichts

Die vorliegende Studie entsprach einer deskriptiven Analyse der Arzneimittelbewertung, die bei nationalen, öffentlichen Institutionen in elf Ländern zur Anwendung kommt. Sie basierte auf der Identifikation von Dokumenten zu Verfahren und Methoden im Internet und wurde von einer systematischen Literaturrecherche und von Handsuche in Literaturlisten ergänzt (siehe Kapitel „Methodik“).

Die Recherche erwies sich als sehr ergiebig. Die analysierten Dokumente entstammten notwendigerweise einem inhomogenen Spektrum an derzeit öffentlich zugänglichen Informationen und an Publikationsformen, die von rahmengebenden Gesetzestexten über Veröffentlichungen in der Literatur bis hin zu detaillierten, an Unternehmen oder Evaluatoren gerichtete Vorgehensweisen reichten. Die Quantität der identifizierten Literatur und der Detailgrad in der Beschreibung variierten abhängig von Land und Institution stark. Festzuhalten ist, dass Vorgehen und Methodik der gesundheitsökonomischen Evaluation häufiger und ausführlicher in den Dokumenten beschrieben wurde als der Bereich der klinischen Evaluation oder der Bewertung anderer Aspekte.

Durch E-Mail-Kontakte mit den identifizierten Institutionen versuchten wir ausschließen, dass wesentliche Informationen nicht in die Analyse aufgenommen wurden. Trotz dieser Nachrecherche konnten einige Fragen nicht abschließend beantwortet werden (z.B. Zeitpunkte der Reevaluation in den Niederlanden, Umfang der Literatursuche durch Institutionen in der Schweiz und Frankreich). Die Ausführungen verdeutlichen für die Zukunft, dass die vorliegenden Ergebnisse durch empirische Primärforschung z.B. durch systematische Konsultationen und Befragung Arzneimittel evaluierender Institutionen ergänzt werden sollten.

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass die Aussagen dieses Berichts auf einer breiten, aber - aufgrund der oben genannten Einschränkungen - nicht allumfassenden Evidenz basieren. Zudem sind die Vorgehensweisen der Arzneimittelbewertung in den Ländern durch das jeweilige Gesundheitssystem sowie die Zielsetzung und Art der Regulierung des Arzneimittelmarktes bestimmt. Aus diesen Gründen nahm der HTA-Bericht von einer vergleichenden oder synthetisierenden Vorgehensweise und von Empfehlungen i.S. von *Best Practice* Abstand. Er zielte stattdessen auf eine Bestandsaufnahme, d.h. eine narrative und tabellarische Zusammenfassung zu Verfahren und Methoden der Arzneimittelbewertung in den einzelnen Ländern.

6.4.2 Verfahren der Arzneimittelbewertung in anderen Ländern

Bei der Marktzulassung nimmt weder das deutsche BfArM noch die EMA noch die FDA in den USA eine ausdrückliche und systematische Bewertung von Arzneimitteln im Vergleich zu therapeutischen Alternativen vor. Lediglich Sicherheit, Wirksamkeit und pharmazeutischer Qualität des jeweiligen Produkts sind Kriterien für die Erteilung der Marktlicenz.

Dagegen hat sich die Beurteilung von neuen Arzneimitteln nach der Marktzulassung im Vergleich zu bestehenden medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieformen bei der Entscheidung zu Kostenübernahme oder Preisregulierung von Medikamenten in vielen Ländern etabliert.

Für die vorliegende Studie wurden zwölf Arzneimittel evaluierende, nationale Institutionen in elf von 35 EU- / OECD-Ländern eingeschlossen (Tabelle 2).

Im Folgenden werden die nationalen öffentlichen Institutionen und deren Bewertungsverfahren von Arzneimitteln im Einzelnen vorgestellt.

Tabelle 2: Länder mit den jeweiligen Arzneimittel evaluierenden Institutionen und deren beratenden Fachgremien.

Österreich (AT)	Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger / Heilmittelvaluierungskommission (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

Quelle: eigene Darstellung.

6.4.2.1 Österreich

Erstattungskodex

In Österreich sind zugelassene Arzneimittel und Stoffe für magistrale Zubereitungen (Wirkstoffe in reiner Form für Salben, Lösungen usw., die in Apotheken hergestellt werden) im niedergelassenen Bereich nur dann Leistung der Sozialversicherung, wenn sie im Erstattungskodex angeführt sind (Positivliste). Der Erstattungskodex wurde mit dem zweiten Sozialversicherungs-Änderungsgesetz 2003 eingeführt und löst das bisherige Heilmittelverzeichnis und die Heilmittelsonderliste ab. In dem ab 01.01.05 gültigen Verzeichnis der österreichischen Sozialversicherung werden jene Arzneimittel aufgenommen die „nach den Erfahrungen im In- und Ausland und nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft eine therapeutische Wirkung und einen Nutzen für Patienten und Patientinnen i.S. der Ziele der Krankenbehandlung annehmen lassen“¹⁶².

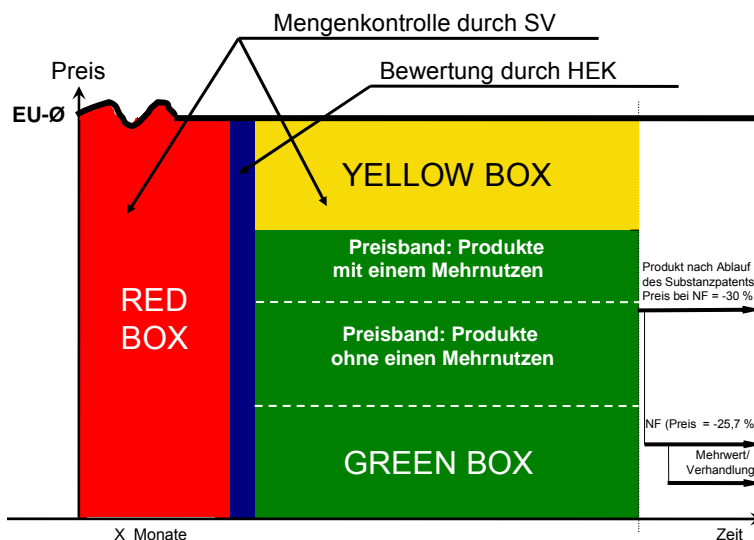
Die Entscheidung über die Erstattungsfähigkeit von neuen Produkten erfolgt anhand eines Farbkodex: Die Arzneimittel werden zunächst für den Zeitraum der Evaluation in den Roten Bereich, die „Red Box“, aufgenommen, sofern sie nicht in eine Kategorie der „Liste nicht erstattungsfähiger Arzneimittelkategorien“ fallen, d.h. im Allgemeinen nicht zur Krankenbehandlung im niedergelassenen Bereich geeignet sind. Je nach Ergebnis des Bewertungsverfahrens werden sie dann zwei weiteren Bereichen (gelber oder grüner Bereich) zugeordnet^{162, 163} (Abbildung 1, Abbildung 2 und Abbildung 3):

Der gelbe Bereich (Yellow Box) beinhaltet jene Arzneimittelprodukte, die einen wesentlichen zusätzlichen therapeutischen Nutzen für Patienten aufweisen und die aus medizinischen oder gesundheitsökonomischen Gründen nicht in den grünen Bereich aufgenommen werden. Arzneimittelprodukte des roten und gelben Bereichs unterliegen einer ärztlichen Bewilligung des chef- und kontrollärztlichen Dienstes der Sozialversicherungsträger (von der Sozialversicherung autorisierte Ärzte) nach Maßgabe der Richtlinie über die ökonomische Verschreibweise von Arznei- und Heilmitteln.

Bezieht sich die Aufnahme von Arzneimittelprodukte auf bestimmte Verwendungen (z.B. Gruppen von Krankheiten, ärztliche Fachgruppen, Altersstufen von Patienten, Mengenbegrenzung oder Darreichungsform), kann die ärztliche Bewilligung durch eine nachfolgende Einhaltungskontrolle ersetzt werden.

Im grünen Bereich (Green Box) schließlich sind jene Arzneimittelprodukte gelistet, die frei verschreibbar sind.

Für Arzneimittel des roten und gelben Bereichs darf einem Sozialversicherungsträger höchstens ein von der so genannten Preiskommission ermittelter EU-Durchschnittspreis verrechnet werden, für dessen Berechnung das Bundesministerium für Gesundheit und Frauen am 15.07.2004 im Internet eine detaillierte Regelung veröffentlichte⁶³.



Quelle: Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherung.

SV = Sozialversicherung. HEK = Heilmittellevaluierungskommission. NF = Nachfolgeprodukt.

Abbildung 1: Erstattungskodex in Österreich.

Heilmittellevaluierungskommission (HEK)

Das Verfahren zur Herausgabe des Erstattungskodex hat der Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherung per Verordnung (Verfahrensordnung zur Herausgabe des Erstattungskodex ((VO-EKO)) am 17.06.2004 geregelt. Als beratendes Gremium ist laut Gesetzesauftrag die HEK eingerichtet worden⁸³. Sie ersetzt den bisherigen Fachbeirat für Arzneimittelwesen des Sozialversicherungsverbands. Der HEK gehören zehn Vertreter der Sozialversicherung, drei unabhängige Vertreter der Wissenschaft aus verschiedenen akademischen Fachrichtungen (Pharmakologie, Medizin), je zwei Vertreter der Wirtschaftskammer Österreichs, der Bundesarbeitskammer und der Österreichischen Ärztekammer sowie ein Vertreter der Österreichischen Apothekerkammer an¹⁶².

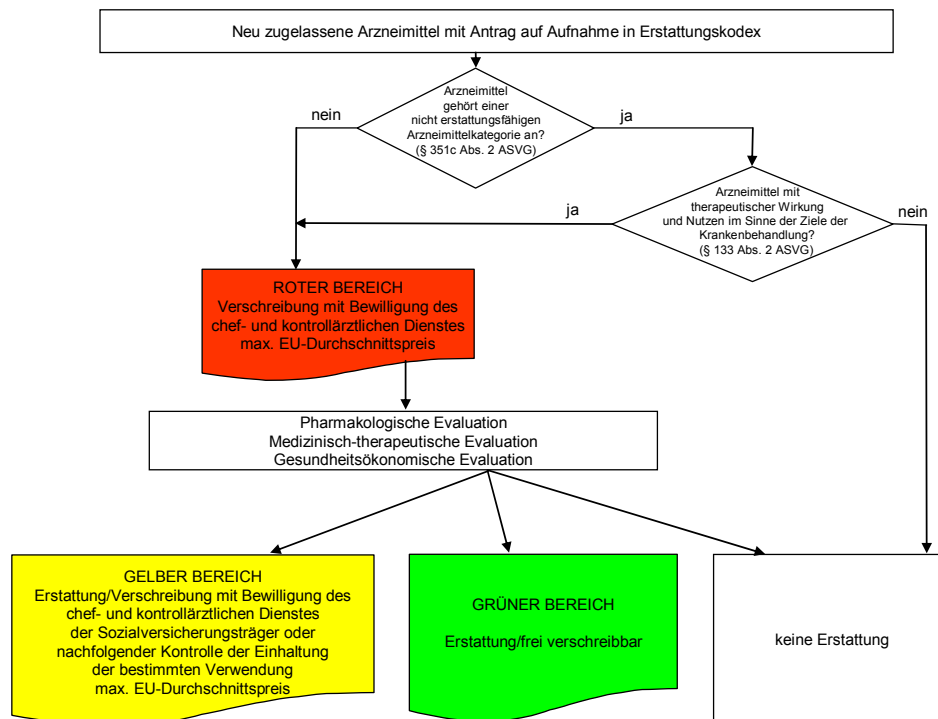
Bewertungsverfahren von neu zugelassenen Arzneimitteln durch die HEK

Zur Aufnahme von neu zugelassenen Arzneimitteln in den Erstattungskodex (Positivliste) ist eine Bewertung durch die HEK obligat. Das Verfahren kann entweder auf Initiative des pharmazeutischen Unternehmens erfolgen, das in einem Antrag begründen muss, für welchen Bereich des Erstattungskodex (gelb oder grün) sich das Arzneimittel qualifiziert und den erwünschten Preis des Arzneimittels angeben. Alternativ kann eine Evaluation durch den Hauptverband der Sozialversicherungsträger eingeleitet werden.

Kriterien

Ziel der Evaluation ist die Beurteilung des Arzneimittels nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft aus pharmakologischer, medizinisch-therapeutischer und gesundheitsökonomischer Sicht und die Einordnung in einen frei verschreibbaren Bereich des Erstattungskodex (grüner Bereich), in einen Bereich, der einer Genehmigungspflicht der Sozialversicherung (gelber Bereich) unterliegt oder den

Ausschluss aus der öffentlichen Finanzierung (Abbildung 2 und Abbildung 3). Dabei hat das antragstellende Unternehmen einen wissenschaftlich, d.h. mit Studien untermauerten Vergleich des beantragten Arzneimittelprodukts mit den verfügbaren therapeutischen Alternativen vorzulegen (siehe Kapitel „Auswahl von Komparatoren und Festlegung der zu prüfenden Indikationen“).



Quelle: eigene Darstellung.

ASVG = Allgemeines Sozialversicherungsgesetz.

Abbildung 2: Bewertungsverfahren neu zugelassener Arzneimittel in Österreich.

Das Bewertungsverfahren erfolgt aufeinander aufbauend in drei Stufen (Abbildung 3). Beim Vergleich des Arzneimittelprodukts wird von seiner häufigsten Indikation, der medizinisch zweckmäßigsten Dosierung und der hauptsächlich betroffenen Gruppe von Patienten ausgegangen⁸³.

Pharmakologische Bewertung

Ziel der pharmakologischen Bewertung ist a) die Festlegung des Innovationsgrads des zu bewertenden Arzneimittels und b) die Auswahl des Komparators.

Das neue Arzneimittelprodukt wird einer der folgenden acht Innovationsgrade zugeordnet (§ 23 VO-EKO Abs. 2):

1. Gleicher Wirkstoff, gleiche Wirkstoffstärke und gleiche oder praktisch gleiche Darreichungsform wie bereits ein oder mehrere im Erstattungskodex angeführte Arzneimittelprodukte (wirkstoffgleiches Nachfolgeprodukt / Generikum);
2. Gleicher Wirkstoff, gleiche oder praktisch gleiche Darreichungsform, jedoch neue Wirkstoffstärke;
3. Neue Kombination von Wirkstoffen, die bereits im Erstattungskodex angeführt sind;
4. Neue Darreichungsform eines im Erstattungskodex angeführten Wirkstoffs oder einer im Erstattungskodex angeführten Wirkstoffkombination;
5. Neuer Wirkstoff einer im Erstattungskodex angeführten Wirkstoffgruppe mit einheitlich definiertem Wirkprinzip;
6. Neuer Wirkstoff mit einem neuen Wirkprinzip zur Behandlung einer Erkrankung, zu deren Behandlung bereits Arzneimittelprodukte im Erstattungskodex angeführt sind;

7. Erstmalige medikamentöse Behandlung einer Erkrankung ist möglich, die bisher nichtmedikamentös behandelt wurde;
8. Erstmalige Behandlung einer Erkrankung ist möglich.

In der Verfahrensordnung der HEK ist jedoch nicht ausdrücklich definiert, wie der Innovationsgrad in die sich daran anschließende Bewertung des medizinisch-therapeutischen Nutzens einfließt (mit der Ausnahme wirkstoffgleicher Nachfolgeprodukte / Generika, die als Arzneimittelprodukte ohne einen zusätzlichen therapeutischen Nutzens klassiert werden)⁸³.

Medizinisch-therapeutische Bewertung

Ziel der medizinisch-therapeutischen Bewertung ist die Festlegung und Quantifizierung a) der Patientengruppen, für die eine Behandlung in Frage kommen, b) des Nutzens des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich und c) der Validität der vorgelegten Evidenz.

Die Klassifikation des Nutzens erfolgt in sechs Fallgruppen (§ 24 VO-EKO Abs. 2). Danach hat das beantragte Arzneimittelprodukt

1. keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen für Patienten im Vergleich zu den im Rahmen der pharmakologischen Evaluation festgelegten Arzneimittelprodukte, weil es sich um ein wirkstoffgleiches Nachfolgeprodukt handelt;
2. den gleichen oder ähnlichen therapeutischen Nutzen für Patienten und ist damit weitere Therapieoption;
3. einen zusätzlichen therapeutischen Nutzen im Vergleich zu therapeutischen Alternativen für eine Untergruppe von Patienten, die für die Behandlung mit dem beantragten Mittel in Frage kommen;
4. einen zusätzlichen therapeutischen Nutzen für die Mehrzahl der Patienten;
5. einen wesentlichen zusätzlichen therapeutischen Nutzen für eine Untergruppe von Patienten;
6. einen wesentlichen zusätzlichen therapeutischen Nutzen für die Mehrzahl der Patienten.

Gesundheitsökonomische Bewertung

Ziel der gesundheitsökonomischen Bewertung ist die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit des zu bewertenden Arzneimittels. Lediglich bei Arzneimitteln, denen in der vorausgehenden medizinisch-therapeutischen Evaluation ein wesentlicher zusätzlicher therapeutischer Nutzen bemessen wurde (Fallgruppe 5 und 6 der Nutzenklassifikation), erfolgt dies anhand der Analyse vergleichender pharmakökonomischer Studien, die vom Hersteller einzureichen sind. Der Hauptverband kann bei Offensichtlichkeit auf die Vorlage der pharmakökonomischen Studie durch das antragstellende Unternehmen vorläufig verzichten.

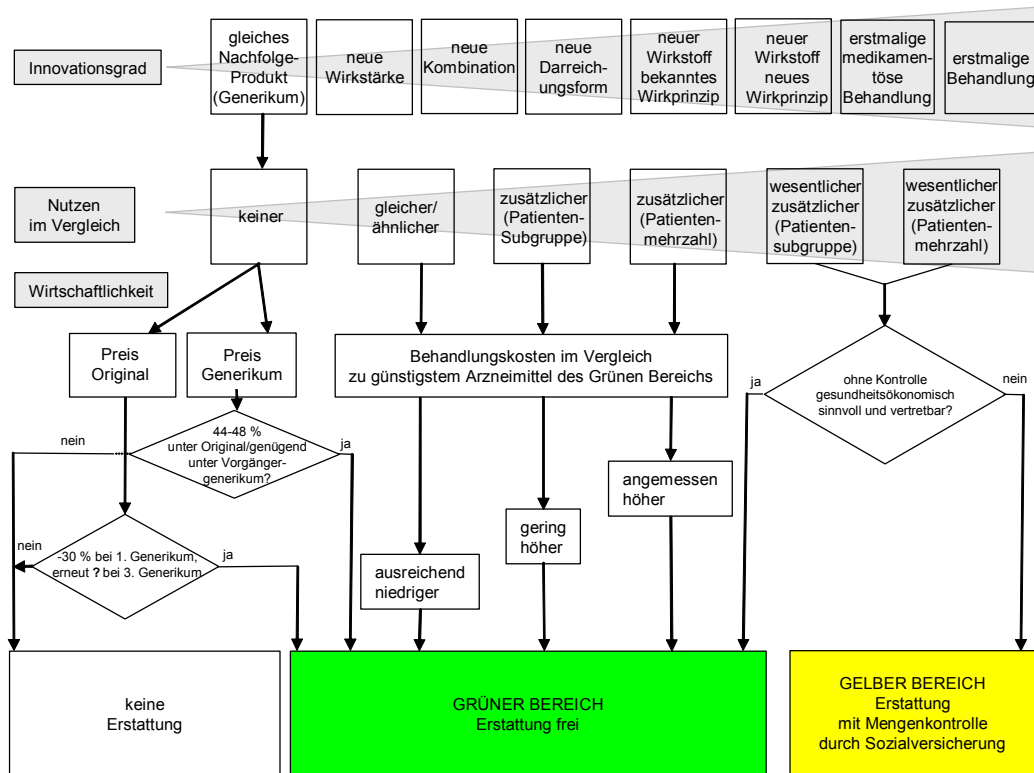
Ansonsten (Fallgruppe 1 bis 4) werden die Arzneimittel einem reinen Preisvergleich unterzogen (Abbildung 3).

Empfehlungen der HEK und gesundheitspolitische Entscheidung

Die HEK hat die Funktion der Bewertung von Arzneimitteln und gibt an den Hauptverband Empfehlungen ab

1. ob und für welche Gruppen von Patienten ein wesentlicher zusätzlicher therapeutischer Nutzen eines Arzneimittelprodukts vorliegt und wie dieser ökonomisch bewertet werden kann, damit es in den gelben Bereich aufgenommen werden oder dort verbleiben kann,
2. ob und welcher therapeutische Mehrwert (Zusatznutzen für Patienten) vorliegt und wie dieser ökonomisch bewertet werden kann, damit das Arzneimittelprodukt in den Grünen Bereich aufgenommen werden oder dort verbleiben kann,
3. ob i.S. einer sicheren und wirtschaftlichen Versorgung der Patienten ein Vergabeverfahren für Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen eingeleitet werden soll, um günstigere Bedingungen für die Heilmittelerstattung zu erreichen (z.B. wenn das Preisband zu breit oder keine Nachfolge durch ein Generikum möglich ist) und
4. bei welchen medizinischen Bedürfnissen und epidemiologischen Notwendigkeiten die ärztliche Bewilligung des chef- und kontrollärztlichen Diensts der Sozialversicherungsträger angewendet werden sollte.

Die eigentliche gesundheitspolitische Entscheidung zur Aufnahme des Arzneimittels in den Erstattungskodex und deren Bedingungen trifft der Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger⁸².



Quelle: eigene Darstellung.

Abbildung 3: Arzneimittelbewertungsverfahren der Heilmittlevaluierungskommission in Österreich.

6.4.2.2 Australien

Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)

Durch die Marktzulassungsbehörde Therapeutic Goods Administration zugelassene Arzneimittel werden vom staatlich-föderalen Arzneimittelprogramm des Commonwealth of Australia (PBS) nur finanziert, wenn sie in einem Register (Pharmaceutical Benefits Schedule) entsprechend einer Positivliste geführt sind¹¹³. Das PBS ist ein umfassendes, öffentlich finanziertes Versicherungsprogramm für verschreibungspflichtige Medikamente außerhalb des stationären Bereichs.

Ein unabhängiges, öffentliches Beratungskomitee, das PBAC, muss die Aufnahme des Arzneimittels in das öffentliche Arzneimittelprogramm empfehlen. Der Gesundheitsminister entscheidet, ob er dieser Empfehlung folgt. Eine weitere Behörde, die staatliche Pharmaceutical Benefits Pricing Authority, befürwortet anschließend der australischen Regierung auf Grundlage der Empfehlung des PBAC einen erstattungsfähigen Preis und das Gesundheitsministerium verhandelt diesen mit dem Hersteller. In Australien ist damit die Beratung durch das PBAC die wichtigste Grundlage bei der Kostenübernahme und Preisregulierung von neu zugelassenen Medikamenten^{89, 182, 124, 32, 85, 80}.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)

Das PBAC besteht aus zehn ministeriell ernannten Mitgliedern; Ärzte, Pharmakologen, Apotheker und ein Vertreter der Verbraucher. Es selbst wird von seinem Subkomitee (Economic Sub-Committee, ESC) für ökonomische Fragen beraten, das sich derzeit aus elf Mitgliedern - Gesundheitsökonomern, Biostatistikern und klinischen Epidemiologen - zusammensetzt. Das PBAC begutachtet u.a. die Evidenz zu klinischer und zur Kosteneffektivität, bevor es eine Empfehlung zur Listung des Medikaments an den Gesundheitsminister gibt.

Bewertungsverfahren von neu zugelassenen Arzneimitteln durch das PBAC

Kriterien

Hersteller müssen beim PBAC einen Antrag auf Aufnahme ihres Produkts in die Positivliste stellen. Aber auch andere Interessenten wie z.B. Patientenverbände können das Bewertungsverfahren einleiten. Die Anträge entsprechen Berichten, die die wichtigsten Studien zur Wirksamkeit des entsprechenden Medikaments sowie eine ökonomischen Analyse zur Einschätzung des wahrscheinlichen Nutzens bei seiner Einführung und der damit verbundenen Kosten zusammenführen. Im Vergleich zu anderen bereits gelisteten Arzneimitteln gleicher oder ähnlicher Indikation beurteilt das PBAC das neue Arzneimittel anhand der folgenden zwei Kriterien

- Klinische Effektivität (Wirksamkeit / Toxizität) und
- Kosteneffektivität.

Das australische Ministerium für Gesundheit und Alter unterhält eine Datenbank aller Anträge, die seit 1994 durch das PBAC evaluiert wurden⁴⁵.

In den *Guidelines for the Pharmaceutical Industry on Preparation of Submissions* erläutert das PBAC detailliert die Anforderungen an die von den Herstellern einzureichenden Unterlagen)^{42, 69, 78, 84, 57, 100}. Erstmals 1992 publiziert und mittlerweile mehrfach überarbeitet sind die australischen Leitlinien weltweit die ersten pharmakoökonomischen, die umfassendsten und daher am häufigsten zitierten Guidelines für Anträge auf Aufnahme eines Arzneimittels in den Leistungskatalog^{109, 108, 110, 167, 86}.

Klinische Effektivität




Basierend auf den Ergebnissen der klinischen Studien wird das zu bewertende Arzneimittel zunächst einer der folgenden Kategorien zugeordnet (Abbildung 4):

- a) Das Arzneimittel bietet bedeutende klinische Vorteile (Superiorität) gegenüber dem Hauptkomparator, indem es
 - deutlich wirksamer (*effective*) ist mit gleicher oder geringerer Toxizität
 - bei gleicher Wirksamkeit (*effectiveness*) eine geringere Toxizität aufweist
 - deutlich wirksamer (*effective*) ist mit jedoch höherer Toxizität
- b) Das zu bewertende Arzneimittel ist bei Wirksamkeit und Toxizität nicht schlechter als der Hauptkomparator.
- c) Das Arzneimittel ist weniger wirksam (*effective*) als der Hauptkomparator, aber hat eine geringere Toxizität. Hier ist der klinische Vorteil allerdings weniger klar. Besonders sorgfältig sollte daher mit der Berücksichtigung von unerwünschten Wirkungen in der Evaluation umgegangen werden.

Kosteneffektivität

Aus der klinischen Kategorisierung ergibt sich die am besten geeignete Form der ökonomischen Evaluation (Abbildung 4):

Australien (PBAC)
Nutzen versus Schaden versus Kosten
 des Arzneimittels im Vergleich zum Komparator

		Wirksamkeit (<i>effectiveness</i>)		
		mehr	gleich	weniger
T o x i z i t ä t	weniger			?
	gleich		Kosten minimierungs analyse	
	mehr			

Quelle: eigene Darstellung.

PBAC = Pharmaceutical Benefits Advisory Board.

Abbildung 4: Abwägung von Nutzen, Schaden und Kosten in Australien.

Bei einer klinischen Überlegenheit des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zu seinem Hauptkomparator (siehe a) ist es erforderlich, den zusätzlichen Nutzen zu quantifizieren und gegen eine mögliche Kostensteigerung abzuwägen. Kosteneffektivitätsanalysen oder Kostennutzwertanalysen werden vom PBAC in dieser Situation als geeignete Studienformen akzeptiert.

Wenn das zu bewertende Arzneimittel als therapeutisch äquivalent zu vorhandenen Medikamenten betrachtet wird (siehe b), ist die Kostenminimierungsanalyse die am besten geeignete Form. In dieser Situation ist ein höherer Preis des beantragten Medikaments kaum gerechtfertigt. Zum Vergleich erforderlich ist die Definition von äquieffektiven Dosen. Deren Festlegung sollte laut dem PBAC möglichst in *Head-To-Head-RCT* nachgewiesen werden^{42, 75}.

Empfehlung des PBAC

Das PBAC empfiehlt ein Arzneimittel in die Liste öffentlich erstattungsfähiger Arzneimittel aufzunehmen, wenn es

- für Prävention oder Behandlung von bedeutenden medizinischen Zuständen angewendet werden kann, die bisher nicht durch gelistete Arzneimittel behandelbar war und es eine akzeptable Kosteneffektivität hat,
- wirksamer, weniger toxisch (oder beides) als ein bereits gelistetes Arzneimittel der gleichen Indikation ist und eine akzeptable Kosteneffektivität hat oder
- mindestens so wirksam und sicher wie ein bereits gelistetes Arzneimittel der gleichen Indikation ist und eine ähnlicher oder besserer Kosteneffektivität hat.

Gesundheitspolitische Entscheidung

Das PBAC spricht Empfehlungen aus, welche Medikamente bei welcher Indikation die Anforderungen erfüllen, um als Leistung in das PBS aufgenommen zu werden. Ohne Empfehlung des PBAC kann die Regierung kein Arzneimittel auf die Liste setzen, sie muss aber diesen Empfehlungen auch nicht folgen. In den Entscheidungsprozess gehen eine Reihe andere Faktoren ein, wie z.B.

- der klinische Bedarf (*Need*)
- die Verfügbarkeit von therapeutischen Alternativen, z.B. anderen Medikamenten,
- Gleichheit (*Equity*) des Zugangs,
- die *Rule Of Rescue* (Wunsch der meisten Gesellschaften, große Geldsummen für Individuen auszugeben, die in großer Gefahr sind. Bezogen auf Arzneimittel bedeutet dies, kostenineffektive Intervention für Patienten mit schwersten Erkrankungen zu akzeptieren, die keine andere Behandlungsoption haben.),
- Gesamtkosten für das Gesundheitssystem und
- Investitionen der Hersteller in die Primärforschung.

Auf Basis der Bewertung der Evidenz durch das PBAC werden neu zugelassene Arzneimittel drei Kategorien zugeordnet, die die Art der Erstattungsfähigkeit bestimmen:

Dies ist im Rahmen des öffentlichen, föderalen Arzneimittelprogramms eine

- uneingeschränkte Leistung: Diese Arzneimittel haben keine Auflagen ihrer therapeutischen Anwendung
- eingeschränkte Leistung: Die Leistung im PBS detailliert die spezifische therapeutische Anwendung für die diese Medikamente verschrieben werden können
- Leistung mit behördlicher Genehmigung: Wie bei eingeschränkter Leistung ist die spezielle Anwendung aufgeführt, bei der das Medikament verschrieben werden kann. Zusätzlich muss der Verschreibende für Produkte dieser Kategorie zuvor eine Bewilligung durch die Sozialversicherungskommission der Regierung erhalten^{89, 182, 8}

6.4.2.3 Kanada

In Kanada als föderalem Staat wird auf nationaler Ebene lediglich die Preisbildung von pharmazeutischen Produkten und die Werbung an die Verbraucher (Direct to Consumer Advertising) geregelt. Andere Bereiche wie die Erstattung von Arzneimitteln, Regulierung von Generika und OTC-Produkten und die Überwachung der ärztlichen Verschreibung obliegt den Provinz- und Territorialregierungen. Im Ergebnis gibt es eine große Variation zwischen den Provinzen, wie

Arzneimittel finanziert und reguliert werden, auch wenn wie beispielsweise bei der Kostenübernahme eine nationale Koordinierung angestrebt wird⁵¹.

Preisregulierung auf föderaler Ebene: das Patented Medicine Prices Review Board (PMPRB)

In Kanada ist eine Behörde zur Begutachtung von patentierten Arzneimitteln, das PMPRB, für die Preisregulierung von verschreibungspflichtigen und rezeptfreien patentierten Arzneimitteln verantwortlich. Das PMPRB ist eine unabhängige quasi-juristische Institution, die in Umsetzung der Novellierung des Patentgesetzes von 1987 vom Parlament eingerichtet wurde^{54, 177}. Es begutachtet die Preise aller patentierten humanen und veterinären Arzneimittel, die in Kanada verkauft werden - außer jener, die unter Zwangslizenz stehen (Verpflichtung der Patenhalter, Bewerbern Lizenzen zur Benutzung ihrer Erfindung gegen ein angemessenes Entgelt zu gewähren, wenn die staatlich erteilte Zwangslizenz im öffentlichen Interesse liegt, z.B. wenn dadurch die Versorgung der Bevölkerung mit einem wichtigen Medikament sichergestellt werden kann). Das PMPRB überprüft nicht nur jährlich die Einführungspreise neuer Arzneimittel, sondern analysiert auch Preisentwicklungen bereits existierender patentgeschützter Medikamente. Die Behörde berichtet jährlich an den Gesundheitsminister und das Parlament über Preisanalysen patentierter Arzneimittel, über Ausgaben für Forschung und Entwicklung der patenthaltenden Arzneimittelhersteller und über Preistrends aller Medikamente. Keine Befugnis hat das PMPRB die Preise nicht patentierter Arzneimittel, die Preise von Groß- und Einzelhändlern oder die Vergütung von Apothekern zu regulieren.

Als seine wesentliche Funktion soll das PMPRB also sicherstellen, dass die Preise, die von Herstellern patentgeschützter Arzneimittel an Verbraucher oder Kostenträger in Rechnung gestellt werden, nicht überhöht sind. Bei Feststellung eines aus Sicht der Behörde „exzessiven“ Arzneimittelpreises veranlasst das PMPRB eine öffentliche Anhörung und fordert den Hersteller zu Preisreduktionen und den Ausgleich etwaiger erzielter Mehreinnahmen auf, was ggf. auch gerichtlich erzwungen werden kann¹⁷⁴.

Bewertungsverfahren von neu zugelassenen patentierten Arzneimittel durch das PMPRB

Patentierete Arzneimittelprodukte gelten im Jahr ihrer Einführung in Kanada als neu. Deren Einführungspreis wird grundsätzlich durch das PMPRB geprüft. Das PMPRB beurteilt den Einführungspreis jeder Stärke der Darreichungsformen aller patentierter Arzneimittel. Dies entspricht normalerweise der Ebene, auf der Health Canada eine Zulassungsnummer (Drug Identification Number, DIN) erteilt. In den meisten Fällen ist der begutachtete Preis der Fabrikabgabepreis, mit dem der Hersteller das Produkt an Großhändler, Krankenhäuser oder Apotheken verkauft.

Nach Empfehlungen des Human oder Veterinary Drug Advisory Panels innerhalb des PMPRB werden den neuen Arzneimitteln dafür drei Kategorien zugeordnet:

- Kategorie 1: Modifikation von vorhandenen Wirkstoffen.
- Kategorie 2: Arzneimittelprodukt mit einem therapeutischen Durchbruch oder einer wesentlichen therapeutischen Verbesserung.
- Kategorie 3: Arzneimittelprodukt mit mäßiger, geringer oder ohne therapeutische Verbesserung.

Unternehmen müssen u.a. klinische Studien zum Arzneimittelprodukt einreichen, die die jeweilige Einordnung in eine Kategorie und damit den angegebenen Preis rechtfertigt.

Modifikation vorhandener Wirkstoffe (Kategorie 1)

Die Modifikation vorhandener Wirkstoffe entsprechend Kategorie 1 ist einfach definiert: Es handelt sich um neu zugelassene Arzneimittelprodukte (mit neuer DIN) mit bereits vorhandener oder vergleichbarer Darreichungsform eines bereits vorhandenen Arzneimittels. Vergleichbar sind die unterschiedlichen Darreichungsformen jeweils innerhalb der folgenden Applikationsformen: topisch, nasal / pulmonal, oral fest, oral flüssig, vaginal, parenteral, otisch / ophthalmologisch, rektal und sublingual / bukkal (Tabelle 11 Seite 78). Neue Arzneimittelprodukte mit modifizierter Freisetzungsort werden gewöhnlich dieser Kategorie zugeordnet (Erweiterung der Produktlinie (*Line Extensions*)). Die Indikation wird in dieser Kategorie nicht berücksichtigt.

Therapeutischer Durchbruch und therapeutische Verbesserung (Kategorie 2 und 3)

Die Festlegung eines therapeutischen Durchbruchs in Kategorie 2 ist relativ eindeutig: Beim PMPRB ist dies das erste in Kanada verkaufte Arzneimittelprodukt, das wirksam (*effectively*) eine bestimmte Erkrankung behandelt oder wirksam bei einer bestimmten Indikation ist.

Schwieriger ist die Abgrenzung von Medikamenten mit einer wesentlichen Verbesserung (Kategorie 2) von jenen, die nur eine mäßige, geringe oder keine Verbesserung (Kategorie 3) bieten. Entsprechend seines Kompendiums von Leitlinien nimmt das PMPRB dies folgendermaßen vor¹⁴⁵:

Ein Arzneimittel mit wesentlicher Verbesserung ist jenes, das im Verhältnis zu anderen Arzneimittel, die in Kanada verkauft werden, eine wesentliche Verbesserung in den therapeutischen Wirkungen bietet oder zu signifikanten Einsparungen für das kanadische Gesundheitssystem führt.

Um festzulegen, ob ein neues Arzneimittelprodukt eine wesentliche therapeutische Verbesserung gegenüber zuvor erhältlichen Medikamenten darstellt, beurteilt das PMPRB wissenschaftliche Evidenz, die entweder

- eine höhere Wirksamkeit (Efficacy) oder
- eine bedeutende Verminderung von gefährlichen Nebenwirkungen der neuen DIN gegenüber anderen erhältlichen Medikamenten belegt.






Berücksichtigt werden die klinischen Indikationen, wie sie in der Produktmonographie gelistet sind, sowie die entsprechend betroffene Population.

Folgenden Faktoren können, aber müssen beim PMPRB nicht berücksichtigt werden (jeder Faktor wird entsprechend seines klinischen Stellenwerts in der Therapie in der jeweiligen therapeutischen Gruppe gewichtet):

- die erforderliche Zeit, um eine optimale therapeutische Wirkung zu erreichen,
- die Dauer der Behandlung,
- die Prozentzahl der betroffenen Population, die wirksam (*effectively*) behandelt wird,
- die Erfolgsrate und der Verabreichungsweg, wenn er zu einer Reduktion von Nebenwirkungen führt.

Kanada (PMBRB) Nutzen versus Schaden des Arzneimittels im Vergleich zum Komparator

Wirksamkeit (*efficacy*)

		mehr	gleich	weniger
Nebenwirkungen	weniger		Bedeutende Verminderung gefährlicher NW	Bedeutende Verminderung gefährlicher NW
	gleich		?	
	mehr	?		

Quelle: eigene Darstellung.

PMPRB = Patented Medicine Prices Review Board. NW = Nebenwirkungen.

Abbildung 5: Abwägung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen in Kanada (PMPRB).

Üblicherweise nicht berücksichtigt werden folgende Faktoren, außer die Folge ist entweder eine erhöhte Wirksamkeit (*Efficacy*) oder eine bedeutende (*major*) Verminderung von gefährlichen Nebenwirkungen:

- der Wirkmechanismus,
- ein neuer chemischer Wirkstoff,
- verbesserte Compliance,
- höhere Anwenderfreundlichkeit (*Convenience*) für Patienten,
- der therapeutische Index (Maß für die Sicherheit bei Anwendung eines Arzneimittels, Quotient aus LD und ED, siehe Glossar) und
- ein anderes pharmakokinetisches Profil.

Preisvergleich

In Abhängigkeit von der Kategorie wird entsprechend der *Excessive Price Guidelines* in unterschiedlichen Verfahren des PMPRB entschieden, ob der Einführungspreis des neuen Arzneimittelprodukts als überhöht oder nicht überhöht zu bewerten ist (Abbildung 6).

Vereinfacht wird dies in Kategorie 1 aufgrund eines als angemessen oder als unangemessen betrachteten Verhältnisses von Stärke zu Preis des neuen Arzneimittelprodukts entschieden (*Reasonable Relationship Test*). In Kategorie 2 und 3 gilt der Preis des neuen Arzneimittels als nicht überhöht, sofern er nicht den Preis klinisch vergleichbarer Arzneimittel, d.h. von Medikamenten der gleichen therapeutischen Gruppe, übersteigt (*Therapeutic Class Test*). Die Behörde vergleicht dabei den Preis pro Tag oder den Preis pro Behandlungskur / -durchlauf. Im Allgemeinen gelten die Preise pro Behandlungskur bei akuten Indikationen, die Preise pro Tag (basierend auf der Erhaltungsdosis) bei chronischen Zuständen als geeignet. Der Preis darf in Kategorie 2 nicht den Median der Preise bzw. in Kategorie 3 nicht die Preise der jeweiligen Arzneimittel in derselben therapeutischen Gruppe in anderen Ländern (Deutschland, Frankreich, Italien, Schweden, Schweiz, Vereinigtes Königreich, USA) überschreiten^{145, 51, 151}.

Common Drug Review (CDR): Nationale Koordination des regionalen Erstattungsverfahrens von Arzneimitteln

In jeder Provinz bzw. jedem Territorium außer in British Columbia werden nur jene Arzneimittel öffentlich finanziert, die auf einer Positivliste geführt sind. Die Aufnahme in die Arzneimittellisten (*Drug Formularies*) erfolgt im Allgemeinen anhand der Kriterien der klinischen Wirksamkeit und Kosteneffektivität. Im Bestreben, eine mehrfache Bewertung von Arzneimitteln in den verschiedenen Provinzen und Territorien und im Rahmen föderaler Arzneimittelprogramme zu vermindern sowie beschränkte Ressourcen sinnvoll zu nutzen und die Übereinstimmung und Qualität der Arzneimittelbewertungen zu verbessern, wurde in Kanada im Januar 2003 ein gemeinsames nationales Bewertungsverfahren, das CDR etabliert, an dem alle Provinzen und Territorien außer Quebec teilnehmen^{181, 189, 90}.

Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) und Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC)

Das CDR-Verfahren wird von CCOHTA in Ottawa geleitet und betreut. Das dort angesiedelte CDR-Direktorium erstellt evidenzbasierte klinische und gesundheitsökonomische Übersichtsarbeiten entweder selbst oder beauftragt externe Sachverständige. Diese bilden die Grundlage für Empfehlungen des unabhängigen Expertengremiums, des CEDAC, ob neue Arzneimittel (zugelassene Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen oder neue Kombinationspräparate) als Leistungen von föderalen, provinziellen oder territorialen Arzneimittelprogrammen (*Drug Plans*) in die Arzneimittellisten aufgenommen werden sollten²⁹.

Bewertungsverfahren von neu zugelassenen Arzneimitteln beim CDR-Verfahren

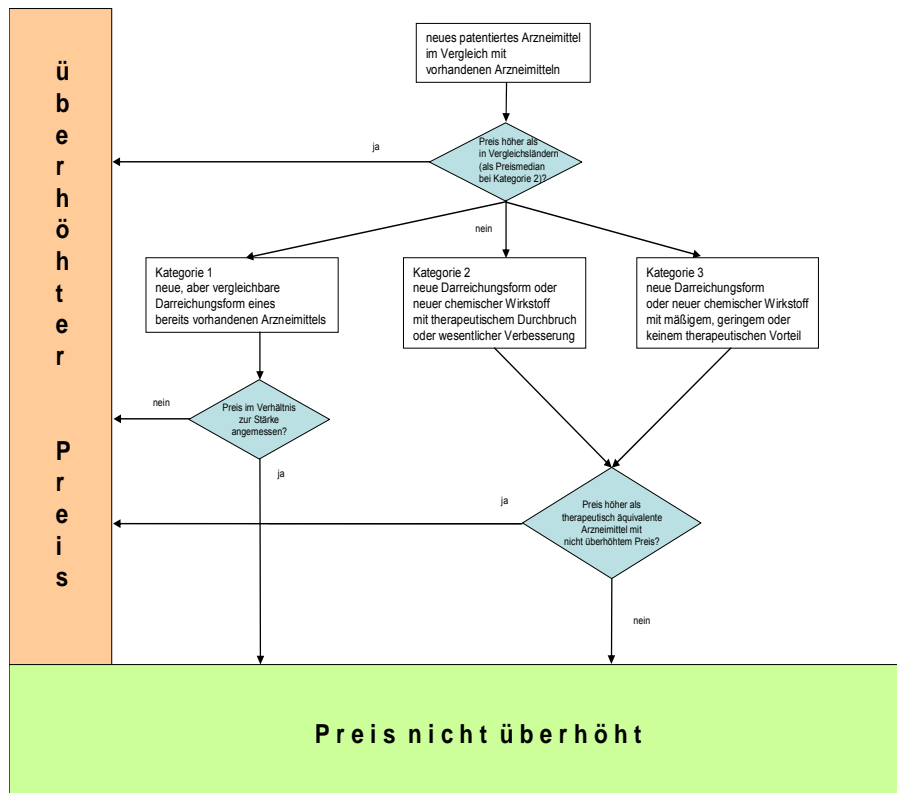
Kriterien

Die Bewertung von Arzneimitteln im CDR-Verfahren gliedert sich in eine klinische Evaluation und eine gesundheitsökonomische Evaluation. Bewertungskriterien sind:

- Sicherheit und Wirksamkeit
- Therapeutische Vor- und Nachteile im Vergleich zur allgemein anerkannten Therapie
- Kosteneffektivität im Vergleich zur allgemein anerkannten Therapie und
- Auswirkungen auf das Budget.

Klinische Effektivität

Die klinisch-therapeutische Evaluation erfolgt durch eine systematische Übersichtsarbeit und wird von zwei voneinander unabhängigen Gutachtern des CEDAC erstellt²⁶. Auf Grundlage einer systematischen Literaturrecherche werden klinische Studien auf interne und externe Validität geprüft und deren Ergebnisse bewertet.



Quelle: eigene Darstellung.

Abbildung 6: Arzneimittelbewertungsverfahren patentierter Arzneimittel in Kanada durch das PMPRB.

Das CEDAC stuft den klinischen Nutzen von Arzneimitteln wie folgt ein (Abbildung 7):







1. Arzneimittel mit eindeutigem therapeutischem Vorteil gegenüber geeigneten, derzeit in Kanada angewendeten Komparatoren, d.h.
 - Verminderte Mortalität und Morbidität mit Nachweis in großen, randomisierten klinischen Studien hoher Qualität
2. Arzneimittel mit möglichem therapeutischem Vorteil gegenüber geeigneten, derzeit in Kanada angewendeten Komparatoren, d.h.
 - Fragwürdige oder geringfügige Verbesserung des Patientennutzens
 - Nutzen beruhend auf Surrogatparametern oder intermediären Outcomes / Ergebnissen / Endpunkten
 - Keine Verbesserung der Wirksamkeit (*Efficacy*), aber vermindertes Schadensrisiko (Nebenwirkungen / Arzneimittelwechselwirkungen)
 - Verbesserte Wirksamkeit, die durch ein höheres Schadenspotential aufgehoben wird
 - Therapeutischer Fortschritt, der aber durch die Grenzen des Studiendesign fragwürdig ist
3. Arzneimittel mit keinem therapeutischen Vorteil gegenüber geeigneten, derzeit in Kanada angewendeten Komparatoren, aber mit nicht-therapeutischen Vorteilen, d.h.
 - Weniger häufige Verabreichung erforderlich
 - Darreichungsform ist bequemer/einfacher in der Anwendung
4. Arzneimittel mit keinen therapeutischen oder keinen nicht-therapeutischen Vorteilen gegenüber geeigneten, derzeit in Kanada angewendeten Komparatoren
5. Arzneimittel mit therapeutischen Nachteilen gegenüber geeigneten, derzeit in Kanada angewendeten Komparatoren, d.h.
 - Verringerte Wirksamkeit
 - Erhöhtes Schadensrisiko ohne verbesserte Wirksamkeit (*Efficacy*)
6. Ungenügende Information, um das Arzneimittel zu beurteilen

Kanada (CDR)

Nutzen versus Schaden versus Kosten

des Arzneimittels im Vergleich zum Komparator

Wirksamkeit (*efficacy*) und Patientennutzen

	mehr	gleich	weniger
weniger		möglicher therapeutischer Vorteil	
gleich		?	
mehr	möglicher therapeutischer Vorteil		

Quelle: eigene Darstellung.

CDR = Common Drug Review.

Abbildung 7: Abwägung von Wirksamkeit und Neben- / Wechselwirkungen in Kanada (CDR).

Kosteneffektivität

Die Bewertungsmethodik der gesundheitsökonomischen Evaluation folgt den *Guidelines der CCOHTA*^{25, 76, 120}, die wiederum auf nationalen pharmakoökonomischen Leitlinien basieren, die Kanada erstmals 1994 - als zweites Land nach Australien - publizierte^{28, 25, 5, 188, 197}. In den gesundheitsökonomischen Übersichtsarbeiten des CDR-Verfahrens sind die Kostennutzwert- und die Kostennutzenanalyse die bevorzugte Form vergleichender pharmakoökonomischer Studien.

Empfehlungen des CEDAC und Entscheidungen

Anhand der obigen Bewertungskriterien kann das CEDAC den Provinz- bzw. Territorialregierungen empfehlen, dass

- das Arzneimittel in die Liste für erstattungsfähige Arzneimittel aufgenommen wird,
- das Arzneimittel mit bestimmten Auflagen oder unter bestimmten Bedingungen in die Liste für erstattungsfähige Arzneimittel aufgenommen wird,
- das Arzneimittel nicht in die Liste für erstattungsfähige Arzneimittel aufgenommen wird oder
- eine Empfehlung aufgrund fehlender Informationen nicht ausgesprochen werden kann.

Die endgültige Entscheidung in den Provinzen bzw. Territorien wird unter Berücksichtigung dieser Empfehlungen, aber auch anderer Faktoren wie den jeweiligen Geltungsbereich oder die zur Verfügung stehenden regionalen finanziellen Mittel gefällt.

6.4.2.4 Schweiz

Spezialitätenliste

Das Schweizer Bundesgesetz über die Krankenversicherung vom 18.03.1994 bestimmt, welche Leistungen von der obligatorischen Grundversicherung getragen werden. Darunter fallen u.a. die ärztlich verordneten Arzneimittel. Die Vergütungspflicht erstreckt sich grundsätzlich nur auf Arzneimittel, die in der Spezialitätenliste (Liste der zulasten der obligatorischen Krankenversicherung verordnungsfähigen Fertigarzneimittel) aufgeführt sind. Medikamente außerhalb der Spezialitätenliste werden nur ausnahmsweise vergütet⁴⁸.

Ein verwendungsfertiges Arzneimittel kann in die Spezialitätenliste aufgenommen werden, wenn es über eine gültige Zulassung des Schweizerischen Heilmittelinstituts (Swissmedic) verfügt und gemäß der Verordnung über die Krankenversicherung

- wirksam,
- zweckmäßig und
- wirtschaftlich ist⁴⁷.

Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) - durch die EAK beraten - prüft die Wirksamkeit und Zweckmäßigkeit und insbesondere die Wirtschaftlichkeit, um für jede Arzneimittelform den Höchstpreis bei Abgabe durch Apotheker, Ärzte, Spitäler und Pflegeheime festzusetzen. Dieser

besteht aus dem Fabrikabgabepreis, dem Vertriebsanteil und der Mehrwertsteuer. Die Spezialitätenliste enthält für jede Arzneimittelform in der Regel den verfügbaren Höchstpreis sowie einen Fabrikabgabepreis.

Ein Arzneimittel gilt als wirtschaftlich, wenn es nicht über dem Durchschnitt der Fabrikabgabepreise in einer Reihe von Ländern liegt (Preisvergleich mit Deutschland, Dänemark, Großbritannien und den Niederlanden, behelfsweise mit Frankreich, Österreich, Italien oder mit weiteren Ländern) und der Preis keine höheren Therapiekosten verursacht als ein gleichwertiges, bereits gelistetes Arzneimittel mit gleicher Indikation oder ähnlicher Wirkungsweise.

Wenn das verwendungsfertige Arzneimittel in der medizinischen Behandlung einen medizinisch-therapeutischen Durchbruch oder einen therapeutischen Fortschritt bedeutet, wird zur Abgeltung der Kosten für Forschung und Entwicklung ein Innovationszuschlag auf den Fabrikabgabepreis berücksichtigt. In der Regel wird ein Innovationszuschlag von mindestens 10 % und höchstens 20 % und zwar für maximal 15 Jahre gewährt.

Eidgenössische Arzneimittelkommission (EAK)

Die EAK des Eidgenössischen Departements des Inneren berät nach Artikel 34 der Verordnung über die Krankenversicherung das BAG bei der Erstellung der Spezialitätenliste. Sie besteht aus 24 Mitgliedern: vier wissenschaftliche Experten der Fakultäten der Medizin und Pharmazie, drei Vertreter der Ärzteschaft, wobei mindestens eine Person die Komplementärmedizin repräsentiert, drei Personen der Apothekerschaft, wobei mindestens eine Person die Komplementärmedizin vertritt, eine Person die Krankenhäuser, fünf Personen der Krankenversicherer und die Unfallversicherer, zwei Personen der Versicherten, zwei Personen der Pharmaindustrie, eine Person des Bundesamts für Sozialversicherung, eine Person der Kantone, eine Person des Schweizerischen Heilmittelinstituts (Zulassungsbehörde) und eine Person der Armeeapotheke. Für die eigentliche Bewertung setzt die EAK zwei Arbeitsausschüsse ein: den EAK-Arbeitsausschuss für wissenschaftliche Fragen und den EAK-Arbeitsausschuss für wirtschaftliche Fragen^{33, 47}.

Bewertungsverfahren von neuen Arzneimitteln durch die EAK

Das Verfahren zur Aufnahme eines neuen Arzneimittelprodukts in die Spezialitätenliste oder aber die Erweiterung des Indikationsspektrums eines bereits erstatteten Arzneimittels kann zum einen durch ein Gesuch des Herstellers beantragt werden. Zum anderen kann bei Arzneimitteln mit großer Bedeutung für die medizinische Behandlung das BAG selbst die Bewertung einleiten. Im Durchschnitt beansprucht das Aufnahmeverfahren in die Positivliste sechs Monate.

Empfehlungen der EAK

Auf Basis der Analyse von eingereichten klinischen Studien und Daten der Hersteller ordnet die EAK die Arzneimittelspezialität entsprechend ihres therapeutischen Werts und ihrer Wirtschaftlichkeit einer der folgenden fünf Kategorien zu (Art. 33 Krankenpflegeleistungsverordnung, KLV):

- a) Medizinisch-therapeutischer Durchbruch.
- b) Therapeutischer Fortschritt.
- c) Kosteneinsparung im Vergleich mit anderen Arzneimitteln.
- d) Kein therapeutischer Fortschritt und keine Kosteneinsparung.
- e) Unzweckmäßig für die soziale Krankenversicherung⁴⁶.

Kann für das Arzneimittel ein therapeutischer Fortschritt, gleichbedeutend mit einer besseren Wirksamkeit im Verhältnis zu anderen Arzneimitteln gleicher Indikation oder ähnlicher Wirkungsweise oder ein medizinischen-therapeutischen Durchbruch belegt werden (Kategorie a) und b)), wird ein Innovationszuschlag auf den Preis des Arzneimittels gewährt. Eine vergleichende gesundheitsökonomische Analyse ist jedoch nicht obligater Bestandteil des Bewertungsverfahrens.

6.4.2.5 Finnland

Erstattungssystem

Das Kostenerstattungssystem von Arzneimitteln ist Teil der allgemeinen Krankenversicherung für die finnische Bevölkerung. Es besteht aus drei Kategorien mit unterschiedlich hoher Zuzahlungspflicht für Patienten: eine Basiserstattungskategorie mit einer Subgruppe für „signifikante und teure Arzneimittel“ (50 % Kostenerstattung) und zwei Spezialerstattungskategorien für bestimmte schwerwiegende oder chronische Erkrankungen, bei denen der öffentlich finanzierte Anteil 75 % bzw. 100 % beträgt.

Die Subgruppe „signifikante und teure Arzneimittel“ wurde 1999 eingeführt, um bei beschränkten Ressourcen eine teure Behandlung gezielt nur jenen Populationen zur Verfügung zu stellen, die von diesen Arzneimitteln den größten Nutzen erlangen. Patienten müssen z.B. bei β -Interferon oder bei Arzneimitteln zur Behandlung des Morbus Alzheimer eine fachärztliche Bescheinigung vorlegen, dass sie die von der öffentlich-staatlichen Sozialversicherungsinstitution Kela (Kansaneläkelaitos) definierten Anspruchskriterien (wie Art und Schweregrad der Erkrankung, Therapiebedarf) erfüllen.

Die niedrige Spezialerstattungskategorie (75 % Kostenübernahme) besteht aus zehn Erkrankungen, bei denen eine Arzneimittelbehandlung erforderlich ist, um den Gesundheitszustand zu erhalten wie bei Asthma, arterieller Hypertension und Herzinsuffizienz.

Die höhere Spezialerstattungskategorie (100 % Kostenübernahme) enthält 36 Erkrankungen, bei denen eine Arzneimitteltherapie erforderlich ist, um den Gesundheitszustand zu erhalten *und* das Arzneimittel normale Körperfunktionen wieder herstellt oder ersetzt wie bei Diabetes oder Tumorerkrankungen.

Voraussetzung für die Kostenübernahme eines Arzneimittels ist ein „angemessener“ Großhandelspreis. Dies entspricht dem Maximalpreis, zu dem das Arzneimittel an finnische Apotheken und Krankenhäuser verkauft werden darf.

Zuständig für die Beurteilung der Angemessenheit des Großhandelspreises von neuen Arzneimitteln ist eine Einrichtung unter der Aufsicht des Ministeriums für Soziales und Gesundheit, das Lääkkeiden hintalautakunta, engl. PPB). Alle neuen verschreibungspflichtigen Arzneimittel, d.h. patentgeschützte Arzneimittel und Generika, sowie eine kleine Gruppe nicht verschreibungspflichtiger, aber erstattungsfähiger Medikamente unterliegen der Preisbewertung durch das PPB.

Pharmaceuticals Pricing Board (PPB)

Das PPB setzt sich aus sieben, ministeriell ernannten akademischen Vertretern und deren Stellvertretern zusammen. Je zwei Mitglieder repräsentieren das Ministerium für Soziales und Gesundheit, das Finanzministerium, die Sozialversicherungsinstitution Kela, die Marktzulassungsbehörde (Lääkelaitoksen, engl. National Agency for Medicines) und das Nationale Zentrum für Forschung und Entwicklung für Gesundheit und Wohlfahrt, STAKES (engl. National Research and Development Centre for Welfare and Health). Mindestens je ein medizinischer, pharmakologischer, ökonomischer und juristischer Experte muss vertreten sein^{95, 176, 116, 147}.

Bewertungsverfahren von neu zugelassenen Arzneimitteln durch das PPB

Kriterien

Das PPB berücksichtigt laut Gesetz bei der Bewertung der Angemessenheit des Großhandelspreises von neuen Arzneimitteln sechs Faktoren¹²²:

- den klinischen Nutzen und den Nutzen für Patienten,
- eine gesundheitsökonomische Evaluation im Vergleich zur üblichen Behandlungspraxis, die seit 1998 verpflichtend für Arzneimittel mit neuem Wirkstoff ist,
- den Vergleich mit den Großhandelspreisen von Konkurrenzpräparaten in Finnland,
- den Vergleich mit den Preisen des Arzneimittels in anderen EU-Ländern,
- die finanziellen Auswirkungen für die Gesundheitsversicherung (*Budget Impact*) und
- die Kosten des Herstellers für Herstellung, Forschung und Entwicklung.

Für die Preisbewertung muss der Hersteller dem PPB zunächst einen Großhandelspreis vorschlagen und diesen in einem Antrag rechtfertigen. Der Antrag muss u.a. eine detaillierte und umfassende Beurteilung der Kosten der Arzneimitteltherapie und des zusätzlichen zu erwartenden Nutzens auf Basis aller relevanten klinischen und gesundheitsökonomischen Studien enthalten. 1999 hat das finnische Gesundheitsministerium Leitlinien für die Durchführung pharmakoökonomischer Studien im Rahmen der Preisfestsetzung publiziert, die auch in einer (inoffiziellen) englischen Übersetzung vorliegen¹²³.

Entscheidung

Wenn das PPB den angemessenen Großhandelspreis bewilligt hat, hat sich das Arzneimittel automatisch für die Kostenübernahme im Rahmen der so genannten Basiserstattungskategorie (Erstattung zu 50 %) qualifiziert. Die Erstattungsfähigkeit als auch der Preis wird formal durch Kela, der öffentlich-staatlichen Sozialversicherungsinstitution bestätigt. Wenn neuen Arzneimitteln eine

höhere (75 %, Aufnahme in eine so genannte niedrige Spezialerstattungskategorie für schwerwiegende und oder chronische Erkrankungen) oder die vollständige Kostenübernahme (100 %, Aufnahme in so genannte höhere Spezialerstattungskategorie) zugesprochen werden soll, müssen sie zuvor Nutzen und Kosteneffektivität in der täglichen Anwendung demonstrieren. Dies bedeutet in der Praxis, dass neue Arzneimittel zwei Jahre in der Basiserstattungskategorie finanziert werden, bevor sie für die Spezialerstattungskategorien in Betracht kommen.

Reevaluation

Seit 1998 sind die Entscheidungen des PPB nur für einen bestimmten Zeitraum gültig: generell fünf Jahre und drei Jahre bei Produkten mit neuen Wirkstoffen. Unter der vorherigen Regelung der „Gültigkeit bis auf Weiteres“ sah sich das Board nicht imstande, die Preise von Arzneimitteln zu reduzieren, selbst als sich die Kriterien für die Angemessenheit der Preise geändert hatten^{176, 116, 147,95}.

6.4.2.6 Frankreich

Erstattungsfähigkeit

In Frankreich muss ein Arzneimittel erst durch ministerielle Verordnung in die Liste erstattungsfähiger Medikamente, d.h. entweder in die Positivliste für apothekenpflichtige Medikamente (liste des médicaments remboursables agréés aux assurés sociaux) oder in die Liste für den Krankenhaussektor (liste des médicaments agréés aux collectivités), aufgenommen werden, bevor es durch die Krankenversicherungen finanziert wird.

Service Médical Rendu (SMR)-Klassifikation

Die Entscheidung über die Erstattungsfähigkeit von Arzneimitteln trifft das staatliche Wirtschaftskomitee für Gesundheitsprodukte, Comité économique des produits de santé (CEPS). Seit 1999 wird bei Entscheidungen zur Kostenübernahme ein neues Bewertungs- und Klassifikationssystem, die SMR-Klassifikation, zugrunde gelegt. Dabei wird der Wert eines Medikaments durch eine Kommission, die CT, nach bestimmten Kriterien (siehe unten) auf einer vierstufigen Skala festgelegt und reicht von wesentlich oder erheblich, über mäßig und gering bis insuffizient. Die Einstufung des SMR legt zusammen mit dem Schweregrad der Erkrankung den Anteil der öffentlichen Kostenübernahme und damit die erforderliche Zuzahlung durch Patienten fest. Während ein geringer SMR die Kostenübernahme noch rechtfertigen kann, disqualifiziert ein insuffizienter Wert das Arzneimittel von der Erstattungsfähigkeit (Tabelle 3). In den Jahren 1999 bis 2001 wurden alle 4.500 bisher erstattungsfähigen Arzneimittel anhand der SMR-Kriterien einer Neuklassifikation unterworfen¹¹.

Tabelle 3: Klassifikation der Kostenübernahme von Arzneimitteln in Frankreich.

Service Médical Rendu	Schwerwiegende Erkrankung	Erkrankung „gewöhnlich nicht schwerwiegender Art“
Wesentlich oder erheblich	65 %	35 %
Mäßig	35 %	35 %
Gering	35 %	35 %
Insuffizient	0 %	0 %

Quelle: Paris 2003¹⁴³.

Preisregulierung

Für neue apothekenpflichtige Medikamente werden in Frankreich die Preise durch das CEPS in Verhandlungen mit den Herstellern festgelegt¹⁰⁶. Diesen Verhandlungen liegen unter anderem die Bewertungen der CT zur Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) zugrunde, die Auskunft über den erhöhten medizinischen Nutzen eines Medikaments im Vergleich zu anderen Arzneimitteln der Positivliste in derselben therapeutischen Gruppe geben. Neben der ASMR bestimmen weitere Faktoren den Preis, wie der zu erwartende Umsatz sowie die zu erwartenden bzw. derzeitigen Bedingungen der Anwendung. Für Arzneimittel mit einem therapeutischen Durchbruch, d.h. ohne Konkurrenz durch andere Medikamente, sind internationale Preise der Bezugspunkt für die Verhandlungen zwischen Staat und Herstellern.

ASMR-Klassifikation

Der Grad des verbesserten Nutzens eines Arzneimittels (ASMR) im Vergleich zu anderen erstattungsfähigen Arzneimitteln derselben therapeutischen Gruppe ist eine Grundlage der Preisverhandlungen zwischen dem CEPS und den Herstellern. Er werden sechs Stufen unterschieden:

- ASMR I entspricht einem wesentlichen therapeutischen Fortschritt
- ASMR II bedeutet eine deutliche Verbesserung i.S. von Wirksamkeit (*efficacy*) und / oder Reduktion der Nebenwirkungen
- ASMR III eine mäßige Verbesserung,
- ASMR IV eine geringfügige Verbesserung
- ASMR V keine Verbesserung, aber geringere Behandlungskosten und bei
- ASMR VI keine Verbesserung; dann unterstützt die Kommission die Aufnahme des Arzneimittels als öffentliche Leistung nicht.

Die Höhe des ASMR ist ein Schlüsselement in den Verhandlungen zwischen dem CEPS und den Herstellern, denn seit 2003 können Arzneimittel mit einem nachweislichen Zusatznutzen eine gewisse Liberalisierung von der staatlichen Preisregulierung in Anspruch nehmen. Bei Arzneimitteln mit mindestens einem mäßigen therapeutischen Mehrnutzen, d.h. ASMR-Klassifikation III und höher, akzeptiert das Komitee für einen Zeitraum von fünf Jahren nach Markteinführung Preise wie in wesentlichen Ländern der EU (Deutschland, Spanien, Italien und Großbritannien), was bei einer Aufnahme auf die Positivliste eine Kostenübernahme zu diesem Preis bedeutet^{39, 41, 40, 39, 143, 21, 41}.

Commission de Transparence (CT)

Die CT ist eine Einrichtung innerhalb der französischen Marktzulassungsbehörde (L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, AFSSAPS) und besteht neben den Vorsitzenden aus 14 Mitgliedern, die die Regierung, die gesetzlichen Krankenkassen und die Ärzteschaft vertreten, sowie aus 17 ernannten medizinischen oder pharmakologischen Experten.

Die Empfehlungen der Kommission, bisher zu rund 1.340 neuen Arzneimitteln, werden öffentlich publiziert. Die Arzneimittelhersteller können gegen die SMR- oder ASMR-Einstufung ihres Produkts in einer Anhörung Einspruch erheben.

Für bestimmte neue Medikamente oder therapeutische Gruppen erstellt die Kommission als Ergänzung zu ihren Empfehlungen eine Kurzinformation für verschreibende Ärzte (*fiches de transparence*). Die *Fiches* haben zum Ziel, geeignete Informationen zu liefern, um die Verschreibung von Arzneimitteln in der Praxis zu erleichtern, zu lenken und an die empfohlenen therapeutischen Strategien zu erinnern¹⁰⁴.

Bewertungsverfahren von neu zugelassenen Arzneimitteln durch die CT

Die eigentliche Bewertungsmethodik, die zur SMR und ASMR-Einstufung eines neuen Arzneimittels führt (letztere ausdrücklich zur vergleichenden Bewertung von Arzneimitteln), ist nicht offiziell von der CT veröffentlicht. Die folgenden Informationen sind daher wissenschaftliche Publikationen, Gesetzestexten und dem Dossier über die von den Unternehmen einzureichenden Unterlagen entnommen^{98, 181, 111, 98, 105, 71, 9}.

Die Bewertung von neuen Arzneimitteln durch die CT wird auf Antrag der Hersteller eingeleitet, wofür entsprechende Daten und klinische Studien eingereicht werden müssen.

Eine vergleichende gesundheitsökonomische Bewertung wird nicht gefordert. Pharmakoökonomische Analysen finden jedoch in Frankreich bei der Beurteilung der finanziellen Auswirkungen (*budget impact analysis*) eines Arzneimittels Berücksichtigung. Das CEPS und die AFSSAPS beauftragen dazu Experten der Direction des études et de l'information pharmaco-économiques.

Die CT erstellt einen Bericht, der nach interner Ratifizierung und etwaigen Anhörungen mit den Herstellern in den abschließend publizierten Empfehlungen, *avis de la Commission de Transparence*, mündet¹⁰⁷. In der Regel beansprucht das gesamte Verfahren zwei Monate.

Kriterien

SMR

Das französische Bewertungs- und Klassifikationssystem SMR ist Grundlage für Entscheidungen, ob ein neu zugelassenes Arzneimittel auf Antrag des Unternehmens auf die Positivliste aufgenommen wird.

Die CT berücksichtigt dabei folgende Evaluationskriterien:

- Die Wirksamkeit und Nebenwirkung des Arzneimittels.
Die Kommission verwendet vier mögliche Stufen zur Bewertung des Grades der Wirksamkeit und der Sicherheit.
- Der Stellenwert des Arzneimittels in der medizinischen Behandlungsstrategie im Vergleich zu alternativen Therapieverfahren.
Die Kommission stuft Arzneimittel ein als Therapie erster Wahl, Therapie zweiter Wahl, Salvage-Therapie (Behandlung nach Fehlschlägen anderer Substanzklassen z.B. in der Onkologie oder HIV-Therapie), adjuvante Therapie (ergänzende Behandlung z.B. nach vollständiger Entfernung eines Tumors, zur Vorbeugung eines Rückfalls), Arzneimittel mit eingeschränktem sowie keinem therapeutischen Stellenwert (entspricht einem fraglichen praktischen Nutzen).
Der Nachweis des therapeutischen Stellenwerts erfolgt auf verschiedenen Wegen: auf Basis der *fiches de transparence* (als Ergänzung der Empfehlungen erstellte Arzneimittelkurzinformation für die Verordnung in der Praxis) und der *références médicales opposables* (RMO; 1994 eingeführte verpflichtende Therapievorgaben (Richtlinien) für niedergelassene Ärzte), aufgrund von Empfehlungen für die gute klinische Praxis, gegründet auf pharmakoepidemiologische Studien oder auf Konsensusempfehlungen.
Das Vorhandensein von Therapiealternativen wird mit ja oder nein klassifiziert.
- Die Schwere der zu behandelnden Erkrankung.
Es sind drei mögliche Einstufungen anhand des Risikos einer Lebensbedrohung sowie Behinderung und / oder Einschränkung der Lebensqualität möglich.
- Das kurative, präventive oder symptomlindernde Potential.
Einstufung der Arzneimitteltherapie als symptomatisch, präventiv, kurativ sowie kurativ-präventiv
- Der Public Health-Wert des Medikaments.
Von der Kommission als vorhanden oder nicht vorhanden eingestuft.

ASMR

In die Bewertung eines verbesserten medizinischen Nutzens geht ein

- ein verbessertes Wirksamkeits- / Risikoprofil des Arzneimittels
- der Stellenwert des Arzneimittels in der medizinischen Behandlungsstrategie im Vergleich zu alternativen (medikamentösen oder nicht-medikamentösen) Therapieverfahren (siehe SMR)
- pharmakologische Charakteristika, die zu einer höheren Annehmlichkeit, verbesserten Akzeptabilität oder erhöhten Compliance führen⁵².

Reevaluation

In Frankreich wird ein Medikament für fünf Jahre in die Positivliste aufgenommen und der gesetzliche Erstattungsanteil sowie der Marktpreis für diesen Zeitraum festgelegt. Alle fünf Jahre erfolgt eine erneute Evaluation von SMR und ASMR unter Einbeziehung aktueller Studien und Daten. Die Evidenzlage und damit Grundlage späterer Empfehlungen der CT kann sich somit vom Zeitpunkt der Marktzulassung und der Erstbewerbung unterscheiden und verstärkt Daten der Anwendung des Arzneimittels in der Praxis einbeziehen¹⁰⁵.

6.4.2.7 Niederlande

Erstattungssystem

In den Niederlanden werden die Kosten für Arzneimittel von der Krankenversicherung nur übernommen, wenn sie auf einer Positivliste geführt sind. Die Positivliste ist Teil der Verordnung

Regeling Farmaceutische Hulp (wörtl. Regelung für pharmazeutische Hilfe) von 1996 und besteht aus den zwei Anlagen 1A und 1B.

Appendix 1A ist ein Festbetragssystem mit Gruppen austauschbarer Medikamente namens *Geneesmiddelen Vergoedingssysteem* (wörtl. Arzneimittelvergütungssystem). In diesen Bereich werden neue Arzneimittel aufgenommen, wenn sie Substitut für bereits gelistete Arzneimittel sind. Gesetzlich festgelegt ist, dass Medikamente in einer Gruppe zusammenfasst sind, die ähnliche Anwendungsgebiete, vergleichbare Applikationsformen und keine relevanten klinischen Unterschiede haben sowie für dieselbe Altersgruppe vorgesehen sind. Das System ist so aufgebaut, dass es theoretisch mindestens ein erstattungsfähiges Arzneimittel in jeder Gruppe gibt.

Wenn es für ein neues Arzneimittel kein Substitut gibt, wird es auf offiziellen Antrag des Herstellers beim Ministerium für Gesundheit, Wohlfahrt und Sport einer Evaluation unterzogen wofür die Commissie Farmaceutische Hulp (CFH, wörtl. Kommission für Pharmazeutische Hilfe, engl. Committee for Pharmaceutical Aid) zuständig ist. Wenn der Minister auf Empfehlungen der CFH entscheidet, das Produkt in die Positivliste aufzunehmen, wird es in Appendix 1B (Arzneimittel ohne Alternative) gelistet und damit vollständig erstattet.

Commissie Farmaceutische Hulp (CFH)

Die CFH ist zuständig für die Bewertung von Arzneimitteln und gibt an das Ministerium Empfehlungen zur Positivliste. Sie prüft auf Basis von Anträgen der Hersteller zum einen die Austauschbarkeit eines neuen Arzneimittels mit bereits gelisteten Medikamenten (für das Festbetragssystem qualifizierend) und zum anderen bewertet sie bei nicht austauschbaren Produkten

- den therapeutischen Wert im Vergleich zu anderen Therapien,
- die Kosteneffektivität im Vergleich zu anderen Therapien bei Arzneimitteln mit einem therapeutischen Mehrwert und
- die finanziellen Auswirkungen bei einer Aufnahme des Medikaments in den Leistungskatalog und zwar für Patienten, für das Arzneimittelbudget, für das Gesundheitsbudget, für Krankenversicherungen und für die niederländische Gesellschaft.

Die CFH ist Teil des College voor Zorgverzekeringen (wörtl. Kollegium für Krankenversicherungen, CVZ; engl. Health Care Insurance Board) und besteht aus 18 festen Mitgliedern: Apothekern, Ärzten verschiedener Fachdisziplinen, Ökonomen, Psychologen, Epidemiologen und drei Repräsentanten des Ministeriums. Je nach dem zu bewertenden Arzneimittel werden verschiedene externe Experten hinzugezogen^{121, 37}.

Bewertungsverfahren von neu zugelassenen Arzneimitteln durch die CFH

In den Niederlanden wird das Verfahren zur Aufnahme eines neuen Arzneimittels in die Positivliste durch einen offiziellen Antrag beim Ministerium für Gesundheit, Wohlfahrt und Sport durch die Hersteller eingeleitet. Die Unternehmen müssen formulieren, für welchen Bereich der Positivliste sich das Arzneimittel ihrer Meinung nach qualifiziert (Festbetragssystem Appendix 1A oder voll erstatteter Bereich Appendix 1B).

Wenn das neue Arzneimittel als nicht austauschbar gilt und somit nicht unter die Festbetragsregelung fällt, wird der therapeutische Wert des Arzneimittels im Vergleich zur Standardtherapie oder der üblichen Therapie anhand von klinischen Studien beurteilt. Für Arzneimittel, die laut Hersteller einen therapeutischen Mehrwert aufweisen, ist eine gesundheitsökonomische Evaluation (Kosteneffektivitätsanalyse oder Kostennutzwertanalyse) obligat. *Orphan Drugs*, d.h. Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen mit einer Prävalenz < 5 / 10.000 können vom Ministerium auf Antrag des Herstellers von der pharmakoökonomischen Evaluation freigestellt werden.

Die CFH spricht auf Basis der von Unternehmen eingereichten Unterlagen Empfehlungen zur Aufnahme des Arzneimittels in die Positivliste aus. Für Arzneimittel, die bereits in Zulassungsstudien der Phase II versprechen, lebensbedrohliche Krankheiten effektiv zu behandeln (therapeutischer Durchbruch), und für Arzneimittel, die die einzige Therapie für eine bestimmte Erkrankung sind, gibt es die Möglichkeit eines schnelleren Bewertungsverfahrens.

Therapeutischer Wert

Bei der Beurteilung des therapeutischen Werts eines Arzneimittels berücksichtigt die CFH die folgenden, gesetzlich festgelegten Kriterien:

- Wirksamkeit i.S. von *efficacy* (*werkzaamheid*) und Wirksamkeit i.S. von *effectiveness* (*effectiviteit*)
- Nebenwirkungen (*bijwerkingen*)
- Erfahrung (*ervaring*)

Erfahrung mit der Anwendung von Arzneimitteln beeinflusst die Aussagen zu Effektivität und möglichen Nebenwirkungen. Als Definitionen verwendet die CFH:

- *Ausreichende Erfahrung*: > 100.000 Verordnungen in drei Jahren (bei akuten Indikationen) und > 20.000 Patientenjahre (bei chronischen Indikationen)
- *Breite Erfahrung*: > 100.000 Verordnungen nach zehn Jahren / > 20.000 Patientenjahre
- *Eingeschränkte Erfahrung*: Kürzer als drei Jahre oder weniger als 10.000 Verordnungen / 20.000 Patientenjahre

Wenn beim Vergleich von zwei Arzneimitteln bei einem der beiden Medikamente eine kürzere Erfahrung besteht, muss das kein negatives Urteil bedeuten, sofern die Erfahrung immer noch als ausreichend oder breit eingestuft wird.

- Anwendbarkeit (*toepasbaarheid*)
Bei diesem Kriterium wird beurteilt, für welche Patientengruppen (Kinder, Älteren, Schwangere usw.) und bei welchen Ausprägungen von Krankheiten das Medikament anwendbar ist. Besonders schwer wiegen Einschränkungen wie Resistenzbildung von Erregern bei Antibiotika, Virostatika und anderen antimikrobiellen Mitteln, weil dies mögliche Konsequenzen für die gesamte Bevölkerung hat. „Breit“ anwendbare Produkte werden bevorzugt.
- Gebrauchskomfort (*gebruiksgemak*)
Der Gebrauchskomfort kann Einfluss auf Compliance des Patienten und damit letztendlich auf den Effekt der Behandlung haben. Zum Gebrauchskomfort werden die Applikationsfrequenz, -form, Geschmack, Packung usw. gezählt.
- Lebensqualität des Patienten (*kwaliteit van leven*)

Anhand dieser Kriterien wird der therapeutische Wert des Arzneimittels im Vergleich zur Standard- oder üblichen Therapie festgelegt. Primär entscheidend ist das Verhältnis zwischen Effektivität und Nebenwirkungen des neuen Arzneimittels. Sekundär sind die Kriterien Erfahrung, Anwendbarkeit, Gebrauchskomfort und Lebensqualität¹¹⁵.

Kosteneffektivität

Seit 2002 werden in den Niederlanden vergleichende gesundheitsökonomische Analysen beim Bewertungsverfahren zur Positivliste berücksichtigt^{180, 53}. Nach einer freiwilligen Übergangsfrist müssen Hersteller seit Januar 2005 verpflichtend pharmakoökonomische Studien vorlegen, sofern sie angeben, dass ein neues Arzneimittelprodukt einen zusätzlichen therapeutischen Wert aufweist.

1999 erarbeitete der inzwischen aufgelöste Krankenversicherungsrat (Ziekenfondsraad, engl. Health Insurance Council) im Auftrag des Ministeriums für Gesundheit, Gemeinwohl und Sport niederländische pharmakoökonomische Leitlinien, die sowohl als allgemeingültiger niederländischer Standard für Studien als auch für Anträge von Unternehmen zur Aufnahme von Arzneimitteln in den Leistungskatalog entwickelt wurden^{36, 161}. Die kanadischen Leitlinien²⁵ wurden als Ausgangspunkt zugrunde gelegt, da sie zum einen als Standard für die Durchführung pharmakoökonomischer Studien gelten und zum anderen allgemeiner als die australischen Leitlinien formuliert sind, die ausschließlich für den Anwendungsbereich der australischen Positivliste entworfen wurden⁴².

Empfehlungen der CFH

Der therapeutische Wert eines Arzneimittels wird von CFH wie folgt klassifiziert:

Einen therapeutischen Mehrwert hat ein Arzneimittel, wenn es

- ein therapeutischer Durchbruch ist, d.h. bereits in Zulassungsstudien verspricht, lebensbedrohliche Krankheiten effektiv zu behandeln
- die einzige Therapie für eine bestimmte Erkrankung ist oder
- eine klinisch relevante Verbesserung der Effektivität und / oder Sicherheit im Vergleich zu schon verfügbaren Therapien bietet

Für die ersten beiden Kategorien gibt es aus ethischen Gründen die Möglichkeit einer schnelleren Beurteilung durch die CFH.

Arzneimittel mit therapeutischem Mehrwert müssen einer vergleichenden pharmakoökonomischen Analyse unterzogen werden. Die CFH macht in seinen Empfehlungen Angaben zur Kosteneffektivität dieser Produkte (und zu Auswirkungen auf das Budget).

Wenn das Arzneimittel den gleichen therapeutischen Wert im Vergleich zu gelisteten Arzneimitteln hat und austauschbar ist, wird es zur Aufnahme in Appendix 1A der Positivliste empfohlen (Festbetragsregelung).

Wenn das Arzneimittel einen geringeren therapeutischen Wert hat, wird es in der Regel dagegen nicht zur Aufnahme in die Positivliste empfohlen.

Die CFH kann ihre Empfehlungen auch auf spezifische Subgruppen beschränken. Die letztendliche Entscheidung zur Aufnahme oder Ausschluss von Arzneimitteln in das niederländische Erstattungssystem fällt das Gesundheitsministerium.

Reevaluation

Die Aussagen der CFH über den therapeutischen Wert eines Arzneimittels gelten grundsätzlich als vorläufig, weil oft nicht genügend Erfahrungen, insbesondere zu Nebenwirkungen, vorliegen. Genaue Angaben zu Zeitpunkt und Verfahren einer Reevaluation konnten in den untersuchten Dokumenten jedoch nicht identifiziert werden.

6.4.2.8 Norwegen

Erstattungssystem

In Norwegen werden Arzneimittel in drei Kostenerstattungskategorien eingeteilt: Nicht verschreibungspflichtige Medikamente werden vollständig privat bezahlt. Verschreibungspflichtige Arzneimittel sind nur dann Teil des öffentlichen Leistungskatalogs, wenn sie auf der Liste wichtiger Medikamente aufgeführt sind (blaue Verordnung, *blåresept ordningen*). Die Zuzahlung bei blauen Verordnungen ist auf 36 % der Kosten und einen Maximalbetrag von 54 Euro pro Quartal beschränkt. Verschreibungspflichtige Arzneimittel mit weißer Verordnung (*hvitresept ordningen*) müssen vollständig von den Patienten getragen werden.

Seit dem 01.01.2002 müssen alle neuen Arzneimittel, die in das Erstattungssystem (blaue Verordnung) der norwegischen Nationalversicherung, d.h. in die Positivliste aufgenommen werden sollen, einer klinischen und pharmakoökonomischen Evaluation unterzogen werden. Davon ausgenommen sind Produkte mit gleichem Wirkstoff wie bereits erstattete Arzneimittel (Generika, Parallelimporte, neue Verpackungen, neue Darreichungsform) unter der Bedingung eines gleichen zugelassenen Indikationsspektrums, unveränderter Kosten und Gesundheitsergebnisse.

Norwegian Medicines Agency (NoMA, Statens Legemiddelverk)

Die NoMA unter Aufsicht des Ministeriums für Gesundheit und Soziales ist für einen Großteil der Arzneimittelregulierung in Norwegen zuständig. Zu ihren Aufgaben zählt zum einen die Marktzulassung von neuen Produkten und Überwachung von zugelassenen Arzneimitteln. Zum zweiten ist sie für die Evaluation neuer Arzneimittel zur Frage der Erstattungsfähigkeit verantwortlich und gibt entsprechende Empfehlungen an das Gesundheitsministerium. Sie setzt des weiteren Maximalgrenzen für den Großhandels- und Einzelhandelspreis von Arzneimitteln auf Basis von internationalen Preisvergleichen (Finnland, Dänemark, Deutschland, Großbritannien, Niederlande, Österreich, Belgien, Irland). Schließlich reguliert sie die Anzahl und die Lokalisation von Apotheken in Norwegen^{137, 136, 186}.

Bewertungsverfahren von neu zugelassenen Arzneimitteln durch die NoMA

Nach einer freiwilligen Übergangsfrist sind seit Anfang 2002 in Norwegen alle Unternehmen gesetzlich verpflichtet, in ihren Anträgen zur Aufnahme neuer Arzneimittel in den Leistungskatalog systematische Literaturrecherchen zu klinischen Daten und gesundheitsökonomische Studien vorzulegen. Als Grundlage für die Anträge entwickelte die NoMA im Auftrag des Ministeriums pharmakoökonomische Leitlinien, die auf der Website publiziert sind¹³⁶. Auf Basis der Anträge sowie auf Grundlage von Gutachten der eigenen Abteilung für Pharmakoökonomie bewertet die NoMA den medizinischen Nutzen, die Kosteneffektivität neu zugelassener Arzneimittel im Vergleich zu Therapiealternativen sowie entstehende Kosten für das Gesundheitssystem und spricht an das Ministerium für Gesundheit und Soziales Empfehlungen zur Aufnahme des Arzneimittels in das System der blauen Verordnung aus.

6.4.2.9 Neuseeland

Pharmaceutical Schedule

Kosten für Arzneimittel werden in Neuseeland nur von den staatlich-kommunalen District Health Boards (DHB) übernommen, wenn sie nach der Erteilung der Marktzulassung (durch MedSafe) in das Arzneimittelverzeichnis (Pharmaceutical Schedule) aufgenommen sind. Die Liste legt auch fest, ob Medikamente vollständig, in Anteilen (z.B. mit Festbeträgen oder nach vertraglichen Regelungen mit den Leistungsanbietern) oder unter bestimmten Restriktionen (z.B. Facharztspflicht, eingeschränkte Patientenpopulation) öffentlich finanziert werden. Das Verzeichnis führt OTC-Produkte und patentgeschützte Medikamente sowie Generika.

Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)

In Neuseeland entscheidet die PHARMAC über die Aufnahme von Arzneimitteln in das Arzneimittelverzeichnis. Vor der endgültigen Entscheidung der sechsköpfigen und ministeriell ernannten Entscheidungskommission, dem PHARMAC Board, werden breit angelegte Konsultationen abgehalten, bei denen in der Regel pharmazeutische Unternehmen, Kliniker, Pharmazeuten und Patienten einbezogen sind.

Die PHARMAC, gegründet 1993, ist seit 2000 eine eigenständige, aber dem Gesundheitsminister direkt verantwortliche Einrichtung. Laut dem New Zealand Public Health and Disability Act 2000 hat die PHARMAC den Auftrag sicherzustellen, dass „für anspruchsberechtigte Personen mit Bedarf an Arzneimitteln durch deren Behandlung die bestmöglichen gesundheitlichen Ergebnisse innerhalb des zur Verfügung stehenden Budgets erreicht werden“¹³.

Die PHARMAC ist nicht nur für die Erstattungsfähigkeit und die Preisregulierung von Arzneimitteln zuständig, sondern verfasst auch Leitlinien für die Verschreibungspraxis und fördert die sinnvolle Anwendung von Arzneimitteln durch Patienten z.B. mit entsprechenden Informationskampagnen. Seit 2002 ist die PHARMAC auch für die Bewertung von Arzneimitteln in der Krankenhausversorgung berechtigt. Im Unterschied zum Pharmaceutical Schedule ist jedoch damit nicht die Verpflichtung für die DHB-Krankenhäuser verbunden, neue Arzneimittel zu finanzieren oder von der Kostenübernahme auszuschließen. Ziel ist vielmehr, die nationale Einheitlichkeit des Zugangs zu Arzneimitteln zu fördern.

Die eigentliche Evaluation von Arzneimitteln führt das **Pharmacology and Therapeutic Advisory Committee (PTAC)**, ein Komitee innerhalb der PHARMAC aus, in das unabhängige medizinische Experten ministeriell berufen werden und das sich seinerseits von Unterkommissionen aus fachlichen Experten beraten lässt^{157, 14, 12, 13}.

Bewertungsverfahren von neu zugelassenen Arzneimitteln durch die PHARMAC

Im üblichen Entscheidungsprozess bei der PHARMAC für die Aufnahme eines neuen Medikaments in das Arzneimittelverzeichnis werden in Neuseeland der klinische Nutzen, eine pharmakoökonomische Analyse und die Finanzierbarkeit berücksichtigt.

Die PHARMAC legt seinen Entscheidungen neun formale Kriterien zugrunde. Diese sind

- der gesundheitliche Bedarf der Bevölkerung Neuseelands, insbesondere der ethnischen Minderheiten wie Maori oder Pacific People,
- die Verfügbarkeit und Eignung von bereits vorhandenen Medikamenten,
- den therapeutischen und den klinischen Nutzen und das Risiko des Arzneimittels,

- die Kosteneffektivität des Arzneimittels verglichen mit anderen öffentlich finanzierten Therapien sowie mit einer Verwendung der Ressourcen für andere Gesundheitsleistungen,
- die Budgetauswirkungen bezogen sowohl auf das Arzneimittelbudget als auch auf die gesamten öffentlichen Gesamtgesundheitsausgaben,
- die direkten Kosten der Nutzer von Gesundheitsleistungen,
- die Prioritäten der Regierung bei der Finanzierung von Gesundheitsleistungen und
- andere von der PHARMAC als relevant betrachtete und begründbare Kriterien.

Für die eigentliche Evaluation werden vom PTAC grundsätzlich dieselben Kriterien wie die PHARMAC verwendet. Gängige Bestandteile des Evaluationsverfahrens sind daher

- eine Bewertung der Wirksamkeit (*efficacy*) im Vergleich zu vorhandenen Medikamenten
- eine Kostennutzwertanalyse
- eine Priorisierung gegenüber anderen neuen Medikamenten und
- eine Beurteilung der Budgetauswirkungen¹⁵⁸.

Empfehlung und Entscheidung

Auf Basis der Evaluationsergebnisse empfiehlt das PTAC entweder, das Arzneimittel mit hoher, mittlerer oder geringer Priorität in das Arzneimittelverzeichnis aufzunehmen, die Listung abzulehnen oder setzt eine Empfehlung aus, bis weitere Informationen zur Verfügung stehen. Die eigentliche Entscheidung zur Erstattungsfähigkeit des Arzneimittels trifft die PHARMAC^{160, 157, 14, 12, 13}.

6.4.2.10 Schweden

Erstattungssystem

Im April 2002 wurde in Schweden erstmals eine Regierungsbehörde geschaffen, die anhand verschiedener, gesetzlich festgelegter Kriterien (siehe unten) bewertet, ob ein neues Arzneimittel (oder ein anderes medizinisches Produkt) auf Antrag eines Herstellers in die Positivliste aufgenommen werden kann. Das Läkemedelsförmånsnämnden (engl. PBB) legt zudem den Preis des jeweiligen Arzneimittels fest. Antragstellende Unternehmen müssen einen Preis vorschlagen und diesen ausführlich in einem Antrag einschließlich belegender klinischer und gesundheitsökonomischer Studien rechtfertigen. Das Hauptziel der New Pharmaceutical Benefits Reform zur Neuregulierung von Arzneimittelleistungen war, eine kosteneffektive Anwendung von öffentlich finanzierten Arzneimitteln in Schweden einzuführen.

Das PBB hat zudem den Auftrag, alle bereits gelisteten Arzneimittel mit der Frage des Verbleibs im Leistungskatalog zu überprüfen, denn seit Oktober 2002 müssen auch bisher erstattete Arzneimittel die Kriterien erfüllen. Für die Begutachtung der rund 2.000 Medikamente ist ein Zeitraum von fünf Jahren veranschlagt.

Pharmaceutical Benefits Board (PBB)

Das PBB wird durch ein Komitee beraten, das Empfehlungen zu Preis und Erstattungsfähigkeit von neuen und bereits existierenden Arzneimitteln (mit der Ausnahme von Arzneimitteln mit neuer Stärke) gibt. Es besteht aus einem Vorsitzenden und zehn Mitgliedern, die für fünf Jahre von der Regierung ernannt werden. Von den zehn Mitgliedern mit fachlicher Expertise werden je vier von der Regierung und den Provinziallandtagen entsandt. Bei letzteren liegt in Schweden nach dem Gesundheits- und Krankenpflegegesetz die Verantwortung für die Bereitstellung angemessener Gesundheits- und Krankenpflegeleistungen. Zwei weitere Mitglieder entstammen Bürger- und Anwendergruppen (z.B. Vertreter von Behinderten oder von Rentnern).

Die eigentliche Evaluation von Arzneimitteln führt eine Projektgruppe durch, die sich aus Pharmazeuten und Gesundheitsökonomien des PBB sowie aus zwei bis vier externen medizinischen Experten (Ärzte, Pflegefachkräfte) des jeweiligen betroffenen Fachgebiets zusammensetzt.

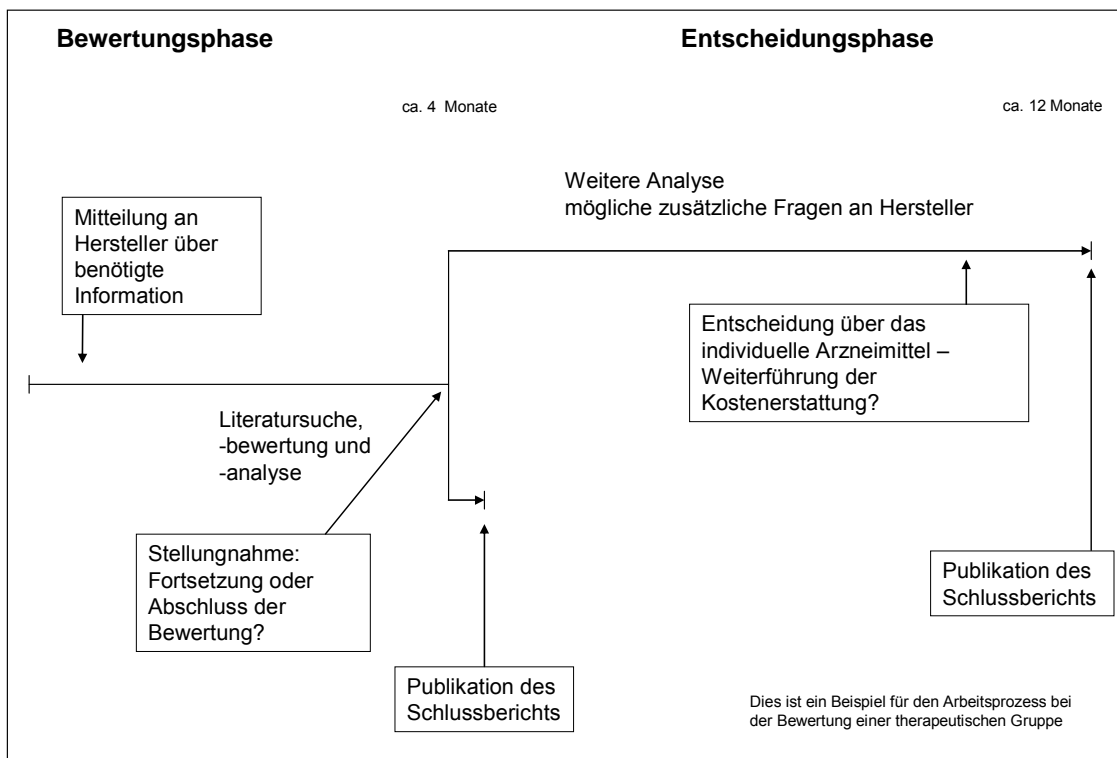
Bewertungsverfahren von Arzneimitteln durch das PBB

In Schweden beurteilt das PBB neu zugelassene Arzneimittel und seit 2003 bereits gelistete Medikamente auf Basis folgender allgemeiner gesetzlich verankerter Kriterien und Prinzipien:

- Das Prinzip der menschlichen Würde: die Versorgung mit Arzneimitteln wird mit Rücksicht auf die Gleichwertigkeit aller Menschen und die Integrität jedes Individuums erbracht.
- Das Prinzip der Solidarität: jene Personen mit dem größten Bedarf erhalten Vorrang in der medizinischen Versorgung.
- Das Prinzip des zusätzlichen (marginalen) Nutzens: kein anderes Medikament oder keine andere Behandlungsmethode ist verfügbar, die als wesentlich geeigneter erachtet wird. Dies bezieht sich auch auf den zusätzlichen Nutzen für Patienten.
- Das Prinzip der Kosteneffektivität: Kosten für ein Medikament sollen sowohl aus medizinischer, humanitärer als auch aus sozial-ökonomischer Perspektive angemessen sein.

Entscheidungen zur Aufnahme oder Ablehnung neuer Arzneimittel in den Leistungskatalog fällt das PBB in der Regel innerhalb von zwölf Monaten.

Das PBB hat Ende 2003 begonnen, Arzneimittel der Positivliste auf Erfüllung der Kriterien bei zwei therapeutischen Gruppen - bei Medikamenten zur Migränebehandlung und bei Antazida - zu überprüfen. Antihypertensiva, Asthmamedikamente, Antidepressiva und Cholesterinsenkende Arzneimittel sind seit Mitte 2004 in Begutachtung. Für 2005 ist die Evaluation von Schmerzmitteln und antiinflammatorischen Medikamenten, von Antidiabetika, Medikamenten bei Prostataerkrankungen und Inkontinenz sowie von gynäkologischen Produkten geplant.



Quelle: Pharmaceutical Benefits Board¹⁵³.

Abbildung 8: Bewertungsverfahren von Arzneimitteln in Schweden.

Im April und Juni 2004 veröffentlichte das PBB „Working Guidelines“ für die Evaluation von bereits gelisteten Arzneimitteln sowie allgemeine pharmakoökonomische Leitlinien^{156, 152, 154}. Den Ablauf des Bewertungsverfahrens bei der Überprüfung der therapeutischen Gruppen derzeit bereits erstatteter Arzneimittel zeigt orientierend Abbildung 8. Insgesamt wurden die Arzneimittel in 49 therapeutische Gruppen eingeteilt und jedes Medikament wird individuell (in jeder Darreichungsform und Dosierung)

evaluiert. Die Reihenfolge der Begutachtung wird anhand des Umsatzes von Arzneimitteln in den jeweiligen therapeutischen Gruppen (Verkaufssumme des Jahres 2003 auf Basis des Apothekenverkaufspreises) festgelegt.

Nach Publikation der zur Bewertung anstehenden therapeutischen Gruppen fordert das PBB die Unternehmen auf, innerhalb von acht Wochen eine Zusammenfassung des derzeitigen Wissensstands einschließlich Referenzen zu zitierten klinischen und gesundheitsökonomischen Studien einzureichen. Es liegt grundsätzlich in der Verantwortung des Antragstellers zu belegen, dass die gesetzlich bestimmten Kriterien erfüllt sind. Das PBB kann bei ungenügender Evidenzlage entsprechende Daten nachfordern.

Bevor das PBB seine endgültigen Empfehlungen ausspricht, wird sowohl dem Hersteller als auch den Provinziallandtagen Gelegenheit zur Anhörung beim Komitee gegeben^{155, 153, 72}.

6.4.2.11 England und Wales

Für die meisten der in Großbritannien zugelassene Arzneimittel entscheiden lokale Einrichtungen des National Health Service (NHS), ob sie Teil des Leistungsangebots sind oder nicht. Bei manchen Produkten jedoch können das englische Gesundheitsministerium und die Regierung von Wales eine systematische und umfassende Bewertung (*Appraisal*) durch das NICE veranlassen.

Das *Appraisal* wird für Arzneimittel durchgeführt, deren Zulassungsverfahren bereits durch die Medicines and Health Care Products Regulatory Agency abgeschlossen ist, so dass deren Sicherheit, klinische Effektivität (*Efficacy*) und Qualität als geprüft gelten. Die Auswahl der Arzneimittel, für die eine Bewertung durchgeführt wird, treffen das englische Gesundheitsministerium und die walisische Regierung anhand einer Vorschlagsliste. Diese Liste wird von der *Technology Advisory Group* aus verschiedenen Quellen erstellt (*Horizon Scanning*, eine systematische Beobachtung der Entwicklung und Verbreitung medizinischer Technologien, *Mapping*, Untersuchungen in speziellen klinischen Bereichen, in dem eine Bewertung besonders dringend benötigt wird, sowie auf Vorschlag einzelner Personen oder Interessensgruppen). Ausgewählt werden vornehmlich Arzneimittel, deren Anwendung sich innerhalb von England und Wales regional unterscheidet oder bei denen Unsicherheiten in Hinblick auf ihre Anwendung existieren¹²⁷.

National Institute for Clinical Excellence (NICE)

Wegen starker regionaler Versorgungsunterschiede wurde im April 1999 in England und Wales NICE als Unterorganisation des staatlichen Gesundheitsdiensts NHS gegründet. Die besondere Gesundheitsbehörde untersteht dem nationalen Gesundheitsministerium und der walisischen Regierung. Zwar wurde das NICE gegründet, um den gleichberechtigten Zugang zu Arzneimitteln innerhalb des NHS zu gewährleisten und einheitliche Behandlungsmaßstäbe entsprechend *Best Practice* umzusetzen⁶⁸. Jedoch werden mittlerweile anhand dieser Empfehlungen auch Vergütungsentscheidungen innerhalb des NHS getroffen. Seit Januar 2002 ist der NHS z.B. verpflichtet, die Kosten für vom NICE empfohlene Verfahren und Therapien zu übernehmen. Die lokalen NHS-Organisationen müssen diese Leistungen aus ihren jährlich zugeteilten Budgets bestreiten.

Die wesentliche Aufgabe des NICE ist die Bewertung neuer und etablierter medizinischer Technologien und Verfahren sowie - darauf basierend - die Erstellung und Dissemination von Empfehlungen (*Guidances*) für die Praxis der gesundheitliche Versorgung in England und Wales¹²⁸. Rund 70 % der so genannten *Technology Appraisals* befassen sich mit der Bewertung von Arzneimitteln. Des Weiteren bewertet das NICE medizinische Geräte und Hilfsmittel (z.B. Inhalatoren, Hörgeräte), diagnostische Tests, chirurgische und andere therapeutische Verfahren sowie Maßnahmen im Bereich der Gesundheitsförderung. Weitere Aufgaben des NICE sind die Qualitätsprüfung von interventionellen diagnostischen oder therapeutischen Verfahren und spezifische Projekte im Bereich der Versorgungsforschung (Suizid und Homozid, perioperative Mortalität, Mütter- und Säuglingssterblichkeit).

Die Einrichtung selbst mit Sitz in London ist mit rund 60 Angestellten eine kleine Organisation, stützt ihre Arbeit jedoch auf die Zusammenarbeit mit einer Vielzahl anderer Organisationen. Dieses Netzwerk schließt wissenschaftliche und klinische Experten, Industrieverbände des Gesundheitswesens sowie Patientengruppen bzw. Verbraucherverbände ein^{134, 164, 128}.

Bewertungsverfahren von medizinischen Technologien durch das NICE

Die wichtigsten Aspekte der Technologiebewertung beim NICE sind

- die klinische Effektivität (*Clinical Effectiveness*),
- die Kosteneffektivität (*Cost Effectiveness*) und
- die Auswirkungen auf den NHS.

Für die ersten beiden Aspekte wird anhand einer systematischen Übersicht die klinische Effektivität und die Kosteneffektivität durch eine ökonomische Evaluation „der Wert der Leistungen im Verhältnis zu den aufzuwendenden Kosten“ bewertet¹⁴⁶. Dabei spielt die Berücksichtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten eine entscheidende Rolle. Auch fließen weitere aus Patientensicht relevante Kriterien wie Akzeptanz, Präferenzen und Angemessenheit im Vergleich zu therapeutischen Alternativen mit ein (z.B. aufgrund von Frequenz oder Ausprägung von Nebenwirkungen, aufgrund des Applikationswegs oder der Anwendungshäufigkeit, aufgrund Design oder Erscheinungsbild der Technologie sowie aufgrund ethischer Überlegungen).

Das dritte Kriterium umfasst zum einen die finanziellen Konsequenzen für den NHS bei Einführung der Technologie (*Budget Impact*) und zum anderen die Auswirkungen auf organisatorische Abläufe wie Bedarf an Fachkräften, an weiteren Ausbildungsmaßnahmen oder an strukturellen oder technischen Voraussetzungen (*Service Impact*). Schließlich geht die Beurteilung der Verteilungsgerechtigkeit (*Equity*) in die Bewertung ein, d.h. inwieweit verschiedene Bevölkerungsgruppen von der Technologie unterschiedlichen Nutzen gewinnen. Grundlage sind die klassischen Prinzipien der horizontalen *Equity* (Gleichbehandlung jener Personen, die sich im Wesentlichen gleichen) und der vertikalen *Equity* (eine angemessen unterschiedliche Behandlung jener Personen, die sich in relevanten Gesichtspunkten unterscheiden).

Für das britische Verfahren des Technology Appraisal ist charakteristisch, dass die *Auswertung* der Evidenz (*Assessment*) von der *Bewertung* der Evidenz (*Appraisal*) getrennt erfolgt¹⁸⁵:

Eine unabhängige wissenschaftliche Einrichtung erstellt im Auftrag des nationalen HTA-Programms die eigentlichen HTA-Berichte zum aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis der jeweiligen Technologie⁶. Die Übersichtsarbeiten zur Evidenz von klinischem Nutzen und Kosteneffektivität werden im zweiten Schritt einer Bewertung des Beratungsorgans des NICE unterzogen. Dieses multiprofessionelle Appraisal-Komitee besteht aus vom Gesundheitsminister berufenen Ärzten, Pflegepersonal und Managern des NHS, Public Health Experten, Gesundheitsökonomien, Biostatistikern, Vertretern der Industrie und Patientenvertretern. Das Komitee hat die Aufgabe, Empfehlungen zur Anwendung der Technologie unter Berücksichtigung der Interessen des NHS abzugeben. Stakeholder - d.h. jeweils betroffene Interessensgruppen wie Hersteller, Patienten- und Berufsorganisationen - sind aufgefordert, sich an diesem Prozess mit weiterer Evidenz oder Stellungnahmen zu beteiligen. Sie haben auch die Möglichkeit zum Einspruch²².

Assessment-Gruppe (AG)

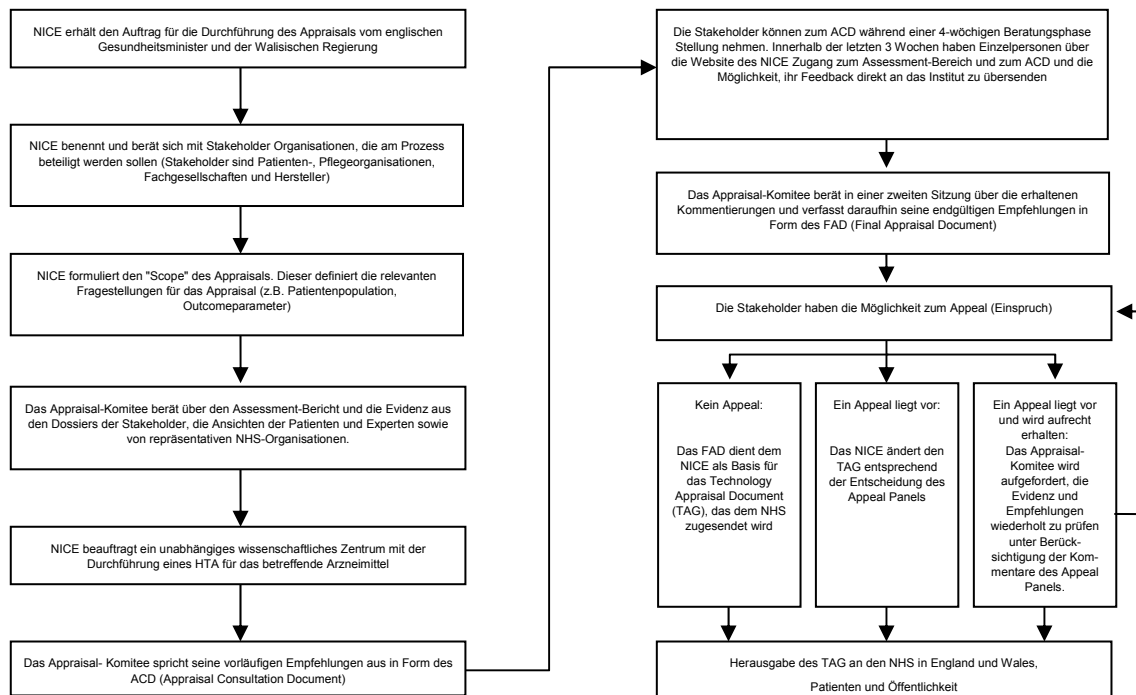
Die als AG bezeichnete unabhängige, wissenschaftliche Gruppe, meist an Universitäten angesiedelt, ist für die Durchführung des HTA-Berichts für das zu bewertende Arzneimittel verantwortlich. Die AG wird vom staatlichen HTA-Programm des NHS (NHS Health Technology Programme) durch das National Coordinating Center for Health Technology Assessment beauftragt. Im HTA-Bericht wird systematisch die relevante Literatur berücksichtigt. Zudem geht auch eingereichtes Datenmaterial der Hersteller ein. Klinische und methodische Experten und Patientengruppen werden ggf. konsultiert. Die AG verfasst einen ungekürzten Bericht, der die vollständige Evidenz beinhaltet und dem Appraisal-Komitee als Basis für seine Empfehlungen dient. Eine zweite, veröffentlichte Version des Assessment-Berichts, aus der vertrauliche Informationen (*Commercial in Confidence*-Material, siehe Kapitel „Berücksichtigte Evidenz“) entfernt wurden, erhalten die am Appraisal-Prozess beteiligten Teilnehmer.

Appraisal-Prozess

Der Ablauf des Appraisal-Prozesses erfolgt innerhalb eines standardisierten Verfahrens (Abbildung 9). Er umfasst bis zur Veröffentlichung der endgültigen Empfehlungen mehrere Beratungsstufen und beginnt mit der Beauftragung durch das englische Gesundheitsministerium bzw. durch die walisische Regierung.

Endprodukte sind die *Technology Appraisal Guidances* (TAG). Bisher liegen rund 90 solcher Dokumente vor, 70 % davon zu Arzneimitteln. Weitere 55 befinden sich im Bewertungsprozess. Der

vorgesehene Zeiträume für die Entwicklung des TAG beträgt von Beginn des Auftrags für die Bewertung bis zur Herausgabe der Empfehlungen etwa 62 Wochen^{134, 173}.



Quelle: NICE¹³⁴, Seidlitz¹⁷³.

NICE = National Institute for Clinical Excellence.

Abbildung 9: Der Appraisal-Prozess beim NICE.

Das NICE publiziert auf seiner Website regelmäßig aktualisierte Dokumente, die den Prozess, die Methoden des Technology Appraisals und seine Anforderungen detailliert beschreiben^{130, 132, 131}. Laut diesen Publikationen bewertet das Appraisal Committee des NICE zur Beurteilung der klinischen Effektivität folgende Faktoren:

- Art und Qualität der Evidenz basierend auf der Analyse der AG,
- Die eingereichten schriftlichen Dokumente der Interessensgruppen,
- Die Sichtweise klinischer Experten, insbesondere deren Erfahrung im Umgang mit dem Arzneimittel in der Praxis einschließlich des Ausmaßes und der Art eines *Off-Label*-Gebrauchs,
- Sichtweise von Patientenexperten,
- Unsicherheiten, die sich anhand der Evidenz ergeben sowie Unterschiede zwischen der Evidenz als Basis für die Zulassung (*Efficacy*) und der Evidenz zu Effektivität in der täglichen Praxis (*Effectiveness*),
- Mögliche Unterschiede der Effektivität oder des Risikos unerwünschter Wirkungen für Patienten-Subgruppen,
- Risiken (unerwünschte Wirkungen) und Nutzen des Arzneimittels aus Patientenperspektive,
- der Stellenwert des Arzneimittels im gesamten Versorgungskontext und Zugänglichkeit alternativer Therapien.

Die Beurteilung der Kosteneffektivität wird von folgenden Faktoren beeinflusst:

- Stärke der Evidenz zur klinischen Effektivität,
- Robustheit der Struktur und die Plausibilität der Annahmen in ökonomischen Modellen,
- Vorgehen nach den Empfehlungen des NICE bei Modellierungen durch Hersteller und die Beurteilung der Modelle durch die AG,
- Spanne und Plausibilität der inkrementellen Kosteneffektivitätsratio der Modelle (Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER).

Das Appraisal-Komitee des NICE legt keinen Schwellenwert zugrunde, der eine Technologie automatisch als kosteneffektiv klassifiziert. Vor dem Hintergrund des festgesetzten Budgets des NHS gelten grundsätzlich die Kosten von therapeutischen Alternativen oder Programmen als angemessene Schwelle, die durch die neue kostenintensivere Technologie, z.B. das neue Arzneimittel ersetzt werden sollen. Hierbei ergibt sich jedoch die Schwierigkeit, dass Kosten und Nutzen (gemessen in qualitätsadjustierten Lebensjahren, QALY) aller „konkurrierenden“ Interventionen nicht bekannt und zusätzlich zeitlichen Schwankungen unterworfen sind. Das NICE zieht daher als legitime Basis für seine Empfehlungen den Vergleich der fraglichen Technologie mit derzeit besten oder üblichen Therapie heran.

Im aktualisierten *Guide to the Methods of Technology Appraisal* vom April 2004 präzisiert das NICE, dass das Appraisal-Komitee eine neue Technologie unterhalb einer inkrementellen Kosteneffektivitätsratio von 20.000 Pfund / QALY allein auf Basis der Schätzung der Kosteneffektivität als eine sinnvolle Verwendung von NHS-Ressourcen akzeptiert.

Oberhalb von 20.000 Pfund / QALY gehen weitere Faktoren in die Beurteilung der Kosteneffektivität ein:

- Der Grad der Unsicherheit, mit der die ICER kalkuliert wurde,
- Der Innovationsgrad der Technologie,
- Die Besonderheiten der betroffenen Population und/oder der Erkrankung und
- Ggf. Kosten und Nutzen aus einer breiteren, gesellschaftlichen Perspektive (nicht allein NHS-Perspektive)

Oberhalb von 30.000 Pfund / QALY erhalten diese Faktoren eine zunehmende Bedeutung.

Empfehlungen des NICE

Ergebnis des Appraisals ist die Empfehlung des NICE über die Anwendung des betreffenden Arzneimittels innerhalb des NHS. Die Empfehlungen können folgendermaßen kategorisiert werden:

A: empfohlen für die Routineanwendung

A1: uneingeschränkt, d.h.

- für alle zugelassenen Indikationen oder
- für alle Patienten mit betreffender Indikation

A2: eingeschränkt, d.h.

- für ausgewählte Indikationen
- für Patienten-Subgruppen
- für eine bestimmte Behandlungsstrategie
- Behandlung durch Spezialisten, in Fachkliniken, im Kontext von Behandlungsprogrammen

B: empfohlen nur im Kontext klinischer Studien

C: nicht für die Anwendung empfohlen

Eingeschränkte Empfehlungen (A2) werden in erster Linie für Arzneimittel ausgesprochen, bei denen die Evidenz für klinische Effektivität und Kosteneffektivität nur für bestimmte Indikationen, Subgruppen von Patienten oder Therapiestrategien belegt werden konnte.

Bei den Arzneimitteln, die nur für die Anwendung im Rahmen klinischer Studien empfohlen sind (B), besteht nach Ansicht des NICE Bedarf an weiterer Forschung; in erster Linie zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen bei Langzeitanwendung von Arzneimitteln bzw. bei Behandlung chronischer Erkrankungen. Daten zur Lebensqualität sind bei einem Großteil der Bewertungen nicht zufrieden stellend, um die Kosteneffektivität in Form von Kosten / QALY allgemeingültig bewerten zu können.

Arzneimittel der Kategorie C werden vom NICE nicht empfohlen, da die Qualität und / oder Quantität der verfügbaren Studien bzw. deren Ergebnisse für diese Wirkstoffe bzw. Indikationsbereiche als unzureichend angesehen werden¹⁷³

Bei den zwischen März 2000 bis Dezember 2003 publizierten 47 Arzneimittelbewertungen wurden 18 Präparate (38,3 %) uneingeschränkt empfohlen, 27 Arzneimittel (57,4 %) wurden überwiegend indikationsspezifisch und populationsbezogen eingeschränkt empfohlen und für zwei Medikamente (4,3 %) hat das NICE weiterführende Evaluationen in klinischen Studien befürwortet¹⁶⁶.

Empfehlung und Entscheidung

Falls das NICE für ein Arzneimittel eine positive Empfehlung ausspricht und entsprechende Leitlinien publiziert, bedeutet dies seit 2002 die Leistungspflicht für die lokalen NHS-Einrichtungen. Negative oder einschränkende Empfehlungen des NICE zu einem Arzneimittel können, müssen aber nicht in einer gleich lautenden Entscheidung des Gesundheitsministeriums münden, wie dies beispielsweise bei der β -Interferontherapie von Multiple-Sklerose-Patienten der Fall war. Aufgrund starken Protests der Patienten- und anderer Interessensvertreter entschied das Gesundheitsministerium, dass Patienten in England unter der Auflage begleitender Versorgungsforschung nun diese Medikamente erhalten. Deren Erstattungspreis hängt jedoch von den Ergebnissen der Studien ab (Risk Sharing Scheme Multiple Sklerosis – Performance related Price for Reimbursement¹²⁷).

Reevaluation

Beim NICE werden alle TAG in regelmäßigen Abständen von ein bis drei Jahren überarbeitet, um eine Aktualisierung zu garantieren und sicher zu stellen, dass die Empfehlungen des Instituts ihre Relevanz für den NHS behalten. Die Aktualisierung (*Review*) entspricht einer Wiederholung des Appraisal-Prozesses, bei der neue Indikationen des Arzneimittels sowie alle relevanten Studien zur Beurteilung der klinischen Effektivität und Kosteneffektivität seit Durchführung des letzten HTA-Berichts berücksichtigt werden. Das NICE benennt - abhängig von der zu erwartenden Veränderung der Evidenzlage - in seine Empfehlungen das Datum, zu dem ein Review des aktuell gültigen Guidance voraussichtlich durchgeführt wird¹⁷³.

6.4.2.12 Evidenztable: Allgemeine Informationen zur Arzneimittelevaluation durch öffentliche Institutionen in anderen Ländern

Tabelle 4: Allgemeine Informationen zur Arzneimittelevaluation durch öffentliche Institutionen in AT, AU, CA, CH, FI.

Tabelle 4a

	AT	AU	CA (PMPRB)
Institution / Gremium	Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger / Heilmittlevaluierungskommission (HEK).	Pharmaceutical Benefits Board (PBAC) / Economic Subcommittee (ESC).	Patented Medicine Prices Review Board (PMPRB) / PMPRB's Human and Veterinary Drug Advisory Panels.
Funktion der vergleichenden Arzneimittelevaluation	Erstattungsfähigkeit von Arzneimitteln im niedergelassenen Bereich (Aufnahme von Arzneimitteln in den Erstattungskodex) und Festsetzung von Höchstpreisen.	Erstattungsfähigkeit und Preisbildung von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln außerhalb des stationären Bereichs.	Preisregulierung von patentierten Arzneimitteln; Bewertung ob ein Medikament in Kanada zu einem überhöhten (exzessiven) Preis verkauft wird oder wurde.
Evaluation durch	HEK.	PBAC / ESC.	PMPRB's Human and Veterinary Drug Advisory Panels.
Entscheidungsebene	Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger.	Ministerium für Gesundheit und Alter.	PMPRB.
Anwendungsbereich	Neue, apothekenpflichtige Arzneimittel in der ambulanten Versorgung.	Neu zugelassene Arzneimittel.	Patentgeschützte Arzneimittel.
Einschränkungen	Die Erstattungsfähigkeit kann an eine chef- und kontrollärztliche Bewilligung (gelber Bereich des Erstattungskodex) und / oder an bestimmte Anwendungen geknüpft werden.	Die Erstattungsfähigkeit kann auf spezifizierte therapeutische Anwendungen eingeschränkt werden und / oder einer behördlichen Bewilligung durch die Sozialversicherungskommission der Regierung unterliegen.	K.A.
Reevaluation	Auf Initiative des Unternehmens oder der HEK: bei neuen pharmakologischen, medizinisch-therapeutischen oder gesundheitsökonomischen Umständen, bei Änderung der Indikation.	Auf Antrag des Unternehmens bei neuer Indikationen oder zur Aufhebung von Restriktionen der Verschreibbarkeit.	K.A.

Tabelle 4b

	CA (CDR)	CH	FI
Institution / Gremium	Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) / CDR-Direktorium beim Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA).	Bundesamt für Gesundheit (BAG) / Eidgenössische Arzneimittelkommission (EAK).	Pharmaceuticals Pricing Board (PPB, Lääkkeiden hintalautakunta).
Funktion der vergleichenden Arzneimittel-evaluation	CDR: national einheitliches Bewertungsverfahren zur Listung von Arzneimitteln als öffentliche Leistung auf provinzieller oder territorialer Ebene (außer Quebec).	Erstattungsfähigkeit von Arzneimitteln und Festlegung von Höchstpreisen: Aufnahme von Arzneimitteln in die Spezialitätenliste (SL) mit Tariff.	Bewertung der Angemessenheit von Großhandelshöchstpreisen als Voraussetzung für Erstattungsfähigkeit von Arzneimitteln.
Evaluation durch	CEDAC / CDR-Direktorium bei CCOHTA.	EAK.	PPB.
Entscheidungsebene	Provinzregierungen, Territorialregierungen.	BAG.	PPB.
Anwendungsbereich	Neu zugelassene Arzneimittel mit neuen chemischen Wirkstoffen oder neuen Kombinationen.	Neu zugelassene Arzneimittel, neue Indikation.	Neu zugelassene Arzneimittel in der ambulanten Versorgung, meistens verschreibungspflichtig.
Einschränkungen	Empfehlung kann an bestimmte Auflagen oder Bedingungen geknüpft werden.	Die Aufnahme in die SL kann mit einer Limitierung erfolgen, die sich insbesondere auf die Menge oder die medizinischen Indikationen beziehen kann.	„Signifikante und teure Arzneimittel“ unterliegen einer fachärztlichen Bescheinigungspflicht für Patientengruppen nach Anforderungen der Sozialversicherungsinstitution Kela.
Reevaluation	K.A.	K.A.	Alle drei Jahre für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, ansonsten fünf Jahre.

Quelle: eigene Darstellung.

AT = Österreich. AU = Australien. CA = Kanada. CDR = Common Drug Review. CH = Schweiz. FI = Finnland. K.A. = keine Angaben.

Tabelle 5: Allgemeine Informationen zur Arzneimittelevaluation durch öffentliche Institutionen in FR, NL, NO, NZ, SE, UK.

Tabelle 5a

	FR	NL	NO
Institution / Gremium	Comité économique des produits de santé (CEPS) / Commission de Transparence (CT).	Kollegium für Krankenversicherungen (College voor zorgverzekeringen (CVZ)) / Kommission für Pharmazeutische Hilfe (Commissie Farmaceutische Hulp (CFH)).	Norwegian Medicines Agency (NoMA, Statens Legemiddelverk) / Department of Pharmacoeconomics.
Funktion der vergleichenden Arzneimittelevaluation	Preisregulierung neuer apothekenpflichtiger Arzneimittel, Evaluation des verbesserten medizinischen Werts eines Arzneimittels (ASMR) als eine Grundlage für Preisverhandlungen mit Herstellern.	Erstattungsfähigkeit (Aufnahme in die Positivliste) von Arzneimitteln mit zusätzlichem Nutzen (außerhalb der Festbetragsregelung).	Erstattungsfähigkeit von Arzneimitteln: Aufnahme in das System der „blauen Verordnung“.
Evaluation durch	CT.	CFH.	NoMA.
Entscheidungsebene	Gesundheitsministerium.	Ministerium für Gesundheit, Wohlfahrt und Sport.	Ministerium für Gesundheit und Soziales.
Anwendungsbereich	Neue, apothekenpflichtige Arzneimittel in der ambulanten Versorgung.	Neue Arzneimittel.	Neu zugelassene Arzneimittel mit neuem Wirkstoff, neuer Kombination oder neuer Indikation bekannter Wirkstoffe.
Einschränkungen	K.A.	Empfehlungen kann auf Subgruppen eingeschränkt werden.	K.A.
Reevaluation	Verpflichtend alle fünf Jahre.	K.A.	K.A.

Tabelle 5b

	NZ	SE	UK
Institution / Gremium	Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) / Pharmacology and Therapeutic Advisory Committee (PTAC).	Pharmaceutical Benefits Board (PBB, Läkemedelsförmånsämnden (LFN)) / PBB-Committee / PBB-Projektgruppe.	National Institute for Clinical Excellence (NICE) / externe HTA-Institute.
Funktion der vergleichenden Arzneimittel-evaluation	Erstattungsfähigkeit von Arzneimitteln und Festlegung der Höhe der Kostenübernahme (Aufnahme in das Arzneimittelverzeichnis).	Erstattungsfähigkeit und Preissetzung.	HTA und Guidances.
Evaluation durch Entscheidungsebene	PTAC. PHARMAC.	PBB-Projektgruppe. PBB.	Externe HTA-Institute. NICE.
Anwendungsbereich	Neu zugelassene Arzneimittel.	Neu zugelassene und bereits erstattete verschreibungspflichtige Arzneimittel.	In einem Priorisierungsverfahren des Gesundheitsministeriums ausgewählte neue und etablierte medizinische Technologien, vorrangig Arzneimittel.
Einschränkungen	Die Listung kann mit Restriktionen für Verordnungsfähigkeit z.B. Facharztspflicht, bestimmte Patientenpopulation verbunden werden.	Die Erstattungsfähigkeit ist produktabhängig (ja / nein-Entscheidung). In Ausnahmefällen werden Auflagen für Anwendungsgebiete oder -bedingungen erteilt.	Einschränkung der Empfehlungen auf ausgewählte Indikationen, auf festgelegte Patientensubgruppen, auf spezielle Behandlungsstrategien, auf die Behandlung durch Spezialisten, in Fachkliniken oder im Kontext von Behandlungsprogrammen.
Reevaluation	Ja, Art und Zeitpunkt nicht spezifiziert.	K.A.	Regelmäßig alle ein bis drei Jahre.

Quelle: eigene Darstellung.

FR = Frankreich. K.A. = Keine Angaben. NL = Niederlande. NO = Norwegen. NZ = Neuseeland. UK = England und Wales.

6.4.3 Aspekte der vergleichenden Bewertung von Arzneimitteln in anderen Ländern

6.4.3.1 Bewertung des klinisch-therapeutischen Nutzens

In allen Ländern ist der zusätzliche klinische Nutzen im Vergleich zu therapeutischen Alternativen ein wesentlicher Bewertungsaspekt. Er besteht in einer vergleichenden Abwägung der Wirksamkeit einer Arzneimitteltherapie und dem Schadensrisiko durch die Behandlung.

Unter dem Begriff Wirksamkeit sind zwei verschiedene Ausprägungen zu verstehen: Die Wirksamkeit unter optimalen Bedingungen, wie sie in Studiensituation vorzufinden ist (*Efficacy*) und die Wirksamkeit bei der Behandlung von Patienten in der alltäglichen Praxis (*Community Effectiveness*). Viele Länder bevorzugen ausdrücklich Wirksamkeit i.S. von *Effectiveness* und fordern Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die klinische Routinesituation bzw. die Adjustierung / Modellierung an Alltagsbedingungen (Österreich, Australien, Kanada (CDR), Finnland, Niederlande, Norwegen, Neuseeland, Schweden, Vereinigtes Königreich) (siehe Kapitel „Modellierungen“).

Unter dem Risiko einer Arzneimitteltherapie fassen die Institutionen deren Toxizität, d.h. Nebenwirkungen bzw. unerwünschte Wirkungen einschließlich Arzneimittelwechselwirkungen. Beurteilt wird deren Art, Häufigkeit, und Schwere (siehe Kapitel „Klinische Studien“).

6.4.3.2 Bewertung des Nutzens aus Patientenperspektive

Alle Institutionen bewerten den Nutzen eines Arzneimittels im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen nicht nur aus klinisch-therapeutischer Sicht, sondern betonen ausdrücklich die Einbeziehung der Patientenperspektive (Österreich, Schweiz ohne Angaben). Dieser Nutzen kann sich äußern in Auswirkungen auf die Lebensqualität des Patienten, in Annehmlichkeit bzw. Gebrauchskomfort bei der

Anwendung von Arzneimitteln, in der Akzeptanz einer Behandlung bzw. Zufriedenheit (u.a. aufgrund des Nebenwirkungsprofils ausgedrückt z.B. in Complianceraten).

Die meisten Institutionen bevorzugen die Messung der (gesundheitsbezogenen) Lebensqualität als Ausdruck des Patientennutzens (Australien, Kanada, Frankreich, Niederlande, Neuseeland, Schweden, Vereinigtes Königreich). Das PMPRB in Kanada berücksichtigt die anderen Aspekte ausdrücklich nur, wenn sie zu erhöhter Wirksamkeit (*Efficacy*) oder bedeutender Verminderung von gefährlichen Nebenwirkungen führt¹⁴⁵

6.4.3.3 Bewertung pharmakologischer und sonstiger Eigenschaften des Arzneimittels

Eine Reihe pharmakologischer und sonstiger Eigenschaften werden in der vergleichenden Bewertung von Arzneimitteln in verschiedenen Ländern berücksichtigt (Details siehe Tabelle 6 und Tabelle 7, ab Seite 62). Im Vergleich zu verfügbaren Medikamenten ist dies

- eine andere Pharmakokinetik (z.B. Halbwertszeit, Haupteliminationswege, Hauptmetabolisationswege) (Kanada (PMPRB, CDR), Frankreich);
- eine andere Applikationsform (Darreichungsform, z.B. Tablette, Kapsel, Creme, Suppositorium) (Österreich, Kanada (CDR), Frankreich, Niederlande);
- ein anderer Applikationsweg (z.B. oral, parenteral, rektal) (Kanada (PMPRB), Frankreich, Vereinigtes Königreich);
- eine andere Applikationsfrequenz (z.B. seltenere tägliche Gabe) (Kanada (CDR), Niederlande, England und Wales);
- eine andere Galenik (z.B. retardiert / normal freisetzend): (Kanada (PMPRB), Frankreich);
- einen anderen Geschmack, Aussehen (Niederlande, England und Wales) oder
- eine andere Verpackung (Frankreich, Niederlande).

Diese Kriterien werden jedoch - soweit spezifiziert - nicht per se als ein Vorteil des Arzneimittels im Vergleich zu anderen Medikamenten bewertet, sondern an die Bedingung erhöhter Wirksamkeit oder bedeutender Verminderung von gefährlichen Nebenwirkungen geknüpft bzw. nachrangig nach den Kriterien Wirksamkeit und Sicherheit behandelt (Kanada, Frankreich, Niederlande).

6.4.3.4 Bewertung der Kostennutzenrelation eines Arzneimittels

Die Einbeziehung der Kosteneffektivität eines Arzneimittels im Vergleich zu Behandlungsalternativen ist in der Mehrzahl, d.h. in neun von den untersuchten elf Ländern ein obligates und juristisch verankertes Bewertungskriterium (Österreich, Australien, Kanada (CDR), Finnland, Niederlande, Norwegen, Neuseeland, Schweden, Vereinigtes Königreich). In Österreich und in den Niederlanden werden pharmakoökonomische Studien jedoch nur bei Arzneimitteln mit verbessertem therapeutischen Nutzen verlangt. Lediglich in der Schweiz und Frankreich ist die gesundheitsökonomische Analyse kein verpflichtender Bestandteil der Evaluation zur Entscheidungsunterstützung bei Kostenübernahme oder Preisbildung von Arzneimitteln.

6.4.3.5 Sonstige Aspekte

Folgende Bewertungs- und Entscheidungskriterien von Arzneimitteln fokussieren nicht auf dem Vergleich mit therapeutischen Alternativen, sind aber regelhafter Bestandteil der Bewertungs- und Entscheidungsverfahren. Sie werden daher im Folgenden kurz dargestellt.

Verfügbarkeit von Behandlungsalternativen

In der Mehrzahl der Länder ist die Frage, ob zu der begutachteten medikamentösen Therapie eine Behandlungsalternative existiert, ein entscheidender Bewertungsaspekt (Österreich, Australien, Kanada (PMPRB), Schweiz, Frankreich, Niederlande, Neuseeland, Schweden, Vereinigtes Königreich). Denn wenn das Arzneimittel erstmals eine wirksame Behandlung für bisher nicht (oder nicht medikamentös) therapierbare Erkrankungen oder Erkrankungszustände ermöglicht, determiniert dies in vielen Ländern die Anerkennung eines wesentlichen therapeutischen Zusatznutzens bzw. die Definition eines therapeutischen Durchbruchs (Österreich, Kanada, Niederlande). Australien knüpft daran allerdings noch die zusätzliche Bedingung einer akzeptablen Kosteneffektivität des Arzneimittels.

Bewertung innovativer Eigenschaften des Arzneimittels

Einige Institutionen berücksichtigen innovative Charakteristika von Arzneimitteln, jedoch in unterschiedlicher Ausprägung. Diese sind:

- eine neue Indikation eines bereits eingeführten Arzneimittels (Frankreich);
- ein neues / r Wirkmechanismus / -prinzip für eine bereits behandelbare Erkrankung (Österreich, Kanada (PMPRB), Frankreich);
- ein neuer chemischer Wirkstoff bei bereits bekanntem Wirkprinzip (Österreich, Kanada (PMPRB));
- eine neue (Wirkstoff)stärke (Österreich);
- eine neue Dosierung (Frankreich) oder
- eine neue Kombination von Wirkstoffen (Österreich, Frankreich).

Erneut knüpft das PMPRB in Kanada die Berücksichtigung dieser Aspekte an die Bedingung einer erhöhten Wirksamkeit (*Efficacy*) oder der bedeutenden Verminderung von gefährlichen Nebenwirkungen durch die Arzneimitteltherapie bei einer Erkrankung. Die beiden anderen Institutionen spezifizieren nicht, wie die Bewertung innovativer Eigenschaften in das Bewertungsergebnis einfließt.

Soziale und ethische Aspekte

In vielen Ländern werden Verteilungsgerechtigkeit (*Equity*, Kanada, Neuseeland, Vereinigtes Königreich), ethische Aspekte (z.B. *Rule Of Rescue* (Australien, siehe Kapitel „Australien“), das Prinzip der menschlichen Würde und der Solidarität (Schweden) sowie soziale Auswirkungen (Norwegen) bei der Bewertung von Arzneimitteln thematisiert und fließen als ausdrückliche Kriterien in gesundheitspolitische Entscheidungen mit ein.

Finanzielle Auswirkungen

Ökonomische Auswirkungen, zu der die etwaige Aufnahme eines Arzneimittels in den Leistungskatalog führt, sind in vielen Ländern Bestandteil der Bewertung. Dies meint zum einen die finanziellen Konsequenzen für das Gesundheitssystem (*Budget Impact*, Australien, Kanada, Finnland, Vereinigtes Königreich), zum anderen werden aber auch ökonomische Auswirkungen für Patienten / Nutzer (Niederlande, Norwegen) und für Krankenversicherungen (Niederlande) beurteilt.

Sonstiges

Die restlichen, explizit formulierten Kriterien der Länder zur Bewertung von Arzneimitteln bzw. gesundheitspolitischen Entscheidung bei Kostenübernahme oder Preisbildung bilden ein sehr inhomogenes Spektrum.

Dies umfasst zum einen weitere Eigenschaften des Arzneimittels (Zeit bis optimale Wirkung eintritt, Behandlungsdauer, Erfolg der Behandlung (*Success Rate*), Stellenwert des Arzneimittels in der medizinischen Behandlungsstrategie, kuratives, präventives oder symptomlinderndes Potential, Kanada, Frankreich), zum anderen gesundheitspolitische Aspekte wie der Bedarf der Gesellschaft (*Community Need*, Neuseeland, Australien), Auswirkungen auf die Bevölkerungsgesundheit (*Public Health*, Kanada, Frankreich) und auf Organisationen, Strukturen und Fachkräfte des Gesundheitswesens (z.B. Notwendigkeit der Anpassung von Infrastruktur, von Trainingsmaßnahmen, Vereinigtes Königreich). Berücksichtigt werden schließlich auch Herstellereinstellungen für Forschung und Entwicklung (Australien, Finnland, Niederlande) und die Prioritäten der nationalen Regierung (Neuseeland).

6.4.3.6 Evidenztabellen: Aspekte der Arzneimittel-evaluation im internationalen Vergleich

Tabelle 6: Aspekte der Arzneimittel-evaluation im Vergleich mit therapeutischen Alternativen in AT, AU, CA, CH, FI.

Tabelle 6a

	AT	AU	CA (PMPRB)
Wirksamkeit	Wirksamkeit, nicht spezifiziert.	Geringere, gleiche oder bessere Wirksamkeit (<i>effectiveness</i>), in Relation zu Toxizität.	Bessere Wirksamkeit (<i>efficacy</i>).

Nebenwirkungen	Häufigkeit und Schwere unerwünschter Arzneimittelwirkungen.	Verminderte, gleiche, höhere Toxizität in Abhängigkeit von Wirksamkeit.	Bedeutende Verminderung von gefährlichen Nebenwirkungen (Inzidenz, Ausmaß und / oder Ernsthaftigkeit); verbesserter therapeutischer Index (nur, wenn zu erhöhter Wirksamkeit (<i>efficacy</i>) oder bedeutender Verminderung von gefährlichen Nebenwirkungen führend).
Patientennutzen	K.A.	Ja.	Ja.
Pharmakologische und sonstige Eigenschaften	Ja.	Nein.	Ja.
Andere Pharmakokinetik (z.B. Halbwertszeit, Haupteliminationswege, Hauptmetabolisationswege)	K.A.	–	Ja, wenn zu erhöhter Wirksamkeit (<i>efficacy</i>) oder bedeutender Verminderung von gefährlichen Nebenwirkungen führend.
Andere Applikationsform (Darreichungsform, z.B. Tablette, Kapsel, Creme, Suppositorium etc.)	Ja, nicht spezifiziert wie in Bewertung eingehend.	–	K.A.
Anderer Applikationsweg (z.B. oral, parenteral, rektal)	K.A.	–	Ja, wenn zu einer Reduktion von Nebenwirkungen führend, wird entsprechend seinem klinischen Stellenwert in der Therapie in der jeweiligen therapeutischen Gruppe gewichtet.
Andere Applikationsfrequenz	K.A.	–	K.A.
Andere Galenik (z.B. retardiert / normal freisetzend)	K.A.	–	Ja, andere Freisetzungsart wird meist als Modifikation vorhandener Wirkstoffe ohne Zusatznutzen kategorisiert.
Kosteneffektivität	Obligat für Arzneimittel mit wesentlichem therapeutischem Zusatznutzen (definiert über erstmals mögliche oder erstmals mögliche medikamentöse Behandlung einer Erkrankung).	Obligat.	Nein.

Tabelle 6b

	CA (CDR)	CH	FI
Wirksamkeit	Bessere oder gleiche Wirksamkeit (<i>efficacy</i>), in Relation zu Schadensrisiko.	Bessere Wirksamkeit definiert therapeutischen Fortschritt.	Wirksamkeit (<i>effectiveness</i>), nicht weiter spezifiziert.
Nebenwirkungen	Vermindertes, gleiches oder höheres Schadensrisiko (Nebenwirkungen / Arzneimittelwechselwirkungen) in Abhängigkeit von Wirksamkeit.	K.A.	Nachteile.
Patientennutzen	Ja.	K.A.	Ja.
Pharmakologische und sonstige Eigenschaften	Ja.	Nein.	Nein.
Andere Pharmakokinetik (z.B. Halbwertszeit, Haupteliminationswege, Hauptmetabolisationswege)	Ja, nachrangig nach Wirksamkeit, Sicherheit.	–	–
Andere Applikationsform (Darreichungsform, z.B. Tablette, Kapsel, Creme, Suppositorium etc.)	Ja (nicht-therapeutischer Vorteil), nachrangig nach Wirksamkeit und Sicherheit.	–	–
Anderer Applikationsweg (z.B. oral, parenteral, rektal)	K.A.	–	–
Andere Applikationsfrequenz	Ja, seltener erforderliche Verabreichung (nicht-therapeutischer Vorteil), nachrangig nach Wirksamkeit und Sicherheit.	–	–
Andere Galenik (z.B. retardiert / normal freisetzend)	K.A.	–	–
Kosteneffektivität	Obligat.	Optional.	Obligat für Arzneimittel mit neuem Wirkstoff.

Quelle: eigene Darstellung.

AT = Österreich. AU = Australien. CA = Kanada. CDR = Common Drug Review. CH = Schweiz. FI = Finnland. K.A. = keine Angaben. PMPRB = Patented Medicine Review Board.

Tabelle 7: Aspekte der Arzneimittelevaluation im Vergleich mit therapeutischen Alternativen in FR, NL, NO, NZ, SE, UK.

Tabelle 7a

	FR	NL	NO
Wirksamkeit	Bessere Wirksamkeit.	Wirksamkeit (<i>efficacy</i> und <i>effectiveness</i>), nicht weiter spezifiziert.	Wirksamkeit (<i>effectiveness</i>), nicht weiter spezifiziert.
Nebenwirkungen	Bessere Verträglichkeit.	Nebenwirkungen.	Unerwünschte Wirkungen.
Patientennutzen	Ja.	Ja.	Ja.
Pharmakologische und sonstige Eigenschaften	Ja.	Ja.	Nein.
Andere Pharmakokinetik (z.B. Halbwertszeit, Haupteliminationswege, Hauptmetabolisationswege)	Ja, wenn mit Konsequenzen für die Anwendung.	K.A.	–
Andere Applikationsform (Darreichungsform, z.B. Tablette, Kapsel, Creme, Suppositorium etc.)	Ja, nicht spezifiziert wie in Bewertung eingehend.	Ja, so genannter Gebrauchskomfort, sekundär nach Wirksamkeit (<i>effectiveness</i>) und Nebenwirkungen.	–
Anderer Applikationsweg (z.B. oral, parenteral, rektal)	Ja, nicht spezifiziert wie in Bewertung eingehend.	K.A.	–
Andere Applikationsfrequenz	K.A.	Ja, so genannter Gebrauchskomfort, sekundär nach Wirksamkeit (<i>effectiveness</i>) und Nebenwirkungen.	–
Andere Galenik (z.B. retardiert / normal freisetzend)	Ja, nicht spezifiziert wie in Bewertung eingehend.	K.A.	–
Anderer Geschmack, Aussehen	K.A.	Ja, so genannter Gebrauchskomfort, sekundär nach Wirksamkeit (<i>effectiveness</i>) und Nebenwirkungen.	–
Andere Verpackung	Ja, nicht spezifiziert wie in Bewertung eingehend.	Ja, so genannter Gebrauchskomfort, sekundär nach Wirksamkeit (<i>effectiveness</i>) und Nebenwirkungen.	–
Kosteneffektivität	Nein.	Obligat für Arzneimittel mit therapeutischem Mehrwert.	Obligat.

Tabelle 7b

	NZ	SE	UK
Wirksamkeit	Wirksamkeit (<i>efficacy</i> und <i>effectiveness</i>), nicht weiter spezifiziert.	Wirksamkeit, nicht weiter spezifiziert.	Verbesserte Wirksamkeit (<i>effectiveness</i>), nicht weiter spezifiziert.
Nebenwirkungen	Ja, nicht spezifiziert.	Inakzeptable Nebenwirkungen.	Frequenz und Art der unerwünschten Wirkungen.
Patientennutzen	Ja.	Ja.	Ja.
Pharmakologische und sonstige Eigenschaften	Nein.	Nein.	Ja.
Andere Pharmakokinetik (z.B. Halbwertszeit, Haupteliminationswege, Hauptmetabolisationswege)	–	–	K.A.
Andere Applikationsform (Darreichungsform, z.B. Tablette, Kapsel, Creme, Suppositorium etc.)	–	–	K.A.
Anderer Applikationsweg (z.B. oral, parenteral, rektal)	–	–	Ja.
Andere Applikationsfrequenz	–	–	Ja.
Andere Galenik (z.B. retardiert / normal freisetzend)	–	–	K.A.
Anderer Geschmack, Aussehen	–	–	Ja, physikalisches Erscheinungsbild oder Aussehen.
Andere Verpackung	–	–	K.A.
Kosteneffektivität	Obligat.	Obligat.	Obligat.

Quelle: eigene Darstellung.

FR = Frankreich. K.A. = keine Angaben. NL = Niederlande. NO = Norwegen. NZ = Neuseeland. UK = England und Wales.

Tabelle 8: Sonstige Aspekte der Arzneimittelbewertung in AT, AU, CA, CH, FI.

Tabelle 8a

	AT	AU	CA (PMPRB)
Verfügbarkeit von Behandlungsalternativen	Erstmals mögliche oder erstmals mögliche medikamentöse Behandlung definiert einen wesentlichen therapeutischen Zusatznutzen.	Berücksichtigung, wenn Prävention oder Behandlung von bedeutenden medizinischen Zuständen ermöglicht wird, die bisher nicht durch gelistete Arzneimittel behandelbar waren; unter der Bedingung akzeptabler Kosteneffektivität.	Das erste in Kanada verkaufte Arzneimittel, das wirksam (<i>effectively</i>) eine bestimmte Erkrankung behandelt oder wirksam bei einer bestimmten Indikation ist, definiert einen therapeutischem Durchbruch.
Innovative Eigenschaften	Ja.	K.A.	Ja.
Neue Indikation eines bereits eingeführten Arzneimittels	K.A.	K.A.	K.A.
Neues / r Wirkmechanismus / Wirkprinzip für eine bereits behandelbare Erkrankung	Ja, nicht spezifiziert wie in Bewertung eingehend.	K.A.	Ja, bei erhöhter Wirksamkeit (efficacy) oder bedeutender (major) Verminderung von gefährlichen Nebenwirkungen.
Neuer chemischer Wirkstoff bei bereits bekanntem Wirkprinzip	Ja, nicht spezifiziert wie in Bewertung eingehend.	K.A.	Ja, bei erhöhter Wirksamkeit (efficacy) oder bedeutender (major) Verminderung von gefährlichen Nebenwirkungen.
Neue Wirkstoffstärke	Ja, nicht spezifiziert wie in Bewertung eingehend.	K.A.	K.A.
Neue Dosierung	K.A.	K.A.	K.A.
Neue Kombination von Wirkstoffen	Ja, nicht spezifiziert wie in Bewertung eingehend.	K.A.	K.A.
Soziale, ethische Aspekte	<i>Rule of Rescue</i>	Nein.	Nein.
Bedarf der Gesellschaft (Community Need)	K.A.	Ja.	K.A.
Finanzielle Auswirkungen	K.A.	Für das Gesundheitssystem.	K.A.
Auswirkungen auf Bevölkerungsgesundheit	K.A.	K.A.	Wirksam behandelte Population; fakultativ, wird entsprechend seinem klinischen Stellenwert in der Therapie in der jeweiligen therapeutischen Gruppe gewichtet.
Auswirkungen auf Organisationen und Fachkräfte	K.A.	K.A.	K.A.

Fortsetzung Tabelle 8a

Herstellereinstellungen für Forschung und Entwicklung	K.A.	Ja.	K.A.
Prioritäten der Regierung	K.A.	K.A.	K.A..
Sonstige Eigenschaften des Arzneimittels	K.A.	K.A.	Zeit bis optimale Wirkung eintritt; Behandlungsdauer; Erfolg der Behandlung (<i>Success Rate</i>); fakultativ, wird entsprechend klinischem Stellenwert in der Therapie in der jeweiligen therapeutischen Gruppe gewichtet.

Tabelle 8b

	CA (CDR)	CH	FI
Verfügbarkeit von Behandlungsalternativen	K.A.	Therapeutischer Durchbruch (nicht spezifiziert) rechtfertigt einen Innovationszuschlag auf Arzneimittelpreis.	K.A.
Innovative Eigenschaften	K.A.	K.A.	K.A.
Neue Indikation eines bereits eingeführten Arzneimittels	K.A.	K.A.	K.A.
Neues / r Wirkmechanismus / Wirkprinzip für eine bereits behandelbare Erkrankung	K.A.	K.A.	K.A.
Neuer chemischer Wirkstoff bei bereits bekanntem Wirkprinzip	K.A.	K.A.	K.A.
Neue Wirkstoffstärke	K.A.	K.A.	K.A.
Neue Dosierung	K.A.	K.A.	K.A.
Neue Kombination von Wirkstoffen	K.A.	K.A.	K.A.
Soziale, ethische Aspekte	Ja, Verteilungsgerechtigkeit (<i>equity</i>).	Nein.	Nein.
Bedarf der Gesellschaft (Community Need)	K.A.	K.A.	K.A.
Finanzielle Auswirkungen	Für das Budget.	K.A.	Für das Gesundheitssystem.
Auswirkungen auf Bevölkerungsgesundheit	K.A.	K.A.	K.A.
Auswirkungen auf Organisationen und Fachkräfte	K.A.	K.A.	K.A.
Herstellereinstellungen für Forschung und Entwicklung	K.A.	K.A.	Ja.
Prioritäten der Regierung	K.A.	K.A.	K.A.
Sonstige Eigenschaften des Arzneimittels	K.A.	K.A.	K.A.

Quelle: eigene Darstellung.

AT = Österreich. AU = Australien. CA = Kanada. CDR = Common Drug Review. CH = Schweiz. FI = Finnland. K.A. = keine Angaben. PMPRB = Patented Medicine Review Board.

Tabelle 9: Sonstige Aspekte der Arzneimittelevaluation in FR, NL, NO, NZ, SE, UK.

Tabelle 9a

	FR	NL	NO
Verfügbarkeit von Behandlungsalternativen	K.A.	Wirksame Behandlung lebensbedrohlicher Erkrankungen definiert einen therapeutischen Durchbruch, gleichbedeutend mit einem therapeutischen Mehrwert; erstmals mögliche Behandlung einer Erkrankung definiert ebenfalls einen Mehrwert.	K.A.
Innovative Eigenschaften	Ja.	K.A.	K.A.
Neue Indikation eines bereits eingeführten Arzneimittels	Ja, nicht spezifiziert wie in Bewertung eingehend.	K.A.	K.A.
Neues / r Wirkmechanismus / Wirkprinzip für eine bereits behandelbare Erkrankung	Ja, nicht spezifiziert wie in Bewertung eingehend.	K.A.	K.A.
Neuer chemischer Wirkstoff bei bereits bekanntem Wirkprinzip.	K.A.	K.A.	K.A.
Neue Wirkstoffstärke	K.A.	K.A.	K.A.
Neue Dosierung	Ja, nicht spezifiziert wie in Bewertung eingehend.	K.A.	K.A.
Neue Kombination von Wirkstoffen	Ja, nicht spezifiziert wie in Bewertung eingehend.	K.A.	K.A.
Soziale, ethische Aspekte	K.A.	K.A.	Ja, soziale Konsequenzen der Einführung des neuen Arzneimittels müssen diskutiert werden.
Bedarf der Gesellschaft (Community Need)	K.A.	K.A.	K.A.
Finanzielle Auswirkungen	K.A.	Für Patienten, für das Arzneimittelbudget, für das Gesundheitsbudget, für Krankenversicherungen und für die niederländische Gesellschaft.	Für das Gesundheitsbudget.
Auswirkungen auf Bevölkerungsgesundheit	Public Health-Auswirkungen: klassiert als vorhanden / nicht vorhanden.	K.A.	K.A.
Auswirkungen auf Organisationen und Fachkräfte	K.A.	K.A.	K.A.
Herstellerkosten für Forschung und Entwicklung	K.A.	K.A.	K.A.
Prioritäten der Regierung	K.A.	K.A.	K.A.
Sonstige Eigenschaften des Arzneimittels	Ja.	K.A.	K.A.
Stellenwert des Arzneimittels in der medizinischen Behandlungsstrategie	Therapie erster Wahl, Therapie zweiter Wahl, Salvage-Therapie, adjuvante Therapie, Arzneimittel mit eingeschränktem sowie keinem therapeutischen Stellenwert (entspricht einem fraglichen praktischen Nutzen).	K.A.	K.A.

Fortsetzung Tabelle 9a

Kuratives, präventives oder symptom-linderndes Potential	Einstufung der Arzneimitteltherapie als symptomatisch, präventiv, kurativ sowie kurativ-präventiv.	K.A.	K.A.
Schwere der zu behandelnden Erkrankung	Drei mögliche Einstufungen anhand des Risikos einer Lebensbedrohung sowie Behinderung und / oder Einschränkung der Lebensqualität.	K.A.	K.A.

Tabelle 9b

	NZ	SE	UK
Verfügbarkeit von Behandlungsalternativen	Berücksichtigung der Verfügbarkeit und Eignung von bereits vorhandenen Medikamenten.	Berücksichtigung, dass keine andere Behandlungsmethode verfügbar ist, die wesentlich geeigneter ist.	Berücksichtigung bisher fehlender Behandlungsmöglichkeiten.
Innovative Eigenschaften	K.A.	K.A.	K.A.
Neue Indikation eines bereits eingeführten Arzneimittels	K.A.	K.A.	K.A.
Neues / r Wirkmechanismus / Wirkprinzip für eine bereits behandelbare Erkrankung	K.A.	K.A.	K.A.
Neuer chemischer Wirkstoff bei bereits bekanntem Wirkprinzip	K.A.	K.A.	K.A.
Neue Wirkstoffstärke	K.A.	K.A.	K.A.
Neue Dosierung	K.A.	K.A.	K.A.
Neue Kombination von Wirkstoffen	K.A.	K.A.	K.A.
Soziale, ethische Aspekte	Ja, Verteilungsgerechtigkeit (<i>Equity</i>).	Ja, Prinzip der menschlichen Würde, Prinzip der Solidarität.	Ja, Verteilungsgerechtigkeit (horizontale und vertikale <i>Equity</i> (QALY gleichgewichtet)) und ethische Aspekte.
Bedarf der Gesellschaft (Community Need)	Ja	K.A.	K.A.
Finanzielle Auswirkungen	Für das Arzneimittelbudget sowie für die öffentlichen Gesamtgesundheitsausgaben, für Nutzer von Gesundheitsleistungen.	K.A.	Für den NHS.
Auswirkungen auf Bevölkerungsgesundheit	K.A.	K.A.	K.A.
Auswirkungen auf Organisationen und Fachkräfte	K.A.	K.A.	Bedarf an Fachkräften, an weiteren Ausbildungsmaßnahmen oder an strukturellen oder technischen Voraussetzungen (<i>service impact</i>).
Herstellerkosten für Forschung und Entwicklung	K.A.	K.A.	K.A.
Prioritäten der Regierung	Ja.	K.A.	K.A.
Sonstige Eigenschaften des Arzneimittels	K.A.	K.A.	K.A.

Quelle: eigene Darstellung.

FR = Frankreich. K.A. = keine Angaben. NHS = National Health Service. NL = Niederlande. NO = Norwegen. NZ = Neuseeland. UK = England und Wales.

6.4.4 Methoden der Arzneimittelbewertung in anderen Ländern

6.4.4.1 Berücksichtigte Evidenz

In **Österreich** müssen Unternehmen beim Antrag zur Aufnahme eines Arzneimittels in den Erstattungskodex neben Zulassungsunterlagen (Summary of Products Characteristics, SPC) und pharmakokinetischen Informationen eine Zusammenfassung klinischer Studien zum Arzneimittel einschließlich der statistischen Signifikanz der Ergebnisse einreichen, die in *peer-reviewed*-Zeitschriften publiziert wurden. Maximal drei Studien können vom Antrag stellenden Unternehmen als Schlüsselstudie (*Pivotal Study*) bezeichnet werden. Bei mehr als drei Schlüsselstudien fordert die HEK eine nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft durchgeführte Übersichtsarbeit mit Metaanalyse. Eine gesundheitsökonomische Studie ist bei Arzneimitteln erforderlich, deren therapeutischer Zusatznutzen als wesentlich eingestuft wird. Eine Liste der einzureichenden Daten ist in der Anlage der Verfahrensordnung der HEK aufgeführt⁸³.

Die HEK überprüft und analysiert die eingereichten Unterlagen. Wenn sie eine Empfehlung ausspricht, die vom Antrag des Unternehmens abweicht, können externe Gutachten eingereicht werden. Die vom Hersteller beauftragten Experten müssen auf einer Liste des Bundesministeriums für Gesundheit und Frauen geführt und von der EMEA akkreditiert sein.

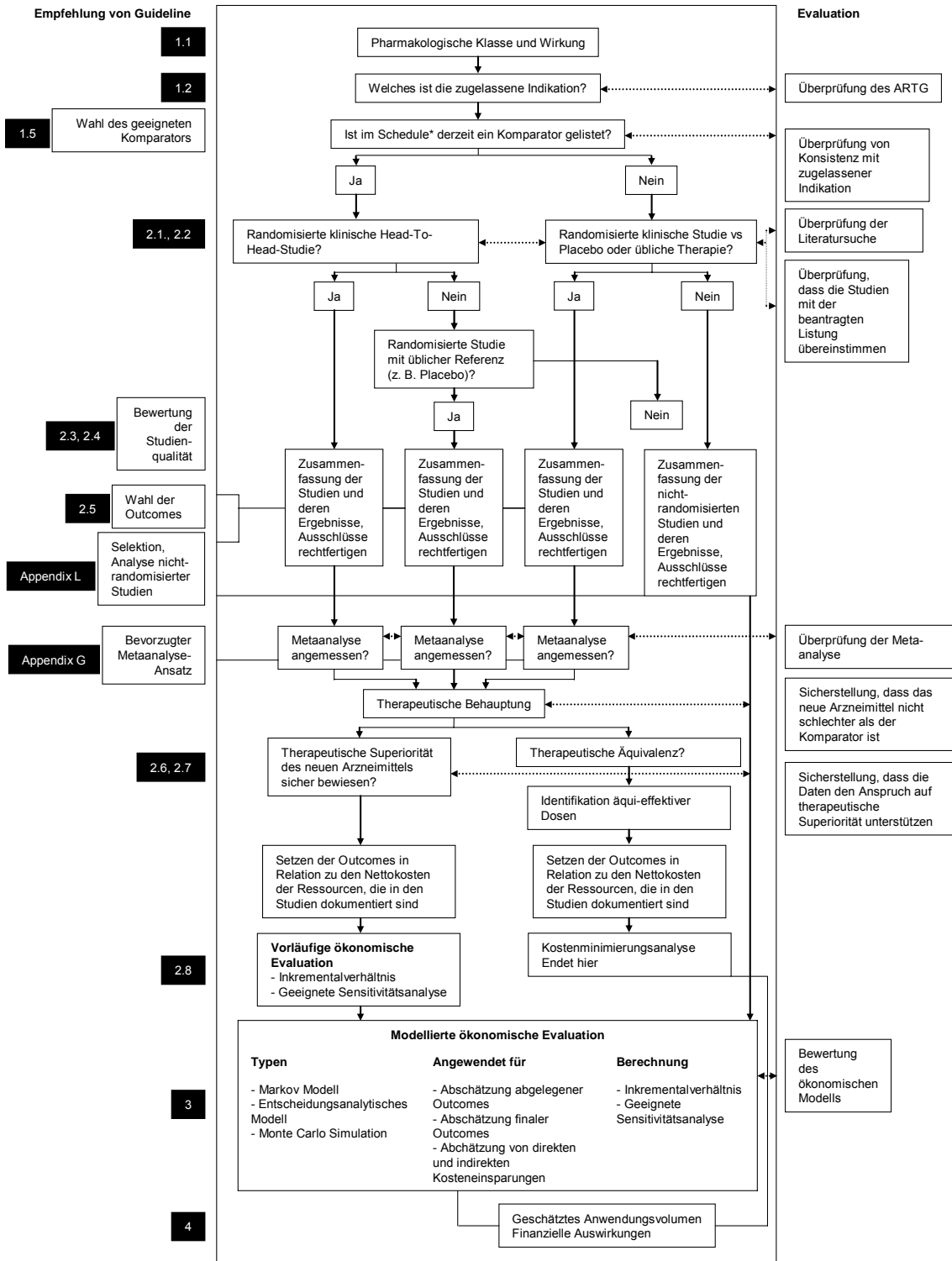
In **Australien** stellen pharmazeutische Unternehmen beim Ministerium für Gesundheit und Alter für Aufnahme ihres Arzneimittels in das öffentliche PBS einen Antrag, der eine systematische Übersicht (ggf. mit Metaanalyse) und ökonomische Evaluation (mit Modellierung) enthalten muss und im Durchschnitt 400 Seiten umfasst¹⁰. Die Anforderungen sind in den vom Ministerium publizierten Leitlinien des PBAC (Abbildung 10) und in einem gesonderten Handbuch zur Kostenkalkulation zusammengefasst^{42, 44}.

Jeder Antrag wird einer detaillierten Evaluation durch das PBAC unterzogen, die bis zu zwei Personenwochen dauert. Dies schließt eine Wiederholung der Literaturrecherche, eine Kontrolle der klinischen und ökonomischen Studienergebnisse im Original einschließlich der Überprüfung von Kostenkalkulationen und eine Validierung der Schlüsselannahmen in den Modellen ein, die von den Unternehmen (z.B. als Computermodelle) zur Verfügung gestellt wurden. Endprodukt ist ein zusammenfassender Bericht an den nationalen Gesundheitsminister, der auf diese Schlüsselemente und deren Einfluss auf die Empfehlung des PBAC eingeht.

Beim PMPRB in **Kanada** müssen Unternehmen obligat mindestens zwei und höchstens fünf kontrollierte, doppelblinde, statistisch einwandfreie und in *peer-reviewed*-Zeitschriften publizierte klinische *Head-To-Head*-Studien einreichen. Ergänzend liefern sie eine vollständige MEDLINE-Recherche zu klinischen Studien (auch placebokontrolliert) bzw. zu systematischen Übersichten zum Arzneimittelprodukt oder zur Produktklasse. Der Schedule 8 der PMPRB-Guidelines fasst zusammen, welche Unterlagen abzugeben sind¹⁴⁵. Die Empfehlungen der Human oder Veterinary Drug Advisory Panels innerhalb des PMPRB basieren auf der Bewertung wissenschaftlicher, publizierter Evidenz einschließlich der Anträge der Hersteller. Inwieweit dieser Evaluation ein systematischer Ansatz zugrunde liegt, geht aus den untersuchten Dokumenten nicht hervor.

Im Rahmen des CDR-Verfahrens zur Überprüfung der Erstattungsfähigkeit von neuen Arzneimitteln in **Kanada** erstellt das CDR-Direktorium des CCOHTA zusätzlich zu eingereichten Unterlagen des Unternehmens (in *peer-reviewed*-Zeitschriften publizierte Studien, unpublizierte Daten, gesundheitsökonomische Analyse, Modelle) selbst systematische evidenzbasierte klinische und gesundheitsökonomische Übersichtsarbeiten sowie Modellierungen, die Grundlage für Empfehlungen des CEDAC sind. Die Überprüfung der Studien und die Bewertung ihrer Ergebnisse auf interne und externe Validität erfolgt durch zwei unabhängige Reviewer^{26, 28}.

In der **Schweiz** müssen Hersteller mit dem Gesuch zur Aufnahme ihres Produkts in die Spezialitätenliste neben Zulassungsunterlagen die drei wichtigsten klinischen Arbeiten einreichen, die in der Regel in anerkannten Zeitschriften (z.B. The Lancet, New England Journal of Medicine) publiziert sein sollten. Fakultativ sind pharmakoökonomische Studien und epidemiologische Daten der zu behandelnden Krankheiten beizufügen. Den vom BAG publizierten Dokumenten ist nicht zu entnehmen, in welchem Umfang die EAK eine unabhängige Literatursuche und -analyse vornimmt¹⁸.



Quelle: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)⁴².

* = Pharmaceutical Benefits Schedule entsprechend einer Positivliste ARTG = Australian Register of Therapeutic Goods. PBAC = Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.

Abbildung 10: Schema für Schlüsselentscheidungen bei der Vorbereitung und der Bewertung von Anträgen beim PBAC.

In **Finnland** muss der Hersteller in einem Antrag an das PPB den Großhandelspreis u.a. durch eine detaillierte und umfassende Beurteilung des zusätzlichen zu erwartenden Nutzens und der Kosten der Arzneimitteltherapie auf Basis aller relevanten klinischen und gesundheitsökonomischen Studien rechtfertigen, die einer nicht genauer spezifizierten Überprüfung durch das PBB unterzogen werden.

Anforderungen an die pharmakoökonomischen Analysen sind in ministeriell publizierten Leitlinien formuliert¹²³.

In **Frankreich** müssen Unternehmen klinische Studien zum Vergleich mit den Komparatoren, Zulassungsunterlagen und pharmakologische Daten zum Arzneimittel sowie epidemiologische Angaben zu den jeweiligen Erkrankungen vorlegen, die die Grundlage der Bewertung durch die CT bilden¹⁰⁵. Ein interner Gutachter der CT und ein bis zwei externe Gutachter erstellen einen Bewertungsbericht, der Angaben zur betroffenen Erkrankung und bestehenden therapeutischen Alternativen und eine Analyse des SMR bzw. der ASMR im Vergleich zu erstattungsfähigen Arzneimitteln derselben therapeutischen Gruppe und des Stellenwert des begutachteten Arzneimittels in der medizinischen Behandlungsstrategie enthält. Inwieweit die Kommission eigenständig Literatur und andere Daten recherchiert und analysiert, bleibt in den untersuchten Dokumenten unklar.

In **Norwegen** müssen die Unternehmen eine systematische und umfassende Literaturrecherche zu klinischen Studien in allen relevanten Datenbanken durchführen und mit Angabe aller Suchdetails (z.B. Ein- und Ausschlusskriterien) einreichen. Empfohlen wird die Erstellung systematischer Übersichten, ggf. mit Metaanalysen. Obligat ist die Vorlage pharmakoökonomischer Studien in Erfüllung der Anforderungen der von der NoMA publizierten Guidelines^{136, 136}. Die Unterlagen der Hersteller werden überprüft und durch eigene Analysen von der NoMA zu klinischen und ökonomischen Daten ergänzt, ohne dass das Verfahren im Detail publiziert ist.

In den **Niederlanden** prüft und bewertet die CFH die vom Hersteller eingereichten Anträge sowie Unterlagen und formuliert auf dieser Basis seine Empfehlungen an das Ministerium. Eingereicht werden muss eine systematische Literaturrecherche zu klinischen Studien, die in *peer-reviewed*-Zeitschriften publiziert wurden, systematischen Übersichten und Metaanalysen (orientiert an der *Checklist for Researchers* des Centre for Reviews and Dissemination der University of York in Großbritannien¹⁹²). Gesundheitsökonomische Analysen, die sich an den nationalen Leitlinien orientieren sollten, sind dann Bestandteil des Antrags, wenn der Hersteller einen therapeutischen Mehrwert für das Arzneimittel anzeigt³⁶.

Die PHARMAC in **Neuseeland** hat ein System entwickelt, bei dem sein PTAC bzw. die eingesetzte Unterkommissionen - zusätzlich und unabhängig zu den eingereichten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmens - systematisch relevante klinische und ökonomische Ergebnisse identifizieren und analysieren. Dies beinhaltet die Bewertung der über eine Recherche identifizierten Literatur einschließlich einer kritischen strukturierten Beurteilung und Einordnung in der Evidenzhierarchie, Bewertung möglicher Publikationsbias und fehlender Evidenz und eine zusätzliche Einbeziehung von Meinungen von Klinikern sowie einen abschließenden Reviewprozess.

Auch in **Schweden** führen Projektgruppen des PBB eine umfangreiche klinische und gesundheitsökonomische Datenrecherche und -analyse einschließlich Modellierungen zusätzlich zu den Unterlagen der Unternehmen durch.

In **England und Wales** basieren die Empfehlungen des NICE auf einer systematischen Übersicht der relevanten klinischen und ökonomischen Evidenz durch externe unabhängige, in der Regel akademische Institutionen, die vom nationalen HTA-Programm beauftragt werden. Inwieweit eingereichte Studien und Datenmaterial der Hersteller berücksichtigt werden ist davon abhängig, wie diese mit den zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien korrelieren. Der Assessment-Bericht, der nach 30 Tagen fertig gestellt sein sollte, beinhaltet eine systematische Übersichtsarbeit der klinischen Evidenz, eine Beurteilung der ökonomischen Evidenz, ein durch die AG durchgeführtes ökonomisches Modell sowie eine Bewertung der Informationen der Stakeholder. Dieser Bericht dient in seiner vollständigen Form dem Appraisal-Komitee als Basisdokument für das im Anschluss durchzuführende Appraisal.

Unpublizierte Daten

Daten nicht publizierter Studien oder zusätzliche Daten von Studien, bei denen Informationen nur ausschnittsweise, z.B. nur in Zusammenfassungsverform, veröffentlicht wurden, gelten als unpublizierte Evidenz. Da diese Information sich systematisch von der veröffentlichten Evidenz unterscheiden kann, muss sie zum einen einbezogen, zum anderen aber auch besonders kritisch evaluiert werden.

In **Österreich** werden für das Verfahren der Arzneimittellevaluation durch die HEK nicht publizierte Studien (z.B. Zulassungsstudien) nur dann berücksichtigt, wenn seitens des antragstellenden Unternehmens dem Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherung das Recht eingeräumt wurde,

diese Unterlagen gegenüber Dritten zu verwenden. Punkte, die vom antragstellenden Unternehmen ausdrücklich als Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse bezeichnet werden, bleiben von der Verwendung gegenüber Dritten ausgenommen.

In **Kanada** (CDR) berücksichtigen die Reviewer ausdrücklich unpublizierte Daten zu Sicherheit, Wirksamkeit und Anwendung eines Arzneimittels bei der Behandlung einer Erkrankung oder eines Zustands.

In **Norwegen** müssen mit dem Antrag auf Kostenerstattung alle nicht publizierten Studien und Analysen zum betreffenden Arzneimittel, die sich auf die jeweilige Indikation beziehen, mit eingereicht werden.

Auch in **Australien** und **Schweden** geht unpubliziertes oder vertrauliches Material in die Bewertung ein, jedoch wird in den analysierten Dokumenten nicht klargestellt, in welchem Umfang und mit welcher Systematik dies geschieht.

Das NICE in **England und Wales** berücksichtigt zwar unpubliziertes Material, akzeptiert dies aber teilweise unter dem Abkommen der Vertraulichkeit, d.h., wenn z.B. die von den Unternehmen zur Verfügung gestellte Information wirtschaftlich sensibel ist (*commercial in confidence*) oder zukünftige Veröffentlichungsrechte negativ tangiert sind (*academic in confidence*). Das Bestreben des NICE ist es jedoch, den Anteil des *in-confidence*-Materials, d.h. die der Öffentlichkeit nicht zugänglichen Daten, so gering wie möglich zu halten.

Das NICE besitzt eine umfangreiche Webseite, die detailliert über das Arbeitsprogramm des Instituts informiert und alle End- und Zwischenprodukte des Bewertungsprozesses mit der einzigen Ausnahme der als *in confidence* gekennzeichneten Informationen publiziert. Hierbei handelt es sich um Datenmaterial, das nicht zur Weitergabe bestimmt ist und daher von sämtlichen Dokumenten, die im Rahmen des Appraisal-Prozesses weitergegeben oder veröffentlicht werden, ausgeschlossen wird. Ein Großteil solcher Informationen stammt von Herstellern und Sponsoren, denen durch das NICE die Möglichkeit eingeräumt wird, Daten aus kommerziell sensiblen Bereichen von ihrer Weitergabe und Veröffentlichung auszuschließen¹⁷³.

U.a. als Reaktion auf Kritik der WHO an der Transparenz seines Bewertungsverfahrens¹⁶⁴ hat das NICE 2004 ein Übereinkommen mit der Pharmaindustrie getroffen und Leitlinien zum Umgang mit unpubliziertem und vertraulichem Material (*Commercial in Confidence*) veröffentlicht, die sowohl den Bedarf des NICE, seine Empfehlungen auf umfassende Evidenz zu gründen als auch die Rechte des Dateninhabers, die Strategie zur Veröffentlichung festzulegen, anerkennen:

Alle publizierten Informationen gelten grundsätzlich als nicht mehr vertraulich. In allen anderen Fällen wird anerkannt, dass der Dateninhaber das Recht zur endgültigen Entscheidung über die Weitergabe von Information an die Öffentlichkeit behält. Das NICE und die Industrie streben in Verhandlungen eine jeweils geeignete Lösung an. So wird dem NICE in dem Übereinkommen das Recht eingeräumt, Daten zu Design und Ergebnissen von unpublizierten Studien zu verwenden, sofern es nicht vor Ablauf eines Jahrs aus diesem Material öffentlich zitiert. Informationen über Preise, die z.B. in eigene Berechnungen des NICE bei Modellierungen eingehen, werden durch das NICE nicht vor Markteintritt des Produkts im Vereinigten Königreich öffentlich gemacht. Der Publikation von industrieeigenen Modellrechnungen müssen die Unternehmen zustimmen¹³³.

Auch in den **Niederlanden** wird die Notwendigkeit gesehen, in einigen Situationen zusätzlich zu in den Studien publizierten Daten Zugang zu detaillierten Informationen zu erhalten und so wird vertrauliches Material unter Wahrung von Patienten- und Herstellerinteressen berücksichtigt.

6.4.4.2 Auswahl von Komparatoren und Festlegung der zu prüfenden Indikationen

Die Ergebnisse der Evaluation eines Arzneimittels, basierend auf einem Vergleich mit einer anderen Behandlung, werden entscheidend von der Wahl des Komparators bestimmt. Daher ist die Auswahl der geeigneten Vergleichstherapie sowohl für die Bewertung des therapeutischen Nutzens als auch für die ökonomische Evaluation von enormer Wichtigkeit.

Welche Komparatoren schlagen die Institutionen als geeignet vor?

Es gilt grundsätzlich zwei verschiedene Verfahren zur Auswahl von Komparatoren zu unterscheiden:

- Eine erste Gruppe von Ländern (**A**) fordert indikationsbezogen den Vergleich mit *bis zu drei ausdrücklich definierten Komparatoren*, d.h. mit anderen Arzneimitteln und/oder mit nicht-medikamentösen Therapien: Australien, Kanada (CDR), Finnland, Frankreich, Norwegen, Neuseeland (bei neuen Arzneimitteln), Vereinigtes Königreich (Tabelle 10).
- Eine zweite Gruppe von Ländern (**B**) vergleicht das Arzneimittel mit *allen* Produkten aus *einer* mehr oder weniger eng gefassten *therapeutischen Gruppe*, d.h. ausschließlich mit anderen Medikamenten: Österreich, Kanada (PMPRB), Schweiz, Frankreich, Schweden (bei Überprüfung der Positivliste) (Tabelle 12).

Bei der CT in Frankreich finden sich beide Begutachtungsverfahren, also sowohl die Bewertung eines neuen Arzneimittels mit einer therapeutisch vergleichbaren Gruppe von Arzneimitteln als auch mit definierten einzelnen Komparatoren.

A Vergleich mit einzelnen Komparatoren

Laut Gesetz wird in **Australien** ein Hauptkomparator bestimmt, der der Therapie entspricht, die das neue Medikament in der Praxis ersetzt. Diese Therapie ist aber oftmals schwierig zu definieren. Auch ist in manchen Fällen ein Vergleich mit mehreren Komparatoren notwendig. Die Guidelines des PBAC schlagen daher eine pragmatische Vorgehensweise vor: Verglichen werden soll das neue Arzneimittel mit dem am häufigsten verschriebenen und bereits gelisteten Arzneimittelprodukt, und zwar in der gleichen oder ähnlichen Indikation und in einer ähnlichen Darreichungsform. Für Medikamente, für die kein passendes Vergleichspräparat zur Verfügung steht, stellt das PBAC das neue Produkt der bisherigen medizinischen Standardtherapie gegenüber. Im Detail wird das Verfahren zur Definition eines adäquaten Komparators wie folgt formuliert:

a) Wenn es bereits gelistete pharmakologische Analoga gibt, sollte als Hauptkomparator üblicherweise das Arzneimittel gewählt werden, das bei der größten Anzahl der Patienten verordnet wird. Wenn es zwischen den Indikationen des neuen Arzneimittels und seiner Analoga wichtige Unterschiede gibt, ist es angemessen, mit dem Arzneimittel zu vergleichen, das in dieser Indikation bei der größten Patientenpopulation (Hauptindikation) verschrieben wird.

b) Auch wenn das neue Medikament eine neue therapeutische Klasse begründet, es aber bei einer seiner Indikationen andere Arzneimittel gibt, die allgemein bei dieser Indikation angewendet werden, ist der Hauptkomparator üblicherweise das Arzneimittel, das in dieser Indikation bei der größten Patientenpopulation verschrieben wird.

c) Wenn es kein vergleichbares gelistetes Arzneimittel gibt, ist der Hauptkomparator üblicherweise die derzeitige medizinische Standardbehandlung (d.h. chirurgische Verfahren oder nicht-medikamentöse konservative Behandlungen).

Beim **CDR-Verfahren** in **Kanada** geben die Guidelines den Vergleich des Arzneimittels mit zwei formalen Komparatoren für alle zugelassenen Indikationen vor:

1. mit der derzeitigen Praxis in Kanada,

d.h. mit anderen Arzneimitteln oder nicht-medikamentösen Therapien (andere konservative sowie chirurgische Verfahren). Die derzeitige Praxis wird über die meist prävalente Praxis oder - bei mehreren möglichen Alternativen - die derzeitige Praxis gewichtet nach Marktanteil definiert.

2. mit der Minimalpraxis,

d.h. mit dem Komparator mit den geringsten Kosten, der wirksamer als Placebo ist oder mit der Nichtstun-Alternative.

Zusätzlich zu den formalen Komparatoren müssen im Antrag des Unternehmens alle weiteren angemessenen Komparatoren zumindest diskutiert werden. Die therapeutische Dosisäquivalenz von Arzneimitteln im Vergleich muss gerechtfertigt sein und unter der Angabe erfolgen, ob sie aus direkten oder indirekten Vergleichsstudien stammt.

In **Finnland** ist der Komparator zunächst immer die am häufigsten bei der gleichen Indikation angewandte therapeutische Alternative. Wenn das fragliche Arzneimittelprodukt ein / e bestimmte / s medizinische / s Produkt oder Therapie ersetzen soll, sollte es zusätzlich damit verglichen werden.

Alternativ oder zusätzlich schlägt das PPB den Vergleich mit der besten und der minimalen (d.h. keine Medikation) Therapie vor.

Die pharmakoökonomischen Leitlinien in **Schweden** geben vor, dass das fragliche Arzneimittel mit der in Schweden am häufigsten angewandten Therapie, also sowohl mit einer anderen medikamentösen, einer nicht-medikamentösen oder keiner Behandlung, verglichen wird.

In den **Niederlanden** wird das neue Medikament mit der Standardbehandlung oder der üblichen Behandlung (*standaard- / gebruikelijke behandeling*) verglichen. Die Standardbehandlung entspricht der Behandlung der ersten Wahl in der Praxis mit belegter Wirksamkeit (*effectiveness*). Falls die Wirksamkeit der Behandlung noch nicht bewiesen ist und Erfahrungen unzureichend sind, wird sie mit der üblichen Behandlung verglichen. Das vom CVZ herausgegebene pharmakotherapeutische Verzeichnis „Kompass“ mit Hinweisen zur Arzneimitteltherapie für Apotheker und Ärzte führt auf, welche Arzneimittel in den Niederlanden als Standardbehandlung oder übliche Behandlung gelten³⁸.

In **Norwegen** wird der Vergleich entweder mit der häufigsten Behandlung oder der Therapie der ersten Wahl empfohlen. Die Nichtstun-Alternative kann herangezogen werden, wenn es bisher keine relevante Behandlungsalternative gibt. Alternativ schlagen die Guidelines die günstigste Behandlungsalternative vor. Das Dosierungs- und Behandlungsregime (z.B. Dauer der Behandlung) sollte vergleichbar und sowohl beim begutachteten als auch beim Referenzarzneimittel zugelassen sein und die übliche Praxis spiegeln.

Die vorhandene gängige oder nächstbeste Behandlungsalternative und Nichtstun-Alternative wird in **Neuseeland** als Komparator herangezogen.

Das NICE in **England und Wales** fordert den Vergleich mit der besten therapeutischen Alternative, berücksichtigt jedoch auch alle relevanten Komparatoren, die der derzeitigen nationalen klinischen Routinepraxis entsprechen sowie den natürlichen Krankheitsverlauf ohne Behandlung.

Tabelle 10: Komparatoren beim Vergleich einer Arzneimittelbehandlung.

Übliche, d.h. am häufigste angewandte klinische Praxis	AU, CA (CDR), FI, FR, NL, NO, NZ, SE, UK
Beste therapeutische Alternative	FI, NL, NO, NZ, UK
Therapie, die ersetzt wird	AU, FI
Günstigste therapeutische Alternative	FR, CA (CDR), NO
Nichts-Tun	CA (CDR), FI, NO, NZ, UK

Quelle: eigene Darstellung.

AU = Australien. CA = Kanada. CDR = Common Drug Review. FI = Finnland. FR = Frankreich. NL = Niederlande. NO = Norwegen. NZ = Neuseeland. SE = Schweden. UK = England und Wales.

B Vergleich mit allen Medikamenten einer definierten therapeutischen Gruppe

In **Österreich** vergleicht die 2004 gegründete HEK laut ihrer Verfahrensordnung das begutachtete Arzneimittel bei der medizinisch-therapeutischen Evaluation mit bereits erstattungsfähigen Arzneimitteln. Die Auswahl vergleichbarer Arzneimittel erfolgt - soweit zweckmäßig - auf Basis der vierten Ebene der ATC-Klassifikation der WHO (therapeutisch-pharmakologisch-chemische Untergruppe) und zwar in gleicher oder praktisch gleicher Darreichungsform sowie in medizinisch zweckmäßigster Dosierung des begutachteten Arzneimittels und therapeutischen Dosisäquivalenz der Komparatoren. Für letztere müssen dosisabhängige Unterschiede in den klinischen Outcomes mit Daten belegt werden. Komparatoren für die gesundheitsökonomische Evaluation sind nicht spezifiziert.

Beim **PMPRB** in **Kanada** werden zum therapeutischen Vergleich des fraglichen neuen Arzneimittelprodukts alle erhältlichen Arzneimittel herangezogen, die sich an die gleiche zugelassene Indikation richten, die absehbar das primäre Anwendungsgebiet des begutachteten Arzneimittels ist. Vergleichsarzneimittel werden ausgewählt, indem sowohl therapeutisch vergleichbare Produkte (nach ATC-Klassifikation der WHO) als auch vergleichbare Darreichungsformen und Dosierungsschemata identifiziert werden.

Tabelle 11: Liste vergleichbarer Darreichungsformen.

topisch	nasal/pulmonal	oral fest
Aerosol	abgemessen	Brausegranulat
Auflage	zubereite Dosis	Brausetablette
Creme	Aerosol	Brausepulver
Gel	Gas	Ernährungsmischung*
Flüssigkeit	Lösung	Kapsel
Konzentrat	Puder	Rezeptur mit modifizierter Freisetzung
Lösung	Spray	Tablette
Paste	Tropfen	
Pflaster		
Puder		
Shampoo		
Spray		
Verband		
oral flüssig	vaginal	parenteral
Lösung	Creme	Implantat
Pulver für Lösung	Dusche	Injektion mit modifizierter Freisetzung
Pulver für Suspension	Einlage	Lösung
Pulver für Trinkwasser	Gel	Pulver für Lösung
Rezeptur mit modifizierter Freisetzung	Konus	Suspension oder Emulsion
Suspension	Ovulum	
Tropfen	Schaum	
	Schwamm	
	Suppositorium	
	Tablette	
	Tampon	
otisch/ophtalmologisch	rektal	dental/sublingual/bukkal
Anwendung mit modifizierter Freisetzung okular	Creme	Gel
Flüssigkeit	Klysma	Gummi
Gel	Salbe	Lösung
Pulver für Lösung	Schaum	Lutschtablette
Salbe	Suppositorium	modifizierte Freisetzungsf orm bukkal
Suspension	Suspension	Mundspülung
Tropfen		Pulver für Suspension
		Spray bukkal
		Spray sublingual
		Sublingualtablette
		Suspension

Quelle: Patented Medicine Prices Review Board (PMPRB)¹⁴⁵.

* = für Primäranwendung.

Die Guidelines des PMPRB beschreiben detailliert die Definition von vergleichbaren Produkten mit den drei Schritten:

- Auswahl einer vergleichbaren therapeutischen Gruppe
- Auswahl der Darreichungsform
- Festlegung des Dosierungsschemas.

Im ersten Schritt wird die Vergleichsebene festgelegt: Ausgangspunkt ist ATC-Klassifikation der WHO. Vergleichbare Medikamente werden typischerweise aus der ATC-Untergruppe oberhalb der einzelnen chemischen Substanz identifiziert: Dies ist normalerweise die vierte ATC-Ebene. Wenn entsprechende Arzneimittel nicht in dieser Ebene identifiziert werden können, werden Medikamente der nächsthöheren oder anderer Ebenen gewählt. In einigen Fällen kann es angebracht sein, von der

fünften Ebene, d.h. der Ebene der einzelnen chemischen Substanz auszuwählen. Die Auswahlkriterien sind die Indikation und der therapeutischer Einsatz (*Use*) und können andere Faktoren wie die Wirkungsweise, Wirkungsspektrum oder chemische Familie einschließen. Wenn das identifizierte Medikament nicht klinisch äquivalent oder ungeeignet für einen Vergleich ist, kann das PMPRB den Vergleich mit diesem Arzneimittelprodukt weglassen. So können Arzneimittelprodukte mit Hauptanwendung in anderen als der Primärindikation des neuen Arzneimittelprodukts vom Vergleich ausgeschlossen werden. Ebenso kann das PMPRB Produkte von anderen ATC-Ebenen wählen, wenn diese klinisch äquivalent für die entsprechende Indikation des begutachteten Arzneimittels sind.

Im zweiten Schritt werden für jedes vergleichbare Medikament jene Arzneimittelprodukte mit der gleichen oder einer vergleichbaren Darreichungsform wie das neue Arzneimittelprodukt ausgewählt. Das PMPRB geht dabei nach einer in seinen Guidelines publizierten Liste vor, die unterschiedliche Darreichungsformen jeweils innerhalb der folgenden Applikationsformen als vergleichbar gruppiert (Tabelle 11): topisch, nasal / pulmonal, oral fest, oral flüssig, vaginal, parenteral, otisch / ophthalmologisch, rektal und sublingual / bukkal. Wenn keine vergleichbare Darreichungsform identifiziert werden kann, können auch andere Darreichungsformen angewendet werden, wenn diese die entsprechende Indikation betreffen und eine klinisch äquivalente Wirkung haben.

Im letzten Schritt wird das geeignete Dosierungsschema festgelegt. Allgemein gilt ein Dosierungsschema als passend, das bei akuten Indikationen eine Behandlungskur, bei chronischen Indikationen eine Tagesdosis (basierend auf der Erhaltungsdosis) zugrunde legt. Das Dosierungsschema, das für Vergleichszwecke empfohlen wird, ist normalerweise nicht höher als das Maximum der im Allgemeinen - unter Berücksichtigung relevanter klinischer Variablen - empfohlenen Dosierung. Für das Dosierungsschema wird jeweils die am ehesten angemessene Stärke des Medikaments gewählt.

Auch in der **Schweiz** wird ein neues Medikament ausschließlich mit anderen Arzneimitteln verglichen und zwar mit mindestens einem vergleichbaren erstattungsfähigen Arzneimittel mit gleicher Indikation oder ähnlicher Wirkungsweise, in begründeten Fällen auch mit einem Arzneimittel, das nicht in der Spezialitätenliste aufgeführt ist. Genauere Angaben, wie die Referenzarzneimittel ausgewählt werden, sind durch das BAG nicht publiziert.

In **Frankreich** erfolgt im Rahmen der ASMR-Klassifikation der Vergleich mit anderen Arzneimitteln der gleichen therapeutischen Gruppe, die auf der Positivliste gelistet sind. Zunächst werden mögliche Arzneimittelkomparatoren aus der gleichen pharmakotherapeutischen Klasse, d.h. aus der dritten Ebene ATC-Klassifikation der WHO, ausgewählt und als weiteres eingrenzendes Klassifikationssystem die ACP (Anatomisch-klinisch-pharmakologische)-Nomenklatur verwendet.

Aus diesen Medikamenten werden als Komparatoren folgende Medikamente ausgewählt⁹⁸:

a) Produkte, die „als erste nach der Anzahl der Behandlungstage“ kommen (entspricht dem am häufigsten verordneten Produkt).

Der Vergleich der neuen Arzneimittelspezialität erfolgt mit jedem dieser Produkte in der entsprechenden Dosierung und Darreichungsform, sofern dies Produkte ähnlicher Indikation sind und in der gleichen therapeutischen Strategie eingesetzt werden. Das Kriterium „Anzahl der Behandlungstage“ ist nicht immer sachdienlich, so z.B. bei variierendem Dosierungsschema innerhalb der gleichen Indikation oder bei unterschiedlicher Nachfrage, bei bestimmten galenischen Formen oder wenn das Medikament verschiedene Indikationen mit unterschiedlichen Dosierungsschemata hat. In diesen Fällen ist möglich, ein weniger geeignetes Kriterium wie z.B. Anzahl an Einnahmeeinheiten, die Grammzahl oder die Anzahl verkaufter Einheiten heranzuziehen.

b) Das vom Standpunkt der Behandlungskosten wirtschaftlichste Produkt.

Der Vergleich der neuen Arzneimittelspezialität erfolgt mit dem günstigsten Produkt bei gleicher Indikation in der entsprechenden Dosierung und Darreichungsform. Die medikamentösen Behandlungskosten werden als Tagestherapiekosten auf Basis des Dosierungsschemas bei der Marktzulassung ausgedrückt. Wenn dieser Berechnungsmodus nicht sachdienlich ist, ist es möglich sich auf die Kosten pro Einnahmeeinheit, Kosten pro Gramm, auf die Kosten einer Packung oder Kosten einer Kur zu beziehen.

c) Das zuletzt in die Positivliste aufgenommenen Produkt. Dieses Produkt muss in Dosierung und / oder Darreichungsform nicht der neuen Arzneimittelspezialität entsprechen.

Auch in **Schweden** ist im Rahmen der Überprüfung der Positivliste der Ausgangspunkt zur Auswahl einer Gruppe vergleichbarer Arzneimittelprodukte die ATC-Klassifikation der WHO und zwar die zweite Ebene (d.h. therapeutische Untergruppe). In den meisten Fällen ist auf dieser Ebene eine Vergleichbarkeit gegeben. In einigen Fällen wird es jedoch als angemessener angesehen, die dritte Ebene (therapeutisch-pharmakologische Untergruppe) zu wählen, oder aber verschiedene Ebenen in einer Gruppe zusammenzufassen. Da alle Arzneimittel für die Behandlung einer Erkrankung jeweils vergleichend begutachtet werden sollen, können außerdem einzelne Produkte, deren Hauptanwendungsgebiet von dem der meisten anderen Arzneimittel in der jeweiligen ATC-Gruppe abweicht, in andere Gruppen verlagert werden.

Tabelle 12: Auswahl einer therapeutisch vergleichbaren Gruppe von Komparatoren.

Land	Ausgangspunkt zur Auswahl vergleichbarer Arzneimittelgruppen
AT	4. ATC-Ebene (therapeutisch-pharmakologisch-chemische Untergruppe)
CA (PMPRB)	4. ATC-Ebene (therapeutisch-pharmakologisch-chemische Untergruppe)
FR	3. ATC-Ebene (therapeutisch-pharmakologische Untergruppe)
SE	2. ATC-Ebene (therapeutische Untergruppe)

Quelle: eigene Darstellung.

AT = Österreich. ATC = Anatomisch-therapeutisch-chemisch. CA = Kanada. FR = Frankreich. PMPRB = Patented Medicine Prices Board. SE = Schweden.

Festlegung der zu prüfenden Indikationen

Sofern Angaben gemacht wurden, evaluieren von den analysierten Institutionen das CEDAC in **Kanada** (CDR), das PBB in **Schweden**, die CFH in den **Niederlanden**, die NoMA in **Norwegen** und - in der Regel - das NICE in **England und Wales** Arzneimittel für alle zugelassenen Indikationen. Das CEDAC berücksichtigt als einzige Institution zudem auch mögliche Anwendungsgebiete außerhalb der kanadischen Zulassung (*Off-Label-Use*) und versucht - basierend auf Literaturangaben und anderen Indikationen im Ausland - deren Etablierungsgrad zu beurteilen.

In anderen Ländern wird dagegen die Begutachtung auf bestimmte Anwendungsgebiete beschränkt:

In **Österreich**, **Australien**, **Frankreich**, **Finnland** wird bei mehreren zugelassenen Indikationen nur das Hauptanwendungsgebiet berücksichtigt, definiert als die (voraussichtlich) „häufigste“ (Österreich), „wichtigste“ (Finnland) bzw. „bei der größten Patientenpopulation verordnete“ (Australien) Indikation.

Beim PMPRB in **Kanada** werden neue Arzneimittelprodukte entsprechend der Indikation kategorisiert, für die das Medikament den größten therapeutischen Vorteil im Verhältnis zu alternativen Therapien bei der gleichen Indikation bei einer bedeutenden Patientenpopulation bietet. Die so identifizierte Indikation entspricht der so genannten Primärindikation. Dieses Verfahren schließt daher seltene medizinische Zustände oder Erkrankungen aus (d.h. mit niedriger Inzidenz und Prävalenz in Kanada). Wenn es keine offensichtliche Primärindikation gibt (z.B. wenn das Arzneimittel einen Durchbruch bei zwei Indikationen bedeutet), wird die zugelassene Indikation, die voraussichtlich den größten Umsatz erzielt, herangezogen. Die Schätzung des Umsatzes kann auf mehreren Quellen basieren, einschließlich aktueller Verordnungen (wenn erhältlich), epidemiologischer Daten (kanadische Inzidenz und Prävalenz) und Verschreibungsmuster in anderen Ländern.

6.4.4.3 Bevorzugte Studiendesigns zum Vergleich von Arzneimitteln mit therapeutischen Alternativen

Bevorzugter klinischer Studientyp

Da die verlässlichste Evidenz zu relativen Behandlungseffekten mit den geringsten Verzerrungen bei experimentellen Studien zu erwarten sind, fordern die meisten Arzneimittel evaluierenden Institutionen - soweit spezifiziert - *Head-To-Head-RCT* mit hoher interner und externer Validität (Australien, Kanada (PMPRB), Finnland, Frankreich, Niederlande, Norwegen, Vereinigtes Königreich). Dies sind RCT, die Effekte des zu bewertenden Arzneimittels direkt mit den als adäquat identifizierten Komparatoren vergleichen.

Noch höher eingestuft werden gut durchgeführte systematische Übersichten und Metaanalysen dieser RCT (Österreich, Kanada, Vereinigtes Königreich).

Von vielen Institutionen bevorzugt werden RCT in „naturalistischem“ Design, d.h. Studien unter den Bedingungen der alltäglichen Versorgungssituation in den jeweiligen Ländern (Österreich, Australien, Kanada (CDR), Finnland, Niederlande, Norwegen, Vereinigtes Königreich).

Diese Designs sind jedoch nur möglich, wenn sich das Medikament bereits in der Routineanwendung befindet, also erst nach seiner Marktzulassung. Zudem ist ein Mangel von *Head-To-Head*-Vergleichen bei Arzneimitteln ein übliches Problem, da sie für die Zulassung in Phase III-Studien häufig nur placebokontrolliert untersucht wurden. Zum Zeitpunkt der Evaluation stehen also oftmals nur RCT zur Verfügung, die mit ungeeigneten Komparatoren und Ergebnisparametern sowie in unpassenden Behandlungssituationen durchgeführt oder auf bestimmte Populationen und zu kurze Zeitspannen beschränkt sind. In manchen Bereichen sind experimentelle Designs zudem methodisch nicht sinnvoll (z.B. beim Studium seltener Nebenwirkungen, seltener Krankheiten oder Endpunkte) oder ethisch nicht vertretbar (z.B. bei Erkrankungen mit hoher Letalität wie Tumorerkrankungen).

Viele Institutionen weichen in dieser Situation auf vergleichende Beobachtungsstudien mit möglichst hoher interner Validität, d.h. prospektive Kohorten- oder Fallkontrollstudien, aus (Österreich, Australien, Niederlande, Neuseeland, Vereinigtes Königreich). Auf Beobachtungsstudien wird insbesondere bei Fragen zu *Effectiveness*, d.h. der Wirksamkeit in der Alltagswirklichkeit und zur vergleichenden Beurteilung von unerwünschten Wirkungen zurückgegriffen. Die Aussagekraft wird jedoch durch größere Verzerrungen (Bias) und durch größere Störanfälligkeit durch Confounding eingeschränkt, die zu einer Überschätzung des tatsächlichen Nutzens der Therapie führen können. Auch quasi-experimentelle Designs wie Vorher-Nachher-Studien, Fallserien mit historischen Kontrollen sowie Konsensus- und Expertenmeinungen werden einbezogen, so dass es bei vielen Institutionen keinen Minimalstandard an das Design der eingeschlossenen Studien und Daten gibt (Österreich, Australien, Vereinigtes Königreich, Neuseeland). Die in der Evaluation berücksichtigten Daten zu Aspekten jenseits von Wirksamkeit der Arzneimittelbewertung z.B. zu unerwünschten Nebenwirkungen oder Lebensqualität können einem breit gefächerten und inhomogenen Spektrum quantitativer aber auch qualitativer Forschung mit entsprechend unterschiedlichen methodischen Stärken entstammen. Dazu zählen Literaturübersichten zu empirischen Studien genauso wie Datenbanken und Register zu unerwünschten Nebenwirkungen, Anwendungs- und Verordnungsdaten, Umfragen und sozialwissenschaftliche oder epidemiologische Surveys, Fallberichte wie zusammengeführte Aussagen von klinischen Spezialisten und Patienten.

Allerdings werden Aussagen zum vergleichenden klinischen Nutzen eines Medikaments, die nur auf nicht-randomisierten Studien beruhen, mit Skepsis betrachtet.

Als zweite Option, um mit einem Mangel *Head-To-Head*-RCT mit adäquaten Komparatoren im Zusammenhang mit pharmakoökonomischen Analysen umzugehen, verwenden neun der zwölf analysierten Institutionen Modellierungen der Ergebnisse klinischer Studien (Österreich, Australien, Kanada (CDR), Finnland, Niederlande, Norwegen, Neuseeland, Schweden, Vereinigtes Königreich, siehe Kapitel „Modellierungen“). Manche Institutionen schlagen außerdem den indirekten Vergleich des begutachteten Arzneimittels mit dem geforderten Komparator vor (Österreich, Vereinigtes Königreich, siehe Kapitel „Indirekte Vergleiche“).

Bevorzugter gesundheitsökonomischer Analysetyp

Es werden eine Reihe gesundheits- bzw. pharmakoökonomischer Analysetypen unterschieden, die Kosten und Gesundheitsergebnisse von zwei oder mehreren Interventionen vergleichen. Sie lassen sich in vier Grundtypen einteilen, wobei deren Bezeichnung international nicht einheitlich gebraucht wird. Wir legen dieser Studie folgende Nomenklatur zugrunde^{77, 58, 149, 170}:

Kosteneffektivitätsanalysen

In Studien dieses Typs (engl. cost effectiveness analyses) werden für die untersuchten, miteinander verglichenen Technologien die klinischen Effekte in natürlichen Einheiten (z.B. gewonnene Lebensjahre, verhinderte Infarkte, reduzierter Blutdruck) erhoben sowie die Ressourcenverbräuche erfasst und bewertet. Allerdings sind die aus klinisch-therapeutischer Sicht bedeutsamen Endpunkte nicht unbedingt mit den Präferenzen der Patienten kompatibel. Maßzahlen, die sich aus den Studien gewinnen lassen, können damit mehrere Kosteneffektivitätsrelationen der untersuchten Technologien (z.B. Vergleiche von Kosten je gewonnenem Lebensjahr; Kosten je verhindertem Infarkt) sein, die miteinander verglichen werden können.

Kostennutzwertanalysen

Bei Kostennutzwertstudien (engl. cost utility analyses) werden auf der Effektseite „Nutzwerte“ (Präferenzbewertungen von Gesundheitszuständen) erhoben. Insbesondere hat sich in der gesundheitsökonomischen Diskussion hierbei das Konzept der QALY durchgesetzt⁶⁰. Danach wird durch indirekte psychometrische (z.B. Short Form 36 (SF 36), EQ-5D der EuroQuol-Gruppe) oder direkte entscheidungsbasierte Verfahren (z.B. Rating Scale, Time-Trade-Off, Standard Gamble) ein eindimensionaler Index für die Lebensqualität ermittelt. Sodann werden „Nutzwerte“ gebildet, bei denen Gewinne an Lebensjahren und -qualität miteinander verrechnet werden. Ergebnisse von Studien dieses Typs sind Kostennutzwert ratios der untersuchten Technologien, insbesondere eine Relation von Kosten je gewonnenes QALY. Neben einer stärkeren Patientenorientierung berücksichtigen Kostennutzwertanalysen auch eine bessere Vergleichbarkeit verschiedener gesundheitlicher Interventionen.

Kostennutzenanalysen

In Studien dieses Typs (engl. cost benefit analyses) werden nicht nur die Ressourcenverbräuche (Kosten), sondern auch die Effekte (Nutzen) monetär bewertet, entweder basierend auf der Zahlungsbereitschaft der Probanden (*Willingness To Pay*) in Bezug auf die erzielten Effekte oder basierend auf dem wohlfahrtsstiftenden Beitrag der Effekte zur Erhöhung des Humankapitals⁸⁷. Maßzahl einer Kostennutzenanalyse ist der Nettonutzen (Differenz aus Nutzen und Kosten) einer Technologie. Der Vorteil dieser Evaluationsform liegt darin, dass verschiedene Programme hinsichtlich der Kostendimension miteinander verglichen werden können. Dies gilt auch für Vergleiche von gesundheitlichen Interventionen mit Maßnahmen in anderen gesellschaftlichen Sektoren. Die Monetarisierung von Effekten ist umstritten und mit methodischen Problemen behaftet. So liegt beispielsweise hinsichtlich der besten Befragungsmethode zur Ermittlung der Zahlungsbereitschaft kein internationaler Konsens vor. Im Humankapitalansatz wird nur ein Ausschnitt aus den Effekten erfasst, da ihre Wirkungen etwa auf die Lebensqualität nicht berücksichtigt werden²⁵.

Kostenminimierungsanalysen

Die Kostenminimierungsanalyse (engl. cost minimisation analysis) kommt zum Einsatz, wenn bei den untersuchten Technologien eine gleiche Effektivität angenommen wird. Damit handelt es sich um reine Kostenanalysen zur Identifikation der kostengünstigeren Variante.

Die Kostennutzwertanalyse ist die am häufigsten von den Institutionen vorgeschlagene Analyseform (Österreich, Kanada (CDR), Niederlande, Neuseeland, Schweden, Vereinigtes Königreich).

Dabei fordern das PBAC in Australien, die PHARMAC in Neuseeland und das NICE im Vereinigten Königreich ausdrücklich diesen Studientyp mit Messung der gesundheitlichen Outcomes durch QALY. Begründet wird dies damit, dass diese Analyseform den Vergleich verschiedener Gesundheitsinterventionen und damit die Priorisierung von konkurrierenden therapeutischen Alternativen zulässt, häufiger als Kostennutzenanalyse angewandt und publiziert wird sowie nicht mit dem methodischen Problemen, den Nutzen in monetären Einheiten bewerten zu müssen, behaftet ist.

Viele Institutionen akzeptieren alternativ die Kosteneffektivitäts- oder Kostennutzenanalyse (Australien, Kanada (CDR), Schweden, England und Wales), letztere wegen vieler methodischer Kritikpunkte jedoch allenfalls als Ergänzung zu Kosteneffektivitäts- oder Kostennutzwertanalysen.

Bei gleichen gesundheitlichen Ergebnissen kann die Kostenminimierungsanalyse zum Einsatz kommen (Australien, Kanada (CDR), Finnland, Norwegen, England und Wales). Allerdings weisen die Guidelines der Institutionen einschränkend darauf hin, dass ein „gleiches“ Gesundheitsergebnis, das sich nicht nur auf Wirkung, sondern beispielsweise auch unerwünschte Nebenwirkungen von Arzneimitteln beziehen soll, nur äußerst selten vorliegen wird. Zunächst sollte daher durch in *Head-To-Head*-Studien mit möglichst höchstem Evidenzlevel und äquieffektiven Dosen festgelegt (siehe Appendix G der australischen Guidelines⁴²) und mit ausreichender Power demonstriert werden, dass es keinen klinisch bedeutenden Effektunterschied gibt. Die Interpretation von „klinisch bedeutend“ muss gerechtfertigt werden (Australien, England und Wales).

Finnland und Norwegen schließlich machen keine Vorgaben zur Analyseform, sofern die Auswahl begründet ist.

6.4.4.4 Ergebnisparameter

Die bevorzugten Ergebnisparameter zur Bewertung der Überlegenheit eines Arzneimittels bei Wirksamkeit, unerwünschten Wirkungen und Patientennutzen sind bei der Mehrzahl der Institutionen der Erreichungsgrad des endgültigen, d.h. langfristigen Ziels der Behandlung (siehe Tabelle 6 und Tabelle 7, ab Seite 62).

Gewünschte Langzeiteffekte können je nach Erkrankung und ihren Folgeerscheinungen in einer verringerten Inzidenz der Gesamtmortalität / -morbidity bzw. krankheitsspezifischer Mortalität / Morbidity (Sterblichkeit und Krankheitslast), in gewonnenen Lebensjahren, in Überlebenszeiten, progressionsfreien Überlebenszeiten, verbesserter Lebensqualität, gewonnenen QALY, vermiedenen schwerwiegenden Ereignissen bzw. Nebenwirkungen (Tod, Behinderung) u.a. ausgedrückt werden (Tabelle 13).

So erläutern beispielsweise die kanadischen und australischen Guidelines, dass bei Erkrankungen, die zu Behinderung oder Tod führen, die Reduktion der Inzidenz von allgemeiner und krankheits- / zustandsspezifischer Mortalität und Morbidity (mit ggf. mehreren krankheitsspezifischen Folgen) als primäre Ergebnisparameter gelten (z.B. tödlicher bzw. nicht tödlicher Myokardinfarkt bzw. cerebraler Insult bei kardiovaskulären Erkrankungen), da diese Outcomes sowohl den langfristigen Nutzen als auch Schaden der Behandlung spiegeln, je nachdem ob sich die Inzidenz von Mortalität / Morbidity erhöht oder verringert. Ein weiteres langfristiges Ziel einer medikamentösen Blutdrucksenkung ist, die beeinträchtigte Lebensqualität durch einen Schlaganfall oder Herzinfarkt zu vermeiden und den Patienten zu seiner normalen Funktionsfähigkeit zurückzuführen.

Für Krankheiten, die nicht in Tod oder einer behindernden Krankheit resultieren, d.h. durch die Behandlung potentiell geheilt werden können (z.B. Antibiotikatherapie bei Harnwegsinfekt), sollten schwerwiegende Nebenwirkungen (Tod, Behinderung, siehe Glossar) als primäre Ergebnisparameter gelten. Ansonsten sollte die Verträglichkeit der Therapie (messbar anhand der Anzahl der Patienten mit Abbruch der Behandlung und Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen bzw. Arzneimittel-unverträglichkeit) nur als sekundärer Ergebnisparameter eingehen^{42, 25, 42}.

Tabelle 13: Beispiele für bevorzugte Ergebnisparameter.

Veränderung der Gesamt- und krankheitsspezifischer Mortalität
Veränderung der Gesamt- und krankheitsspezifischen Morbidity (mehrere Outcomes möglich)
Veränderung der Lebenszeit (z.B. gewonnene Lebensjahre, Überlebenszeit, progressionsfreie Überlebenszeit)
Veränderung der Lebensqualität
Qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALY)
Schwerwiegende unerwünschter Wirkungen (z.B. Vermeidung von Tod oder Behinderung)
Surrogatparameter nur, wenn Bedeutung für langfristiges therapeutisches Ziel wissenschaftlich etabliert

Quelle: eigene Darstellung.

Das PBAC in Australien, die PHARMAC in Neuseeland und das NICE in England definieren die Messung von QALY als den vor allen anderen Outcomes zu bevorzugenden Parameter, da dadurch der Einfluss des Arzneimittels bzw. der Alternativtherapie sowohl auf Tod, Krankheit und auf die Lebensqualität (z.B. Auswirkungen von Nebenwirkungen aus Patientenperspektive) einbezogen wird und QALY als eindimensionaler Wert für die geforderten Kostennutzwertanalysen am besten geeignet gilt^{42, 158, 132}.

Klinische Ergebnisparameter

Klinische Zielgrößen sollten ausdrücklich genannt und ihre Auswahl muss abhängig von der Fragestellung begründet werden. Die langfristige Relevanz der Ergebnisparameter sollte wissenschaftlich etabliert sein und wenn nötig mit entsprechenden Daten unterstützt werden.

So wird die Messung von Surrogat- bzw. von intermediären Ergebnisparametern, beispielsweise von leicht zu messenden physiologischen Variablen, international übereinstimmend kritisch gesehen. Denn nur bei wenigen Erkrankungen ist die eindeutige Beziehung zwischen Surrogatparametern und finalem Ergebnis wissenschaftlich belegt. Beispiele dafür sind die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und das Überleben nach Herzinfarkt oder Leberfunktionswerte im Serum und die Heilung einer viralen Hepatitis. Für einzelne Risikofaktoren (z.B. Blutdruck und Cholesterin bei kardiovaskulären

Erkrankungen) stehen prädiktive Modelle zur Verfügung, die Ereignisse einschließlich des Todes bei einer bestimmten Reduktion dieser Variablen schätzen. Oft sind Surrogatparameter jedoch klinisch-therapeutisch wenig relevant bzw. von unklarer Bedeutung für das langfristige Behandlungsziel. Wenn Surrogatparameter als Endpunkte in den Studien nicht zu vermeiden sind, fordern die Institutionen daher eine wissenschaftliche belegte Assoziation mit den finalen Outcomes. Alternativ schlagen sie im Rahmen gesundheitsökonomischer Modellierung eine Extrapolation der Ergebnisse auf das endgültige Behandlungsziel vor.^{42, 25, 132, 43, 136, 36}

Gesundheitsökonomische Ergebnisparameter

Das gesundheitliche Ergebnis wird bei Kostennutzwertanalysen in Form des Nutzwerts ausgedrückt. Der Nutzwert führt die durch die Behandlung erreichte Lebensverlängerung (gewonnene Lebensjahre) und Auswirkungen auf die Lebensqualität in einem Wert zusammen.

QALY

Das von den Institutionen präferierte und am häufigsten verwendete Maß für den Nutzwert sind die QALY¹⁵⁹. Einige Länder haben sich auf QALY als den allen anderen Effektmessern zu bevorzugenden Parameter festgelegt (Australien, Neuseeland, England und Wales).

Trotz einiger umstrittener Annahmen und Limitationen, die dem QALY-Konzept zugrunde liegen (z.B. QALY sind gleichwertig für alle Bevölkerungsgruppen und Leistungen), ist es die am meisten akzeptierte Methode, um Lebensquantität und -qualität zu kombinieren⁶⁰. Begründet liegt dies in der Übersichtlichkeit und Praktikabilität der Anwendung, der angemessenen Validität und einer theoretischen Fundierung, wenn die Nutzwertbestimmung auf der Neumann-Morgenstern-Theorie (Standard Gamble) basiert.

Aufgrund der Limitationen von QALY diskutieren und akzeptieren die kanadischen Leitlinien alternativ jedoch auch weitere präferenzbasierter Nutzwertmaße, zum Beispiel Disability Adjusted Life Years (DALY)¹²⁹, Healthy Year Equivalents (HYE)¹¹⁸ oder Saved Young Life Equivalents (SAVE)^{25, 97, 135}.

Tabelle 14: Hierarchie der Ergebnisparameter in Australien bei ausgewählten Indikationen.

Koronarverschluss (Thrombolyse)	Qualitätskorrigiertes Überleben	Anzahl Überlebender	Anzahl mit einem bestimmten Grad an ventrikulärer Funktion	Anzahl mit Erreichung koronarer Reperfusion
Instabile Angina pectoris (verschiedene Interventionen)	Qualitätskorrigiertes Überleben	Anzahl Überlebender	Anzahl mit Myokardinfarkt	Anzahl mit adäquater Schmerzstillung
Stabile Angina pectoris (verschiedene Arzneimittel)	Qualitätskorrigiertes Überleben	Anzahl mit akzeptabler Lebensqualität	Anzahl, die eine bestimmte Strecke laufen können	Anzahl mit adäquater Schmerzstillung
Asthma bronchiale (verschiedene Arzneimittel)	Qualitätskorrigiertes Überleben	Anzahl Überlebender	Anzahl mit adäquater Kontrolle der bronchialen Hyperreagibilität	Anzahl mit Erreichung eines Zielgrads an Atemwegsfunktion
Depression (verschiedene Arzneimittel)	Qualitätskorrigiertes Überleben	Anzahl vermiedener Suizide	Lebensqualität (kann durch Arzneimittel verbessert werden)	Anzahl mit Erreichung eines Zielscores auf der Hamilton- oder Montgomery-Asberg-Skala
Hypertonie (verschiedene Arzneimittel)	Qualitätskorrigiertes Überleben	Anzahl vermiedener Schlaganfälle	Lebensqualität (kann durch Arzneimittel verschlechtert werden)	Anzahl mit Erreichung eines Zielblutdrucks

Quelle: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)⁴².

In der Praxis messen nur wenige Studien die Auswirkungen einer Arzneimitteltherapie auf QALY und in den meisten gesundheitsökonomischen Evaluationen werden andere Parameter eingesetzt werden

müssen^{42, 173}. Die australischen Guidelines schlagen daher vor, für die jeweilige Indikation des Arzneimittels eine Hierarchie an Ergebnisparametern in absteigender Ordnung der Validität zu entwickeln. In der linken Säule ist das finale beabsichtigte Outcome dargestellt und weiter rechts sind andere, jedoch möglicherweise umstrittene (Surrogat-)Parameter aufgeführt. Tabelle 14 zeigt Beispiele für eine Auswahl an klinischen Indikationen.

Willingness To Pay

Bei Kostennutzenanalysen geben die Institutionen übereinstimmend dem Zahlungsbereitschaftsansatz (*Willingness To Pay*) Vorzug vor dem Humankapitalansatz oder Friktionskostenansatz, da letztere durch die Fokussierung auf Arbeitszeitverluste Effekte nur unvollständig erfassen, d.h. entgegen der Wohlfahrtstheorie die unentgeltlich arbeitende Bevölkerung nicht berücksichtigen (Kanada (CDR), Schweden, Norwegen, England und Wales).

Im Gegensatz dazu misst der Zahlungsbereitschaftsansatz den Wert des Gesundheitszustands unmittelbar und erfasst somit auch Auswirkungen auf die Lebensqualität. Da die Methode zur Bestimmung der Zahlungsbereitschaft zwar weiterentwickelt wurde und zunehmend mehr akzeptiert wird, aber bei den Institutionen und in der Literatur weiterhin als experimentell gilt⁹⁷, empfehlen die Guidelines sich nicht ausschließlich auf Ergebnisse von Kostennutzenanalysen zu stützen, sondern durch andere Analyseformen zu ergänzen^{25, 136, 132}.

6.4.4.5 Zielpopulation und Einbeziehung von Subgruppenanalysen

Zielpopulation

Idealerweise sollte eine Studienpopulation diejenige Patientenpopulation in ihrer Gesamtheit repräsentieren, die das Medikament erhalten soll. Die Institutionen (Australien, Kanada (PMPRB, CDR), England und Wales, Österreich, Norwegen) formulieren daher ausdrücklich, dass die primäre Studienpopulation in der jeweiligen Indikation mit der jeweils typischen nationalen (oder regionalen (Kanada, CDR)) Bevölkerung vergleichbar sein soll^{42, 25, 83, 145, 160, 132}. Eine eindeutige Spezifikation der Zielpopulation mit entsprechenden Einschluss- und Ausschlusskriterien wird insbesondere hinsichtlich folgender Faktoren empfohlen:

Patientencharakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Sozioökonomischer Status (z.B. Bildung, Beruf, Einkommen)
- Ethnische Zugehörigkeit
- Komorbiditäten, Risikofaktoren, weitere Charakteristika der Patienten (z.B. Schwangerschaft)

Charakteristika der Erkrankung / des Erkrankungszustands

- Ausprägung (z.B. Typ 1 oder Typ 2 Diabetes)
- Schweregrad der Erkrankung (z.B. stabile, instabile Angina pectoris; NYHA-Klassifikation (NYHA = New York Heart Association) bei Herzinsuffizienz)

Charakteristika der Behandlung

- Tägliche Dosierungsschema
- Erwarteter Behandlungszeitraum, z.B. lebenslang oder für eine begrenzte Episode
- kontinuierliche oder intermittierende Behandlung mit Angabe der Frequenz von Behandlungswiederholungen
- Behandlungsstrategie (z.B. alleinige Behandlung oder in Kombination mit anderer Therapie, Therapie erster Wahl, Therapie zweiter Wahl bzw. Therapie für Patienten mit Kontraindikationen oder Unverträglichkeit der üblichen Therapie, Salvage-Therapie bzw. für Non-Responder (Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen), adjuvante Therapie, Therapie zur primären oder sekundären Prävention)
- Die Behandlungssituation (z.B. ambulant oder stationär)
- Die zu erwartenden Complieraten

Zur Charakterisierung der relevanten Population werden die pharmazeutischen Unternehmen aufgefordert, in ihren Anträgen für das jeweilige Land (bzw. die jeweiligen Regionen in Kanada) Angaben zu machen

- zu Inzidenz und Prävalenz der Erkrankungen / Zustände in den verschiedenen Indikationen des Arzneimittels
- zur Größe der Population, die bei der jeweiligen Indikation mit dem begutachteten Arzneimittel theoretisch behandelbar ist und
- zu der zu erwarteten Anzahl der tatsächlich mit dem Arzneimittel behandelten Patienten.

Um die Vergleichbarkeit der Populationen in den Studienarmen (Behandlung mit Arzneimittel bzw. mit Alternativtherapie) sicherzustellen, sollte bei relevanten Unterschieden bei den genannten Faktoren eine Adjustierung vorgenommen werden.

Subgruppenanalyse

Der Nutzen und die Kosteneffektivität eines Arzneimittels können unter Umständen nur in einer bestimmten Subgruppe signifikante Unterschiede im Vergleich zu einer Alternative aufweisen. Mit dem entscheidungspolitischen Ziel, gesundheitlichen Nutzen bei eingeschränkten Ressourcen zu maximieren, ist die Einschätzung wichtig, wie sich klinische Effekte und Kosteneffektivität aufgrund von Patientencharakteristika unterscheiden. Subgruppenanalysen, d.h. die Bewertung des Arzneimittels nur für eine Teilpopulation, ermöglicht die Behandlung auf jene Patienten auszurichten, die wahrscheinlich am meisten von dem Arzneimittel profitieren. Sie können folglich auch dann sinnvoll sein, wenn es bereits signifikante Unterschiede in den klinischen Ergebnissen oder in den Kosten in der gesamten Studienpopulation gibt.

Subgruppenanalysen werden daher von allen Institutionen berücksichtigt und z.T. vor allem im Rahmen gesundheitsökonomischer Studien ausdrücklich gefordert (Kanada, Frankreich, Niederlande, Neuseeland, Schweden), jedoch in Übereinstimmung mit der Literatur¹⁴² an bestimmte Voraussetzungen geknüpft^{132, 25, 160, 123}.

- Subgruppen müssen wie die Zielpopulation genau spezifiziert und voneinander abgrenzbar sein (Charakteristika der Patienten, der Erkrankung, der Behandlungsstrategie, siehe oben)
- die dazugehörigen (klinischen und ggf. ökonomischen) Ergebnisse und Bewertung von Unsicherheiten müssen separat dokumentiert und detailliert beschrieben sein
- die Auswahl der Subgruppen und mögliche Unterschiede müssen klinisch gerechtfertigt und biologisch plausibel sein (z.B. Hochrisikogruppen)
- Subgruppen sollten a priori, das heißt in der Designphase zu Studien im Rahmen einer ausdrücklichen Hypothese definiert werden, post-hoc Analysen sind trotz statistischer Korrekturverfahren (Adjustierung für multiples Testen, Regressionstechniken) mit Vorsicht zu interpretieren
- die Glaubwürdigkeit von Subgruppenanalysen nimmt zu, wenn sie sich auf die primären Ergebnisparameter und auf wenige Subgruppen beschränkt
- statistische Power und Präzision der Ergebnisse muss in den Subgruppen gewährleistet sein.

6.4.4.6 Zeithorizont

Übereinstimmend erwarten die Arzneimittel evaluierenden Institutionen, dass der Beobachtungszeitraum von klinischen und gesundheitsökonomischen Studien so gewählt wird, dass er die für die Erkrankung wesentlichen Unterschiede in Effekten und Kosten erfasst. Kosten- und Nutzenmessungen müssen bei einer gesundheitsökonomischen Analysen zudem denselben Zeitrahmen abdecken^{42, 25, 123, 36, 160, 136, 83, 132, 154}.

Der jeweils passende Zeitraum hängt entscheidend von der Indikation, d.h. von der Erkrankung oder dem Krankheitszustand und deren natürlichem Verlauf ab. Bei einem Harnwegsinfekt sind beispielsweise 15 bis 20 Tage ausreichend. Im Falle von Hypertonie oder Magengeschwüren müssen dagegen mehrere Jahre in Betracht gezogen werden. Bei chronischen Erkrankungen oder Krankheiten, die Auswirkungen auf das Überleben haben, sollte prinzipiell eine lebenslange Perspektive angenommen werden (z.B. kardiale Erkrankungen, Diabetes mellitus, Tumorerkrankungen). Die neuseeländischen Guidelines konkretisieren, dass dies der maximalen Lebenserwartung der Population entspricht, die mit der begutachteten Arzneimittel bzw. seiner Alternative behandelt wird. So ist beispielsweise ein Zeithorizont von 15 Jahren notwendig, wenn Statine mit anderen Arzneimitteln bei 65 bis 69 Jahre alten KHK-Patienten (KHK = Koronare Herzerkrankung) verglichen werden, da deren verbleibende Lebenserwartung im Mittel bei 15,5 Jahren liegt¹⁶⁰.

Da insbesondere bei chronischen Erkrankungen viele klinische Studien für einen zu kurzfristigen Zeithorizont angelegt sind, empfehlen die Institutionen regelhaft eine Extrapolation des Zeithorizonts durch Modellierungen (siehe Kapitel „Modellierungen“).

6.4.4.7 Literatursuche

Die Anforderungen an eine systematische Literatursuche ähneln sich in den Ländern. Sie sollte reproduzierbar, umfassend und ausführlich beschrieben sein und sowohl die Suche in Datenbanken als auch Handsuche, Überprüfung von Literaturverzeichnissen und Nachrecherche von unpublizierten Daten umfassen^{26, 132, 154}. Die australischen Guidelines spezifizieren, dass die Datenbanksuche im Minimum in MEDLINE, EMBASE, im Cochrane Controlled Trial Register und möglicherweise in SciSearch durchgeführt und die vollständige Suchstrategie einschließlich der Suchbegriffe angegeben werden muss⁴².

6.4.4.8 Klinische Studien

Zur Bewertung der Evidenz werden anhand zuvor definierter Kriterien einzuschließende von auszuschließenden Studien getrennt sowie eine Bewertung der internen und externen Validität vorgenommen. Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine Liste der nicht eingeschlossenen Studien mit Begründung (zur Abschätzung von Selektionsbias) müssen angegeben werden^{132, 25}.

Die interne Validität sagt etwas über die Nähe des beobachteten zum wahren Effekt unter Studienbedingungen aus, oder anders ausgedrückt, den Grad der Freiheit von systematischen Fehlern, die verzerrend auf das Studienergebnis wirken. Unter externer Validität wird die Übertragbarkeit der in der Studienpopulation gewonnenen Ergebnisse auf die gesamte Zielpopulation verstanden. Hierunter fällt auch die Frage der Übertragbarkeit der in einem Land erhobenen Daten auf ein anderes.

Bewertung der Validität von RCT

Ausführlich beschreiben lediglich die australischen Guidelines des PBAC (Appendix D, E) und das kanadische Clinical Review Template des CCOHTA, wie eine angemessene Bewertung der Studienqualität von RCT vorgenommen werden sollte^{42, 26}.

Ergebnisse von randomisierten Studien, auf die folgende Ausschlusskriterien zutreffen, akzeptieren die **australischen** Guidelines nicht ohne weitere Begründung und ohne Vorlage der Originalstudie durch die Antragsteller:

- Methodische Fehler bei Randomisierung, Nachverfolgung, Verblindung (Appendix D)
- Studienpopulation entspricht nicht der Population, die das Arzneimittel erhalten wird (Appendix E)
- Anderes Dosierungsschema / Darreichungsform in den Studien als bei begutachtetem Arzneimittel
- Ungeeignete Studiendauer oder ungeeignete Nachverfolgung (Appendix E)
- Ungeeignete Ergebnisparameter

Zur Beurteilung der internen Validität, d.h. möglicher Bias bei Randomisierung, Nachverfolgung oder Verblindung, empfiehlt das PBAC die Einordnung der Studien in Kategorien (Tabelle 15).

Weitere Qualitätsaspekte, vor allem zur externen Studienvalidität, müssen in einem weiteren Fragenkatalog beantwortet werden:

- Entspricht die Studie einem Parallel- oder *Cross-Over*-Design (*Cross-Over*-Studien können den Therapieeffekt gegenüber Paralleldesigns überschätzen)?
- Wurde die Studie in Australien durchgeführt oder waren Teile einer Multicenterstudie in Australien lokalisiert?
- Wie sind die eingeschlossenen Probanden mit Patienten vergleichbar, die das begutachtete Arzneimittel wahrscheinlich erhalten werden, insbesondere in Bezug auf demographische, epidemiologische Daten oder Unterschiede im Schweregrad der Erkrankung und Behandlungssituation?
- Entspricht das Dosierungsregime dem aktuell zugelassenen?
- Wie lange war die Dauer der Nachverfolgung?

Tabelle 15: Beurteilung der internen Validität von RCT beim PBAC in Australien.

Güte der Randomisierung?

- Es wurden keine Details zur Randomisierung berichtet oder die verwendete Methode war ungeeignet.
 - Es wurde eine unsichere Randomisierungsmethode angewendet, woraus das Studienpersonal wahrscheinlich das Behandlungsregime erkennen konnte.
 - Eine sichere Randomisierungsmethode wurde angewendet; die Randomisierungssequenz wurde außerhalb des klinischen Bereichs aufbewahrt und von Personal verwaltet, das nicht direkt in die Versorgung der Patienten involviert war (concealment of allocation).
-

Angemessenheit der Nachverfolgung

- Es gab eine signifikante Anzahl von Dropouts ohne Beurteilung der Outcomes der jeweiligen Studienteilnehmer und die Dropoutraten unterschieden sich zwischen behandelter und Kontrollgruppe.
 - Es gab einige Dropouts ohne Beurteilung der jeweiligen Studienoutcomes und die Dropoutraten waren zwischen der behandelten und Kontrollgruppe nahezu äquivalent.
 - Die Studienoutcomes wurden bei allen behandelten und Kontrollteilnehmern beurteilt, die sich nicht der Studie entzogen haben.
-

Güte der Verblindung

- Es gab einen unpassenden oder keinen Versuch, die Beobachter (d.h. Studienuntersucher und -teilnehmer) zu verblinden und die Messtechnik war einem Beobachterbias ausgesetzt.
 - Der Beobachter wurde vollkommen zur Studienarmzuordnung verblindet oder die Messung war keinem Beobachterbias ausgesetzt.
-

Quelle: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)⁴².

PBAC = Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

Abschließend werden zur Ableitung der Empfehlungen

- die statistische Aussagefähigkeit (Power) der Studie
- die Eignung der Outcomeparameter und der Nachverfolgung sowie die Größe, statistische Signifikanz und klinische Relevanz der Effektunterschiede zwischen der Behandlung mit dem Arzneimittel versus Komparator beurteilt.

In **Kanada** bewerten die Gutachter des CDR-Direktoriums laut den Guidelines des CCOHTA die interne und externe Validität randomisierter klinischer Studien in Form detaillierter Checklisten²⁶.

Die interne Validität wird anhand der vier möglichen Verzerrungsarten Selektionsbias (verzerrte Zuordnung der Probanden in zu vergleichende Gruppen), Performancebias (systematische Verzerrung durch unterschiedliche Behandlungen), Detectionbias (fehlende Beobachtungsgleichheit) und Attritionbias (systematische Verzerrungen durch Protokollverletzungen und Studienaustritte) beurteilt (Tabelle 16).

In die Prüfung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse (externe Validität) gehen Angaben zur Auswahl der Studienpopulation, der Studiengröße (Power), der Behandlungsbedingungen, des Behandlungsregimes, der Outcomeparameter, der Nachverfolgung und der Subgruppenanalysen ein (Tabelle 17).

Zur Vermeidung von Attritionbias kann das *Intention-To-Treat*-Prinzip eingesetzt werden, das besagt, dass alle randomisierten Probanden in der durch die Randomisierung zugeordneten Gruppe in der Analyse ausgewertet werden. Eine vollständige *Intention-To-Treat*-Analyse fordern nicht nur die kanadischen und australischen, sondern auch die **schwedischen** und **englischen** Guidelines, in denen ansonsten wenig detaillierte Angaben zur Beurteilung der Validität von Studien gemacht werden^{42, 152, 132, 27}.

Tabelle 16: Beurteilung der internen Validität von RCT beim CDR in Kanada.

Studientitel	
Referenz	
Kriterien der internen Validität	Details und Kommentare
<p>Selektionsbias</p> <p>War das Ergebnis verzerrt, indem Patienten eingeschlossen wurden, die günstige Resultate wahrscheinlicher machten?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Wurden Anforderungen an die Eignung zuvor definiert und waren sie angemessen? <input type="checkbox"/> Waren die grundlegenden Charakteristika in den Gruppen vergleichbar? Wenn nicht, wurde eine Adjustierung vorgenommen? <input type="checkbox"/> Wurde der Rekrutierungsprozess spezifiziert und war er angemessen? <input type="checkbox"/> Wurden alle potentiell geeigneten Patienten zur Teilnahme eingeladen oder beeinflusste die Ermessensfreiheit des Untersuchers den Einschluss von Patienten (Anzahl gescrenter versus eingeschlossener)? <input type="checkbox"/> Berichteten die Autoren über alle geeigneten Patienten, die nicht in die Studie aufgenommen wurden? <input type="checkbox"/> Waren die Allokationsstrategien angemessen (Randomisierung und Concealment). Geeignet: zentrale Randomisierung, nummerierte oder kodierte Behälter, Arzneimittel durch die Apotheke vorbereitet, seriell nummerierte, undurchsichtige, verschlossene Umschläge. Ungeeignet: Alternation, Referenz zu Fallnummer oder Geburtsdatum. 	
<p>Performancebias</p> <p>Erlaubte die verabreichte Behandlung einschließlich begleitender Behandlungen die unverzerrte Schätzung des Effekts des untersuchten Arzneimittels?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Waren Begleittherapien in beiden Gruppen äquivalent? <input type="checkbox"/> Wurde das Verfahren für Dosisanpassungen bei den Gruppen vergleichbar gehandhabt (Verfahren für Dosissteigerung, -senkung und Abbruch)? <input type="checkbox"/> War die Anzahl der Patienten, bei denen eine Dosisanpassung oder Begleittherapie erforderlich war, ähnlich groß? <input type="checkbox"/> Wurde die Compliance der Patienten berücksichtigt? <input type="checkbox"/> In welchem Umfang hatten Ärzte Ermessensfreiheit, Patienten in andere Studienarme zu verschieben und zusätzliche Arzneimittel anzuwenden? 	
<p>Detectionsbias</p> <p>Wurden die Outcomes in einer Form beurteilt, die Verzerrungen minimiert? Wurden die Gruppen mit Ausnahme der Studientherapie gleichartig behandelt?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Wurden Patienten, Behandelnde und Beobachter verblindet? <input type="checkbox"/> War die Methode der Doppelverblindung geeignet (Placebo und wirksame Behandlung hatten identische Formen)? Anmerkung: Ein Beispiel für eine ungeeignete Verblindung ist der Vergleich von Tabletten mit Injektionen ohne jeweilige Attrappe) <input type="checkbox"/> Könnte das Nebenwirkungsprofil von einem Arzneimittel zur Entblindung geführt haben? 	
<p>Attritionsbias</p> <p>Waren das Follow-up von Patienten und die Handhabung von Protokollabweichungen geeignet, um Verzerrungen zu vermeiden?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Wurde eine Intention-To-Treat-Analyse vorgenommen (Wurden alle Patienten in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden)? <input type="checkbox"/> Wurde über alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, genau berichtet und darauf in den Schlussfolgerungen eingegangen? <input type="checkbox"/> Wurde über die Anzahl der Abbrüche und der Drop-Outs mit jeweiliger Begründung berichtet? <input type="checkbox"/> Beeinträchtigte die Anzahl der Abbrüche und Drop-Outs die Randomisierung? 	

Quelle: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)²⁶.

CDR = Common Drug Review. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 17: Beurteilung der externen Validität von RCT beim CDR in Kanada.

Studientitel	
Referenz	
Kriterien für externe Validität	Details und Kommentare
Studienteilnehmer <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Sind Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, Komorbiditäten) repräsentativ für Patienten, die mit dem Arzneimittel im Alltag behandelt werden? <input type="checkbox"/> Unterscheiden sich die Patienten, mit denen wir (in Kanada, Anmerkung der Verfasser) zu tun haben, so stark, dass die Ergebnisse nicht zutreffen? 	
Stichprobengröße <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Wurden Powerberechnungen in der Designphase der Studie durchgeführt? <input type="checkbox"/> War die Anzahl rekrutierter Patienten ausreichend, um die festgelegten Outcomes zu entdecken? 	
Übliche Versorgungspraxis <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Entsprechen das Studienprotokoll und das Setting der üblichen Versorgung von Patienten im Alltag? <input type="checkbox"/> Waren der Grad der Versorgung (primäre bis tertiäre) und die Erfahrung/Spezialisierung der Behandelnden repräsentativ für die übliche Versorgung? <input type="checkbox"/> Ist die Behandlung praktikabel in unserem Setting (in Kanada, Anmerkung der Verfasser)? 	
Standardbehandlungsregime <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Sind Arzneimitteldosierung, Zeiteinteilung, Applikationsweg, Behandlungsdauer und Begleittherapie geeignet? <input type="checkbox"/> Begünstigte oder behinderte die Dosierung die Arzneimittelintervention oder den Komparator auf irgendeine Art? (War z.B. die Dosis des Interventionsarzneimittels oder des Komparatorarzneimittels niedriger / höher als die empfohlene Dosierung in Guidelines?) 	
Outcome-Maß für Standardbehandlung <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Waren die Outcome-Maße geeignet? <input type="checkbox"/> Wurden Outcomes in geeigneter Form erhoben (Methoden der Messung, geeignete Zeitintervalle)? <input type="checkbox"/> Wurden klinisch relevante Outcomes berichtet? <input type="checkbox"/> Wie groß war der Effekt? Wurde sowohl die statistische als auch klinische Signifikanz berücksichtigt? 	
Dauer des Follow-up <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Definiert? <input type="checkbox"/> Geeignete Dauer? <input type="checkbox"/> Vollständig (80 % ist das absolute Minimum)? <input type="checkbox"/> Repräsentativ? 	
Anderes <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Wurden Subgruppenanalysen a priori im Studienprotokoll festgelegt? 	

Quelle: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)²⁶.

CDR = Common Drug Review. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

Zur Berichtsqualität fordern die Guidelines des NICE in **England und Wales** und des CCOHTA in **Kanada** die Befolgung der Regeln des CONSORT-Statements^{7, 125, 2} (Tabelle 18 und Abbildung 11). Das CONSORT-Statement basiert auf einem Konsens von zwei Arbeitsgruppen, die unabhängig voneinander strukturierte Berichtsstandards für RCT, ergänzt um ein Patientenflussdiagramm erarbeiteten. Anhand dieser Checkliste kann eine Einschätzung der Qualität der Publikation von RCT erfolgen.

Tabelle 18: CONSORT Statement: Checkliste von 22 Items für Berichtsqualität einer RCT

Publikationsabschnitt		Beschreibung	Erwähnt auf Seite:
Titel und Zusammenfassung	1	Zuordnung zu Therapiegruppen (z. B. „randomisierte Verteilung“, „randomisiert“ oder „randomisierte Zuweisung“)	
Einleitung			
Hintergrund	2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Begründung der Studie	
Methoden			
Probanden/Patienten	3	Einschlusskriterien der Probanden/Patienten, Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung (z. B. im Krankenhaus oder nicht-stationär)	
Intervention/Behandlung	4	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Durchführung	
Ziele	5	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Zielkriterien	6	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien und, gegebenenfalls, alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Methoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer)	
Fallzahlbestimmung	7	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt und, falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
Randomisierung			
Erzeugung der Behandlungsfolge	8	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung, einschließlich aller Einzelheiten (wie z.B. Block-Randomisierung, Stratifizierung)	
Geheimhaltung der Behandlungsfolge (<i>allocation concealment</i>)	9	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter, zentrale Randomisierung per Fax/Telefon). Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war.	
Durchführung	10	Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
Verblindung	11	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten und/oder c) diejenigen, die die Zielgröße beurteilten verblindet oder nicht verblindet? Wie wurde der Erfolg der Verblindung evaluiert?	
Statistische Methoden	12	Statistische Methoden zur Bewertung des primären Zielkriteriums; weiter Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen.	

Fortsetzung Tabelle 18

Ergebnisse

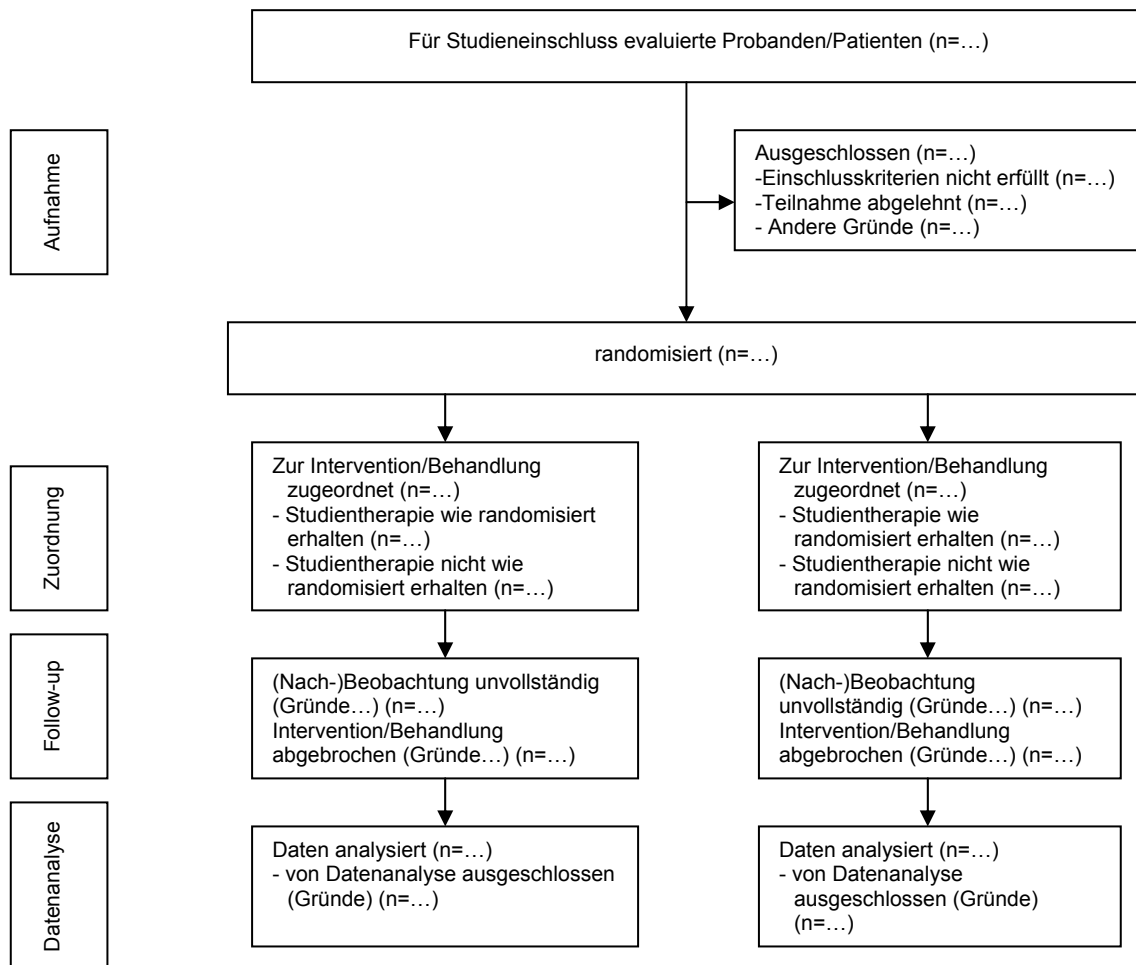
Ein- und Ausschlüsse	13	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, b) die Studie protokollgemäß beendeten c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden (Darstellung in Flussdiagrammen empfohlen; Beschreibung von Protokollabweichungen mit Angabe von Gründen).
Aufnahme/Rekrutierung	14	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung.
Patientencharakteristika zu Studienbeginn (<i>baseline data</i>)	15	Demographische und klinische Charakteristika aller Gruppen.
Anzahl der ausgewerteten Probanden/Patienten	16	Anzahl der Probanden/Patienten (Nenner) in jeder Gruppe, die in die entsprechende Analyse eingeschlossen wurden und Angabe, ob es sich dabei um eine <i>Intention-To-Treat</i> -Analyse handelt. Wenn möglich, Angabe der Ergebnisse in absoluten Zahlen (z. B. 10 von 20, nicht 50 %).
Ergebnisse und Schätzmethode	17	Zusammenfassung der Ergebnisse aller primären und sekundären Zielkriterien für jede Gruppe und die geschätzte Effektgröße sowie ihre Präzision (z. B. 95 %-Konfidenzintervall).
Zusätzliche Analysen	18	Angabe von weiteren Tests, insbesondere von Subgruppenanalysen und adjustierten Analysen (mit Erklärung, ob sie vorher geplant waren oder nachträglich durchgeführt wurden).
Unerwünschte Wirkungen	19	Angabe aller wichtigen unerwünschten Wirkungen oder Nebenwirkungen innerhalb jeder Behandlungsgruppe.

Diskussion

Interpretation	20	Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der Studienhypothesen, möglicher Ursachen von Verzerrungen ("Bias") sowie Problemen durch multiples Testen und multiple Zielkriterien.
Generalisierbarkeit	21	Generalisierbarkeit der Studienergebnisse (externe Validität).
Bewertung der Evidenz	22	Allgemeine Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung des aktuellen Forschungsstandes und anderer Publikationen zur untersuchten Fragestellung.

Quelle: Moher et al.¹²⁵ (in der Übersetzung des Deutschen Cochrane Zentrums).

RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.



Quelle: Moher et al.¹²⁵.

RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 11 CONSORT Statement: Flussdiagramm der Durchführungsphasen einer RCT

Bewertung der Validität nicht-randomisierter Studien

Probleme von Confounding, mangelnder Verblindung, unvollständiger Nachverfolgung und ungeeigneten Endpunkten sind bei nicht-randomisierten Studien oftmals schwerwiegender. In einigen Fällen ist die Einbeziehung von Studien dieses Designs jedoch notwendig, um Evidenz von RCT zu ergänzen, vor allem, um Ergebnisunterschiede über einen längeren als den in RCT gemessenen Zeithorizont einzuschätzen (z.B. zu Mortalität) oder um Aussagen über mittel- oder langfristige unerwünschte Wirkungen machen zu können. Muss bei fehlenden oder ungenügenden RCT auf Beobachtungsstudien zurückgegriffen werden, sollte dies unter Berücksichtigung der Limitationen und mit einer vorsichtigen Interpretation von Studien dieses Designs erfolgen.

Für nicht-kontrollierte Studien (Kohorten-, Fallkontroll-, Vorher-Nachher-Studien) haben die australischen Guidelines einen Fragenkatalog zur Einschätzung der diesen Studienformen eigenen Verzerrungen entwickelt: Möglichkeit des Confounding, Angemessenheit der Nachverfolgung (*dropouts*), Selektion der Studienpopulation (Fallkontroll-, Vorher-Nachher-Studien), Methodik zur Bestimmung des Expositionsstatus (Fallkontrollstudien) sowie Verblindung der Outcomebeurteilung (Kohorten-, Vorher-Nachher-Studien). Für Einzelheiten wird auf Appendix R der australischen Guidelines verwiesen⁴².

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind die beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels auftretenden schädlichen unbeabsichtigten Reaktionen, die nach Art, Schwere und Häufigkeit eingestuft werden können. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind Nebenwirkungen, die tödlich oder lebensbedrohend

sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führen^{191, 19, 62}. Nebenwirkungen werden in der Regel der Organklassensystematik der WHO zugeordnet und nach Häufigkeitsklassen quantifiziert. Die *Guideline on Summary of Product Characteristics* (SPC-Guideline) bei der Zulassung sieht die sechs Klassen sehr häufig ($\geq 10\%$), häufig ($\geq 1\%$ bis $< 10\%$), gelegentlich ($\geq 0,1\%$ bis $< 1\%$), selten ($\geq 0,01\%$ bis $< 0,1\%$) bis sehr selten ($< 0,01\%$) und in Einzelfällen vor⁶².

Unerwünschte Wirkungen einer Therapie haben zwei wesentliche und unter Umständen entscheidende Auswirkungen auf das Evaluationsergebnis: Sie beeinflussen die medizinischen Outcomes der Arzneimittelbehandlung und sie tragen zu den Gesamtkosten der Therapie bei. So kann die Vermeidung von unerwünschten Wirkungen durch die Anwendung eines Medikaments ein wichtiges und beabsichtigtes Ergebnis der Therapie sein. Nebenwirkungen können jedoch auch zu einem Abbruch der Therapie oder zu einer Substitution durch ein anderes Medikament oder eine andere Intervention führen. Dies kann Kosten durch eine notwendig werdende stationäre Behandlung, zusätzliche Prozeduren oder Untersuchungen verursachen und sollte bei einer gesundheitsökonomischen Evaluation entsprechend berücksichtigt werden. Unerwünschte Wirkungen können auch die Lebensqualität des Patienten negativ beeinflussen, insbesondere, wenn sie über einen längeren Zeitraum bestehen⁴².

Viele Leitlinien weisen ausdrücklich darauf hin, dass mit Informationen zu unerwünschten Outcomes in der Bewertung von Studien besonders kritisch umzugehen ist:

Das Nebenwirkungsprofil, d.h. Art, Schwere und Häufigkeit unerwünschter Wirkungen des Arzneimittels und seines Komparators sollten immer beschrieben werden. Im Detail ist auf schwerwiegende Nebenwirkungen einzugehen.

Die erste Quelle für Information zu unerwünschten Wirkungen sind Informationen aus RCT. Jedoch benennen nur wenige Phase II und III Studien die Sicherheit eines Arzneimittels als primären Ergebnisparameter. Oftmals sind RCT als Studiendesigns zu unerwünschten Wirkungen ungeeignet, da sie einen zu kurzen Zeitraum berücksichtigen und die oftmals komplexen oder seltenen Nebenwirkungen nicht mit der gleichen Systematik wie die Wirksamkeit erfassen können. Augenmerk sollte bei RCT auf eine vergleichende Analyse der Zeit bis zu einem etwaigen Behandlungsabbruch der Therapie auf Basis einer *Intention-To-Treat*-Analyse gelegt werden. Behauptungen zur Superiorität bei Sicherheit oder Toleranz des Arzneimittels gegenüber seinem Komparator sollten möglichst durch weitere (*Head-To-Head*-) Studien bestätigt werden²⁵.

Auch wenn nicht experimentelle Designs Nebenwirkungen von Arzneimitteln u.U. näher an der Versorgungsrealität als RCT darstellen können, sollte das Ergebnis ebenfalls mit Vorsicht interpretiert werden^{42, 43, 1, 160}. Da die statistische Aussagekraft (Power) in Studien nicht immer ausreichend ist, um seltene Ereignisse zu erfassen, beziehen sich die Institutionen auch auf Daten aus Pharmakovigilanz- und anderen Registern (Diagnose- / Prozedurenregister)¹³². Auf europäischer Ebene gibt es eine Datenbank zur Erfassung von Berichten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (EudraVigilance), die ab November 2005 elektronisch mittels des MedDra-Verschlüsselung (siehe Glossar) an die EMA übermittelt werden müssen (Artikel 24, EU-Verordnung 726 / 2004).

6.4.4.9 Expertenmeinungen

Expertenmeinungen stellen keinen Ersatz für wissenschaftliche Evidenz dar, werden aber von Institutionen dann herangezogen, wenn es keine oder nur unzureichende Daten zur Bewertung des Arzneimittels gibt (z.B. Österreich, Australien, Kanada, Neuseeland, England und Wales). Nützlich sind sie beispielsweise bei der Festlegung der zu prüfenden Indikation oder des Komparators, zur Anpassung der Kostenkalkulation pharmakoökonomischer Studien oder (seltener) der Outcomeparameter klinischer Studien aus anderen Ländern oder aus anderen Settings (Behandlungssituationen), Voraussagen zu Art und Menge des Ressourcenverbrauchs bei Arzneimittel- und anderen Therapien.

Die australischen Guidelines fordern neben der Begründung, warum Expertenmeinungen in die Evaluation einbezogen wurden, folgende Angaben, um deren Validität zu beurteilen⁴² (Tabelle 19).

Tabelle 19: Validitätskriterien für Expertenmeinungen beim PBAC in Australien.

Kriterien für die Auswahl der Experten (randomisiert und umfassend versus selektiv und begrenzt)
Anzahl angesprochener und teilnehmender Experten
Unterzeichnete Erklärung über mögliche Interessenskonflikte aller Experten
Von Experten zur Verfügung gestellte Hintergrundinformation und deren Übereinstimmung mit der wissenschaftlichen Evidenz
Methode und Medien zum Einholen von Expertenmeinungen (individuell oder in Meetings, persönliches oder telefonisches Interview, auszufüllender Fragebogen)
Art der gestellten Fragen (neutrale versus verzerrte, offene versus geschlossene Fragen)
Vorhandensein von wiederholten Befragungsrunden und Methodik der Zusammenführung (z.B. Delphi-Technik)
Anzahl der Antworten für jede Frage
Übereinstimmung bei Antworten zu jeweiligen Fragen; bei Dissens Art der Methodik zum Erreichen der endgültigen Einschätzung (z.B. Delphi-Technik) und Präsentation von Abweichungen in den Expertenmeinungen (z. B. Spanne oder Varianz)

Quelle: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)⁴².

PBAC = Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.

6.4.4.10 Systematische Übersichten und Metaanalysen

Soweit aus den publizierten Dokumenten ableitbar, werden in Frankreich, in der Schweiz und in Finnland lediglich eine begrenzte Anzahl der von den Unternehmen eingereichten Studien narrativ zusammengefasst, ohne dass wissenschaftliche Evidenz in einem systematischen Ansatz einbezogen wird.

In Österreich, Australien, Kanada, Norwegen, Neuseeland, Schweden, England und in den Niederlanden dagegen werden Ergebnisse klinischer Vergleichsstudien innerhalb systematischer Übersichten qualitativ und ggf. quantitativ mittels Metaanalysen zusammengeführt (Erläuterung siehe Glossar). Der Detaillierungsgrad, mit dem die Methodik beschrieben ist, variiert in den untersuchten Dokumenten von Land zu Land erheblich (siehe Tabelle 31 und Tabelle 32 ab Seite 119).

Am ausführlichsten gehen die **kanadischen** Guidelines des CCOHTA (CDR) auf die Methodik zu systematischen Übersichten und Metaanalysen ein. Sie enthalten eine kurz gefasste Anleitung zum Vorgehen bei systematischen Übersichten und Metaanalysen, die sich an den Anforderungen des Handbuchs der Cochrane Collaboration (zu Metaanalysen u.a. Appendix 11A und B) orientiert²⁵ (Tabelle 20). Dazu zählt u.a. eine Testung und ggf. medizinische bzw. statistische Begründung von Heterogenität und Durchführung von Sensitivitätsanalysen. Zur Qualitätskontrolle wird die Anwendung der Checkliste von L'Abbé et al. empfohlen¹⁰³ (siehe Tabelle 21).

Zur statistischen Durchführung von Metaanalysen, die dem klassischen bzw. dem auf bayesianischer Statistik beruhenden Ansatz folgen kann, verweisen die Guidelines auf eine Reihe von Standardpublikationen^{4, 91, 165, 193, 31, 61, 67, 73, 140, 141, 50, 179, 150, 34, 117, 190, 184, 49}. Die Kombination der Ergebnisse für absolute sowie relative Risikoreduktionen sollte sowohl nach dem *Fixed Effects Model* als auch dem *Random Effects Model* erfolgen (siehe Glossar).

Die Berichterstellung sollte sich an dem Standard des QUOROM-Statements für Metaanalysen randomisierter Studien (Quality of Reports of Meta-analyses of Randomised Controlled Trials) orientieren¹²⁶ (Tabelle 22 und Abbildung 12).

Tabelle 20: Hinweise zur Durchführung von systematischen Übersichten und Metaanalysen bei CCOHTA in Kanada.

- a) Verwenden Sie eine reproduzierbare, umfassende und gut beschriebene Suchstrategie, um Studien zu identifizieren (Suche mittels Computer, per Hand und in Literaturlisten). Geben Sie Ein- und Ausschlusskriterien an und listen Sie die ausgeschlossenen Studien mit Begründung für den Ausschluss (um Selektionsbias zu vermeiden).
- b) Fassen Sie die allgemeinen Charakteristiken jeder Studie, die in den Review eingeschlossen wurde, zusammen (d. h. Geschlecht, Altersspektrum, Schweregrad der Erkrankung, Dosierungsspektrum der Intervention, Jahr und Sprache der Publikation, methodische Qualität (mit Beleg dafür, dass sie reproduzierbar angewendet wurde), Finanzierungsquellen). Die Informationen über die Studien sollten in vergleichenden Tabellen dargestellt werden, so dass sich der Leser über das Verteilungsmuster jedes Charakteristikums in den Studien informieren und die Angemessenheit der Synthese bewerten kann.
- c) Stellen Sie die Ergebnisse jeder Studie in tabellarischer Form dar (Punktschätzer und 95 %-Konfidenzintervall). Die ökonomische Evaluation erfordert oft die Konstruktion eines Entscheidungsbaums, der eine Schätzung der Anzahl der Patienten verlangt, die eine Antwort („Responder“) zeigten, statt der Verbesserung im Mittel. In diesem Fall sollte die Responder-Analyse als Bezugsquelle für die primären Schätzwerte, die im Baum aufgeführt sind, verwendet werden. Zum Zweck der endgültigen ökonomischen Analyse sollten die Daten aller Patienten verwendet werden (d. h. *Intention-To-Treat*-Analyse).
- d) Plotten Sie die Ergebnisse der individuellen Studie (Punktschätzer und 95 %-Konfidenzintervall) und untersuchen Sie auf Heterogenität.
- e) Die statistische Methode für die primäre Analyse und Subgruppenanalyse muss vor der Evaluation festgelegt werden. Wenn die statistische Untersuchung auf Heterogenität vollständig ist und die visuelle Darstellung und / oder der statistische Test anzeigen, dass die Ergebnisse heterogen sind, überprüfen Sie klinische und methodische Gründe, die diese Heterogenität erklären.
- f) Kombinieren Sie die Ergebnisse statistisch für absolute und relative Risikoreduktion und verwenden Sie sowohl das Fixed Effects Model als auch das Random Effects Model – dies ergibt insgesamt vier Kombinationen. Der statistische Ansatz zur Kombination der Ergebnisse (z. B. gepoolte Hazard Ratios) sollte gerechtfertigt und in einem kurzen technischen Dokument oder im Anhang des Antrags erläutert werden.
- g) Stellen Sie Sensitivitätsanalysen dar, um die Robustheit der Ergebnisse zu testen. Die Analysen sollten auf den Merkmalen der Primärstudien (z. B. wissenschaftliche Leistung) sowie auf den Schlüsselannahmen und Entscheidungen beruhen, die bei der Selektion, der Analyse und Darstellung der Studien und ihrer Ergebnisse auf a priori-Basis getroffen wurden.
- h) Wählen Sie einen der vier Schätzwerte der Optionen in (f) für die ökonomische Evaluation. Rechtfertigen Sie die Auswahl.

Quelle: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)²⁵. Angelehnt an Cochrane Collaboration, Armitage und Berry, Buxton, Johannesson^{1, 23, 97, 4}.

CCOHTA = Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment.

Tabelle 21: Checkliste zur Bewertung der Qualität von Metaanalysen.

- Gibt es Hinweise auf ein Arbeitsprotokoll?
- Ist die Suchstrategie für Literatur ausdrücklich beschrieben?
- Sind Ein- und Ausschlusskriterien definiert, sind ein- und ausgeschlossene Publikationen gelistet und Gründe für Ausschlüsse angegeben?
- Sind visuelle Darstellungen und Tests auf Homogenität durchgeführt?
- Sind geeignete statistische Methoden verwendet und ist eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt?
- Wenn die gepoolten Ergebnisse signifikante Unterschiede zeigen, wird das Thema Publikationsbias diskutiert?
- Sind Schlussfolgerungen für Behandlungsempfehlungen (nützlich, zweifelhaft, schädlich) und für zukünftigen Forschungsbedarf gezogen?

Quelle: L'Abbé et al.¹⁰³.

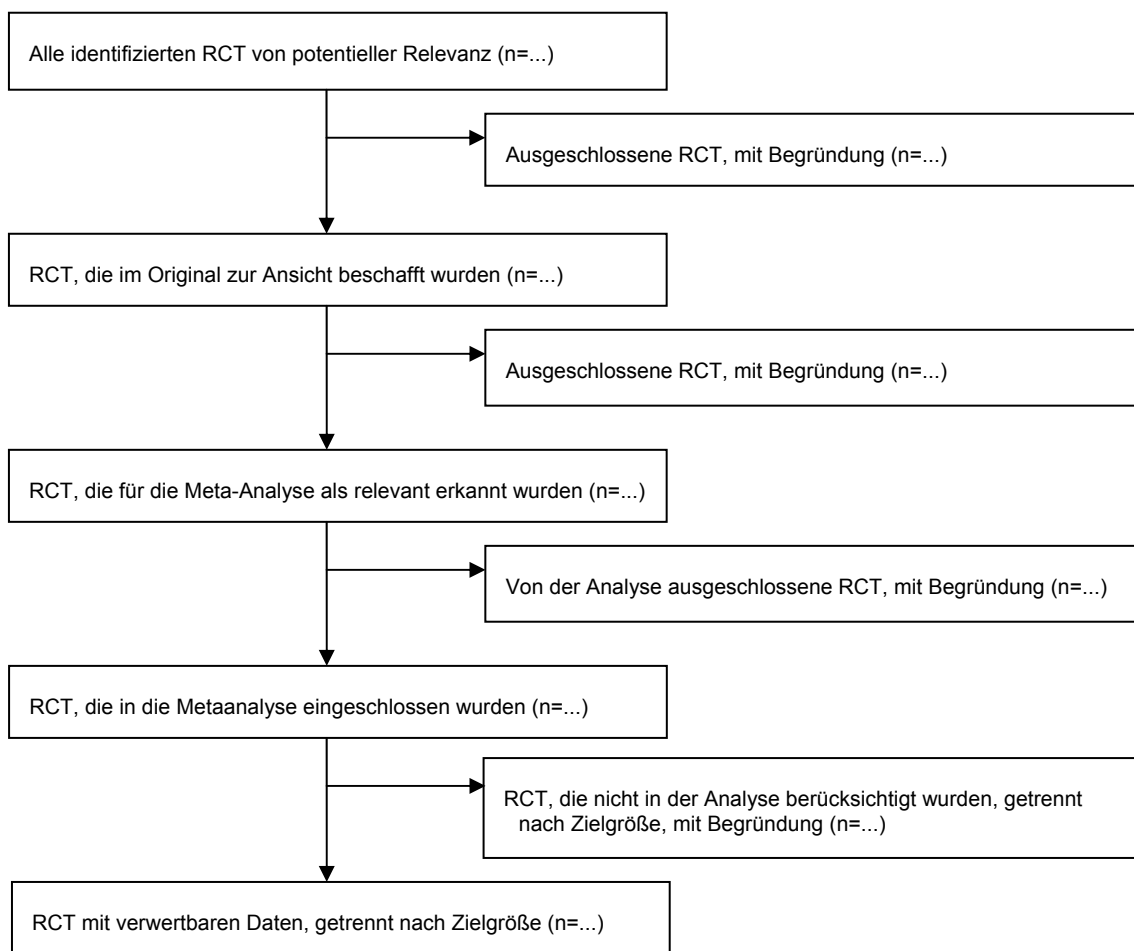
Tabelle 22: QUOROM Statement: Checkliste für Berichtsqualität von Metaanalysen

Überschrift	Zwischenüberschrift	Beschreibung	Seit e	Angegeben? (J/N)
Titel		Dokument als Metaanalyse (oder systematische Übersichtsarbeit) von RCT kenntlich machen.	1	
Zusammenfassung		Strukturiertes Format verwenden. <i>Beschreibend:</i>	2	
	Studienziele	Explizite klinische Fragestellung.	3	
	Datenquellen	Datenbanken und andere Quellen.	4	
	Review-Methodik	Selektionskriterien (z.B. Population, Intervention, Zielgröße und Studiendesign); Methoden zur Validitätsbewertung, Datenabstraktion, Studieneigenschaften und quantitativen Datensynthese in zur Re-Analyse ausreichendem Detail.	5	
	Ergebnisse	Eigenschaften ein- und ausgeschlossener RCT; quantitative und qualitative Ergebnisse (z.B. geschätzter Therapieeffekt mit Konfidenzintervall); sowie Subgruppenanalysen.	6	
	Schlussfolgerung	Wesentliche Ergebnisse. <i>Beschreibend:</i>	7	
Einleitung		Beschreibung des klinischen Problems, der biologischen Begründung für die untersuchte Intervention sowie einer Begründung für die Reviewerstellung.	8	
Methodik	Literatursuche	Detaillierte Angabe zu Informationsquellen (z.B. Datenbanken, Register, persönliche Sammlungen, Expertenhinweise, Agenturen und Handsuche), und jeglicher Art von Einschränkung (Erhebungszeitraum, Publikationsstatus, Sprache).	9	
	Studienauswahl	Ein- und Ausschlusskriterien (Definition der Population, Intervention, Hauptzielgrößen und des Studiendesign).	10	
	Validitätsbewertung	Verwendete Kriterien und Methoden (z.B. Verblindung bei der Qualitätsbewertung, Art der Bewertung, Befunde)	11	
	Datenabstraktion	Verwendete Methode (z.B. unabhängige und/oder doppelte Datenerhebung).	12	
	Studieneigenschaften	Studiendesign, Eigenschaften der Studienteilnehmer, Intervention en detail; Definition der Zielgrößen; Bewertung der klinischen Heterogenität.	13	
	Quantitative Datensynthese	Verwendete Maßzahl zur Schätzung des Behandlungseffekts (z.B. Relatives Risiko); Methode zur Zusammenfassung der Ergebnisse (statistische Tests und Konfidenzintervalle); Umgang mit fehlenden Daten; Bewertung der statistischen Heterogenität; Rational aller a priori geplanten Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen; Bewertung des Publikationsbias.	14	

Fortsetzung Tabelle 22

Ergebnisse	Trial flow	Profil, das den Umgang mit Studien beschreibt.	15
	Studieneigenschaften	Eigenschaften der Einzelstudien (z.B. Alter der Patienten, Studiengröße, Intervention, Dosis, Dauer, Nachbeobachtungszeitraum).	16
	Quantitative Datensynthese	Grad der Übereinstimmung bei Studienauswahl und Qualitätsbewertung; Angabe einfacher zusammenfassender Ergebnisse (je Studie pro Behandlungsgruppe, für jede Hauptzielgröße); Angabe der notwendigen Daten zur Schätzung von Behandlungseffekt und Konfidenzintervallen gemäß <i>Intention-to-treat</i> -Analyse (z. B. 2x2 Tabelle bei binären Zielgrößen bzw. Mittelwert und Standardabweichung, Anteile).	17
Diskussion		Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse; Diskussion klinischer Schlussfolgerungen auf Grund interner und externer Validität; Interpretation der Ergebnisse im Vergleich zu anderer vorhandener Evidenz; Beschreibung möglicher Verzerrungen im Prozess der Reviewerstellung (z.B. Publikationsbias); Vorschlag zukünftiger Forschungsinhalte	18

Quelle: Moher et al.¹²⁶ (in der Übersetzung des Deutschen Cochrane Zentrums).



Quelle: Moher et al.¹²⁶.

RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 12 QUOROM-Statement: Durchführungsphasen einer Metaanalyse von RCT.

in Norwegen wird Unternehmen empfohlen, entsprechend internationaler Guidelines, z.B. des Handbuchs der Cochrane Collaboration, systematische Übersichten und ggf. Metaanalysen zu erstellen¹. Die Methode für eine Zusammenführung einzelner Studienergebnisse muss einschließlich der Ein- und Ausschlusskriterien sowie des Lands, in dem die Studien durchgeführt wurden, detailliert beschrieben sein¹³⁶.

Auch die australischen Guidelines fordern die Anwendung einer statistisch angemessenen und adäquat beschriebenen Metaanalysemethode zur Zusammenführung der Studienergebnisse. Diskutiert und erklärt werden sollte die Heterogenität, die in den Ergebnissen beobachtet wurde⁴².

Das **NICE** in England fordert, dass systematische Übersichten und Metaanalysen nach - nicht näher bestimmten - akzeptierten Methoden durchgeführt werden und die Ergebnisse in geeigneter Form berichtet werden sollten. Bei Metaanalysen sollte die Heterogenität geprüft (mittels *Random Effects Models*, nicht in *Fixed Effects Models*, siehe Glossar) und die Robustheit der Ergebnisse durch Sensitivitätsanalysen getestet werden¹³².

6.4.4.11 Evidenzhierarchien

Als Maßstab für die Güte der Evidenz haben sich die so genannten *Levels of Evidence* durchgesetzt. Dabei handelt es sich um eine Hierarchie von Studiendesigns. Soweit feststellbar, wurde eine Hierarchie der Evidenz zuerst von der Canadian Task Force on the Periodic Health Examination konsequent verwendet³⁰. Die „Task Force“ war damit beauftragt, Empfehlungen zur Prävention zu erarbeiten. Um die Sicherheit der Empfehlungen einschätzen zu können, wandten die Autoren ein System der Hierarchie der Evidenz an. Aus diesem System wurde dann die Stärke der Empfehlung abgeleitet. Die Stärke der Empfehlung (*Class / Strength of Recommendation*) wurde dabei in drei Grade eingeteilt (*good, fair, poor*). Diese Vorgehensweise wurde seither in vielen Varianten weiterentwickelt¹⁴⁹.

Zur Beurteilung von Studien und Ableitung von Empfehlungsstärken greifen - soweit angegeben - nur wenige der analysierten Institutionen auf die Einordnung in Evidenzhierarchien zurück (Österreich, Neuseeland, England und Wales). Verschiedene Klassifikationssysteme kommen zur Anwendung (siehe Tabelle 31 und Tabelle 32 ab Seite 119), die die Gemeinsamkeit haben, sich nicht auf das formale Design der Studien zu beschränken (z.B. systematische Übersicht bzw. Metaanalyse, experimentelle randomisierte Studien, Beobachtungsstudien mit oder ohne Kontrollgruppe, Expertenmeinung). Angewandt bzw. vorgeschlagen werden stattdessen Systeme, die neben diesen formalen Kriterien auch weitere Güteparameter einschließen.

So greift beispielsweise die PHARMAC in **Neuseeland** auf das international etablierte Evidenzsystem des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) zurück, das zusätzlich zum Design verschiedene Grade des Verzerrungsrisikos der Studienergebnisse berücksichtigt und in unterschiedlichen Empfehlungsstärken mündet¹⁶⁰.

Das NICE in **England** beruft sich auf nicht weiter spezifizierte, aber international anerkannte Klassifikationssysteme.

Österreich verwendet ein System, das sich an der klassischen Evidenzhierarchie orientiert, diese aber um weitere Qualitätsmerkmale wie Studiengröße, Verblindung, Art der Outcomes, externe Validität etc. ergänzt (Tabelle 23). Ausdrückliche Angaben über die Art der Ableitung von Empfehlungsstärken enthält dieses System nicht.

Keine der Klassifikationen berücksichtigt neben der Validität Aspekte wie die Größe des Effekts bzw. die Schwelle, an der der Nutzen den potentiellen Schaden übersteigt (z.B. durch *Number-Needed-To-Treat* bzw. die *Number-Needed-To-Harm*) oder die Präzision des Effektschätzers, ausgedrückt im Konfidenzintervall. Vorgeschlagen wurden diese neueren Ansätze von differenzierteren *Levels of Evidence* zur Ableitung von Empfehlungsstärken beispielsweise durch das Centre for Evidence-based Medicine in Oxford^{139, 149}.

Tabelle 23: Evidenzhierarchie der Heilmittellevaluierungskommission in Österreich.

1. Prospektive, klinische RCT mit maskierter Ergebnisbeurteilung in einer repräsentativen Population, großes Datenmaterial oder Metaanalysen solcher Studien.
2. Systematische Übersichtsarbeiten (z.B. Cochrane Review) mit Metaanalysen von zahlreichen Studien mit großen Patientenzahlen, Evidenz von klar definierten Endpunkten, die eindeutige Aussagen für jene Population ergeben, für die die Empfehlungen gegeben werden.
3. RCT, kleineres Datenmaterial (weniger oder kleinere RCT oder Ergebnisse nicht beständig oder Studienpopulation entspricht nicht der Zielpopulation der Empfehlungen).
4. Nicht randomisierte oder nicht kontrollierte Studien – Beobachtungsstudien.
5. Konsensusurteil eines Fachgremiums (z. B. Guidelines), basierend auf klinischer Erfahrung (bei insuffizienter klinischer Literatur).
6. Stellungnahmen einzelner Experten.

Quelle: Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger⁸³.

RCT = Randomisierte kontrollierte Studien.

6.4.4.12 Pharmakoökonomische Studien

Vergleichende pharmakoökonomische Studien sind in neun von den elf analysierten Ländern verpflichtender Bestandteil der Bewertung von Arzneimitteln (in allen Ländern außer Frankreich und der Schweiz). Die folgende Darstellung entspricht einer zusammenfassenden Analyse der durch die jeweiligen öffentlichen Institutionen publizierten Guidelines und deren ergänzende Erläuterungen^{42, 25, 123, 36, 160, 136, 83, 132, 83, 44, 44, 24, 28}.

Gesundheitsökonomische Analysen, die finanzielle Auswirkungen auf das Gesundheitssystem beurteilen (*Budget Impact Analysis*), wurden in der vorliegenden Studie außer Acht gelassen, da sie nicht vergleichend angelegt sind.

Analyseperspektive

Was an Kosten und Nutzen von Interventionen aufzufassen ist, hängt entscheidend von der Perspektive des Betrachters ab. Die meisten Institutionen fordern in Übereinstimmung mit der Literatur⁷⁷, die gesellschaftlicher Perspektive bei einer pharmakoökonomische Evaluation einzunehmen (Australien, Kanada (CDR), Finnland, Niederlande, Norwegen, Schweden). Manche Länder fordern eine zusätzliche und getrennte Analyse aus der Perspektive des öffentlichen Kostenträgers für Arzneimittel- bzw. Gesundheitsleistungen (Kanada (CDR), Norwegen). Lediglich die PHARMAC in Neuseeland und das britische NICE beschränken sich im Regelfall auf die Sichtweise des öffentlichen Kostenträgers (DHB, NHS / PSS (Personal Social Services)). Das NICE berücksichtigt die gesellschaftliche Perspektive insbesondere bei einem inkrementellen Kostennutzwertverhältnis, das größer als 20.000 Pfund / QALY ist. Analysen rein aus Perspektive z.B. von Leistungserbringern, Arbeitgebern oder Unternehmen, Patienten oder Angehörigen kommen bei keiner Institution zur Anwendung.

Die gesellschaftliche Perspektive erfasst alle relevanten Ressourcen, die im Zusammenhang mit der Intervention, der entsprechenden Krankheit und ihrer Behandlung entstehen, unabhängig davon, wer für die Kosten aufkommt und bei wem der Nutzen entsteht. Aus der gesellschaftlichen Perspektive sollte bei der Bewertung des Ressourcenverbrauchs der „Opportunitätskostenansatz“ Anwendung finden. Danach bestehen die Kosten einer Maßnahme in dem entgangenen Nutzen der eingesetzten Ressourcen in der nächstbesten Verwendung. Es gehen sowohl die Perspektiven des Entscheidungs- bzw. Kostenträgers (z.B. Staat / Region / Kommune, Sozial- / Krankensicherung) als auch des Patienten und der Angehörigen ein, die laut der kanadischen Guidelines jedoch getrennt dargestellt werden sollten²⁵. Da der volkswirtschaftliche Ressourcenverbrauch von Bedeutung ist, gilt die gesellschaftliche Perspektive als der umfassendste Ansatz einer gesundheitsökonomischen Evaluation. Aus gesundheitspolitischer HTA - Sicht sind pharmakoökonomische Studien in jedem Fall auch aus der gesellschaftlichen Perspektive vorzunehmen⁷⁷.

Die Perspektive eines Kostenträgers dagegen beschränkt sich auf Kosten, die in dessen jeweiligem Leistungsbereich anfallen, und schließt so Kosten für z.B. andere Träger oder Sektoren aus. Die in die Studien eingehenden Kosten hängen bei dieser Perspektive also unmittelbar von den Leistungsstrukturen des Gesundheitssystems in den jeweiligen Ländern ab.

Berücksichtigte Kosten

Eine pharmakoökonomische Analyse zielt auf die Bestimmung des inkrementellen Kostennutzenverhältnisses einer Therapie mit einem Arzneimittel im Vergleich mit einer therapeutischen Alternative (siehe Kapitel „Auswahl von Komparatoren und Festlegung der zu prüfenden Indikationen“).

Im ökonomischen Sinn bezieht sich der Begriff Kosten auf den Ressourcenverbrauch durch die alternativen Therapien. Idealerweise sollten daher Kosten nicht primär als Ausgaben erfasst werden, denn die Vergütung einer Leistung entspricht nicht notwendigerweise den tatsächlich anfallenden Kosten. Nur wenn reale Kosten nicht zu identifizieren sind, akzeptieren die Institutionen auch die Schätzung der Kosten auf Basis von Leistungsausgaben¹⁶⁰. Auch beschränken sich Kosten im Verständnis ökonomischer Analysen nicht auf den Preis des Arzneimittels, sondern erfasst werden alle im Zusammenhang mit der Intervention bzw. der Erkrankung verbrauchten Ressourcen.

Alle Guidelines fordern eine Kostenkalkulation basierend auf den landesspezifischen Gegebenheiten, d.h. basierend auf nationalen oder im Falle Kanadas auf regionalen Daten.

Die neuseeländischen, australischen und kanadischen Guidelines betonen, dass Kosten als Nettokosten zu verstehen sind, d.h. Ressourcenverbrauch minus Einsparungen aufgrund verbesserter Outcomes (z.B. weniger Krankenhausaufenthalte). Einsparungen sind daher ausschließlich den Kosten (Inputseite), nicht jedoch dem Nutzen (Outputseite) zuzurechnen^{160, 42, 25} (Tabelle 24).

Tabelle 24: Kostenkalkulation.

Nettokosten = Direkte Kosten der Intervention (z.B. Arzneimittelkosten)
+ Kosten für die Behandlung von Nebenwirkungen
+ Andere Gesundheitskosten
- Kosteneinsparungen durch verminderte Anwendung von anderen Arzneimitteln oder andere Behandlungen
- Kosteneinsparungen durch weniger Krankenhausaufenthalte oder andere Gesundheitsleistungen

Quelle: Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)¹⁵⁸.

Die Kostenkalkulation umfasst drei Schritte, die in den Studien auch getrennt dargestellt werden sollten:

- Identifikation der relevanten Kostenkategorien
- Mengenerfassung der Ressourcen in natürlichen Einheiten und
- Bewertung der Ressourcen, d.h. Zuordnung von Preisen und Kalkulation

Durchgehend fordern die Guidelines zu einer hohen Transparenz der Kostenkalkulation auf, d.h. zu einer detaillierten (bei Arzneimitteln möglichst patientenbezogenen / individuellen) Identifikation der Kosten mit getrennter Darstellung von Mengenerfassung und Preisbewertung unter Angabe der jeweiligen Bezugsquellen.

Da die berücksichtigten Ressourcen sehr landesspezifisch sind, werden sie im Folgenden nur im Überblick dargestellt. Über Einzelheiten geben die jeweiligen Guidelines und deren ergänzende Erläuterungen Auskunft.

Identifikation von relevanten Kostenkategorien

Grundsätzlich gilt, dass in die Kalkulation nur jene Kosten eingehen sollten, die mit der jeweils zu prüfenden Indikation des Arzneimittels bzw. der jeweiligen Ausgangserkrankung und ihren Folgen in Zusammenhang stehen. Insbesondere bei Multimorbiden treten auch Kosten in Verbindung mit weiteren Erkrankungen (Zusatzkosten) auf. Da die Trennung zwischen diesen Kosten vielfach nicht unproblematisch ist, schlagen die Guidelines vor, zunächst sämtliche Kosten zu erfassen und später, soweit möglich, eine Trennung vorzunehmen¹⁶⁰. Die kanadischen Guidelines empfehlen die Durchführung einer Pilotstudie zur Identifikation der relevanten Leistungen und Kosten mit Entwicklung eines geeigneten Erhebungsinstruments²⁵. Alternativ kann die Abgrenzung von relevanten und nicht relevanten Kosten, d.h. eine Bewertung der relativen Bedeutung klinischer Ereignisse bzw. einzelner Leistungen mit Hilfe von Experten (für die Behandlung verblindet) ermittelt werden^{42, 25}. Insbesondere bei kleinen Studien wird die Durchführung einer Sensitivitätsanalyse empfohlen, d.h. eine Analyse mit und ohne Einschluss von Zusatzkosten, um mögliche Verzerrungseffekte zu beurteilen^{160, 25}.

Die Analyseperspektive bestimmt entscheidend, welche Kosten jeweils in die Kalkulation mit aufzunehmen sind. Aus der gesellschaftlichen, der umfassendsten Perspektive sind alle Kosten bzw. aller Nutzen zu berücksichtigen, unabhängig davon, wo sie entstehen bzw. wem sie zugute kommen. Die Kostenträgerperspektive dagegen beschränkt sich auf Berücksichtigung von Kosten und Nutzen im jeweiligen Leistungsbereich.

Bei Kosten werden drei verschiedene Kategorien unterschieden, die entsprechend auch getrennt dargestellt werden sollten: direkte Kosten, indirekte und intangible Kosten.

Direkte Kosten

Direkte Kosten sind Ressourcen, die durch die Intervention, die jeweilige Erkrankung und deren Behandlung verbraucht werden.

Direkte **medizinische** Kosten entstehen unmittelbar durch das Arzneimittel bzw. die alternative(n) Intervention(en) selbst, d.h. durch die Behandlung der jeweiligen Erkrankung sowie auch durch weitere Behandlungen, die durch die Intervention hervorgerufen werden (z.B. die Behandlung von Nebenwirkungen). In den meisten Ländern entstehen diese Kosten innerhalb des eigentlichen Gesundheitssektors z.B.

- für Diagnostik (z.B. bildgebende Verfahren, Laboruntersuchungen, interventionelle Verfahren)
- für präventive Maßnahmen
- für ärztliche, nicht-ärztlich Behandlung (einschließlich Nebenwirkungen)
- für Arzneimittel
- für stationäre Behandlung (stationär erbrachten Leistungen schließen meistens alle obigen Kostenarten ein)
- Pflegeleistungen
- Hilfsmittel
- Heilmittel (z.B. Physiotherapie)

Alle direkten, **nicht-medizinischen** Kosten fallen wegen der Krankheit bzw. der Intervention außerhalb der Intervention selber an, d.h. auch Kosten außerhalb des Gesundheitssektors (und deshalb ggf. bei Kostenträgerperspektive nicht zu berücksichtigen), wie z.B.

- Leistungen sozialer Dienste (z.B. Haushaltshilfe)
- Fahrt- und Transportkosten
- Bestimmte Kleidung und Ernährung
- Patientenkosten (z.B. Zuzahlungen, sofern nicht bei direkten medizinischen Kosten erfasst)
- Kosten für Angehörige (z.B. Kinderbetreuung, Haushaltshilfe)
- Unbezahlte Zeitverluste für Patienten und Angehörige (Arbeitszeitverluste siehe indirekte Kosten)

Bestimmung unbezahlter Zeitverluste

Methodisch schwierig, wenn auch z.B. in Norwegen und Kanada empfohlen, ist die Berücksichtigung *unbezahlter* Zeit von Patienten und von pflegenden Angehörigen oder Ehrenamtlichen, d.h. Verluste bei Freizeit oder Hausarbeitszeit (z.B. für therapeutische Maßnahmen oder langsamer von der Hand gehende häusliche Aktivitäten)^{25, 160}. Die Bewertung dieser Kosten kann anhand von zwei Methoden erfolgen; entweder entsprechend dem Marktwert der Leistung, wenn sie professionell erbracht würde (Haushaltshilfe), oder nach der Opportunitätskostenmethode, bei der der Wert der unbezahlten Zeit mindestens dem (durchschnittlichen oder patientenindividuellen) Verdienst aus Erwerbstätigkeit des Patienten oder der Pflegenden gleichgesetzt wird²⁵.

Wenn auf der Nutzenseite Präferenzbewertungen von Gesundheitszuständen eingehen (bei Kostennutzwertanalysen oder bei Kostennutzenanalysen nach dem Ansatz der Zahlungsbereitschaft) ist bei der Patienten- / Angehörigenzeit nicht auszuschließen, dass diese von den Probanden bereits als Nutzwert- bzw. Nutzenminderung berücksichtigt wird (indirekter Nutzen). Es besteht daher die Gefahr einer Doppelzählung, wenn die Patientenzeit zugleich auch bei den Kosten eingeht.

Aufgrund der anhaltenden Kontroverse, ob unbezahlte Zeitverluste nur der Kosten oder auch der Nutzenseite zuzurechnen sind^{114, 16}, stellen sich u.a. die Verfasser der kanadischen Guidelines auf den Standpunkt, dass Patienten- und Angehörigenzeit sowohl auf der Input- als auch der Outputseite

einer ökonomischen Evaluation relevant sein können und dies nicht notwendigerweise einer unangemessenen Doppelzählung entspricht. Die australischen Leitlinien dagegen lehnen eine Berücksichtigung des indirekten Nutzens bei diesen Studientypen ab. Sie gehen davon aus, dass sich der indirekte Nutzen für Patienten in der Messung der Lebensqualität ausreichend spiegelt⁴². Allgemein empfohlen wird, die Berücksichtigung von Zeitverlusten in jedem Fall transparent zu machen und die Ergebnisse einer Sensitivitätsanalyse mit den alternativen Annahmen zu unterziehen^{25, 132, 160}.

Indirekte Kosten

Indirekte Kosten sind Kosten im weiter gefassten Sinn, die im Zusammenhang mit der Intervention, der jeweiligen Erkrankung und deren Behandlung entstehen. Sie werden typischerweise aus gesellschaftlicher Perspektive eingeschlossen. Auch bei indirekten Kosten wird zwischen medizinischen und nicht-medizinischen Kosten unterschieden.

Indirekte **medizinische** Kosten sind Kosten, die entstehen, wenn die Behandlung zu einer Lebensverlängerung führt. Wenn gewonnene Lebensjahre auf der Nutzenseite der ökonomischen Evaluation berücksichtigt werden, bedürfen auch Kosten, die während dieser Zeit anfallen – oftmals über Modellierung – einer Erfassung^{160, 25, 36}.

Umstritten ist unter Gesundheitsökonomen, inwieweit in den gewonnenen Lebensjahren auch die Kosten anderer Erkrankungen (die ansonsten nicht entstanden wären) in die Studienergebnisse einfließen sollten, um dem ökonomischen Modell der Nutzwertmaximierung der Lebenszeit zu genügen^{119, 195}. Auf diese ungelöste Kontroverse eingehend, empfehlen die kanadischen Leitlinien zum derzeitigen Zeitpunkt nur zukünftige Gesundheitskosten zu berücksichtigen, die im Zusammenhang mit der Intervention stehen²⁵.

Unter indirekten **nicht medizinischen** Kosten werden durch Erkrankung oder Intervention ausgelöste Arbeitszeit- und damit Produktivitätsverluste verstanden.

Zeitweilige Abwesenheit des Patienten von der Arbeit aufgrund von Erkrankung, aufgrund von Untersuchungen oder Behandlungen (z.B. Arztbesuch), aber auch dauerhafte funktionale Einschränkung oder vorzeitiger Tod führen zu Produktivitätsverlusten und damit zu einem geringeren Beitrag zum Sozialprodukt. Arbeitszeit, die ein Angehöriger für die Versorgung des Patienten oder Krankenbesuche investiert, zählt ebenfalls zu indirekten nicht-medizinischen Kosten. Entstandene Zeitverluste bei Freizeit oder Hausarbeit werden hingegen den direkten nicht-medizinischen Kosten zugerechnet (siehe dort)^{25, 160}.

Die neuseeländischen Guidelines thematisieren kritisch, dass Angaben zu indirekten Kosten und insbesondere zu Produktivitäts- und Zeitverlusten oftmals nicht nachprüfbar Annahmen voraussetzen. Aufgrund der methodischen Unsicherheiten und der Tendenz, eine Entscheidung zum Vorteil jener gesellschaftlichen Gruppen zu treffen, die ökonomisch produktiv sind (oder anders formuliert, Kinder, Ältere, Pflegende, geringe Einkommensgruppen zu benachteiligen) spricht die PHARMAC sich dafür aus, indirekte Kosten aus der pharmakoökonomischen Analyse generell auszunehmen.

In anderen Ländern dagegen, z.B. Finnland, Norwegen, Kanada und England, können indirekte Kosten in die Kostenkalkulation eingehen, sollten jedoch getrennt berechnet und dargestellt sowie einer Sensitivitätsanalyse mit und ohne Einschluss unterzogen werden^{25, 136, 132, 123}.

Bestimmung indirekter nicht-medizinischer Kosten

Arbeitszeitverluste können mit zwei methodischen Ansätzen bewertet werden: dem Humankapital- und dem Friktionskostenansatz.

Im Humankapitalansatz ist der Indikator für den Produktionsausfall das entgangene Arbeitseinkommen. Indem der Produktivitätsverlust durch Aufsummierung der Einkommensverluste vom Zeitpunkt der Erkrankung / bzw. des Todes bis zum Zeitpunkt der Berentung kalkuliert wird, bestimmt dieser Ansatz den Ausfall an Produktions*potential*⁸⁷. Der Humankapitalansatz wird unter Gesundheitsökonomen kontrovers diskutiert, da er zur Überschätzung des Produktivitätsverlusts führen kann. Denn in der Realität wird das Ausmaß des auf dieser Basis kalkulierten Produktivitätsverlusts von Faktoren der Ersetzbarkeit eines Erkrankten abhängen, z.B. der landesspezifischen Arbeitslosenquote (je höher, desto leichter ersetzbar), dem Ausmaß der Personalreserven (groß beispielsweise in internationalen Unternehmen), dem Qualifikationsgrad der

Position (je höher spezialisiert ein Arbeitsplatz ist, desto weniger wahrscheinlich wird eine erkrankte Person ersetzt werden können).

Beim Friktionskostenansatz wird der tatsächliche Produktionsausfall gemessen, indem der Zeitraum des Produktionsverlusts auf die Periode zwischen dem Beginn der Abwesenheit durch Krankheit / Tod und dem Zeitpunkt des Erreichens der ursprünglichen Produktionsfähigkeit des Unternehmens bzw. des tatsächlichen Ersatzes der Arbeitskraft (Friktionsperiode) bestimmt wird¹⁰¹. Diese Methode geht davon aus, dass sich Ausfallzeiten nach Erholung wieder ausgleichen lassen. Auch die Arbeitsmarktsituation und interne Arbeitskraftreserven werden berücksichtigt. Als Nachteil wird gesehen, dass Patientenzeit im Widerspruch zur ökonomischen Wohlfahrtstheorie bei der Friktionskostenmethode außer Acht gelassen wird²⁵.

Unter den in dieser Studie analysierten Institutionen besteht - wie in der Literatur - kein Konsens über die zu bevorzugende Methode zur Bestimmung von Produktivitätsverlusten: Solange die Wahl der Methodik begründet und die Durchführung transparent ist, geben die norwegischen und kanadischen Leitlinien keinem der beiden Verfahren den Vorzug^{136,25}. Dagegen präferieren die Niederlande und Australien den Friktionskostenansatz^{36, 42}, Schweden den Humankapitalansatz¹⁵². Die kanadischen Guidelines empfehlen, beide Methoden anzuwenden und den Einfluss des Bewertungsansatzes in Sensitivitätsanalysen zu überprüfen²⁵.

Intangible Kosten

Unter intangiblen Kosten sind Kosten durch emotionale Zustände wie Angst, Schmerz, Kummer, Gefühl von Einsamkeit zu verstehen, die üblicherweise nicht direkt monetär erfassbar sind. In Kostennutzwertanalysen und Kostennutzenanalysen mit Zahlungsbereitschaftsansatz sollten diese lediglich auf der Nutzenseite durch z.B. Veränderung von Lebensqualität, und nicht zusätzlich als Kosten erfasst werden, um eine Doppelzählung zu vermeiden¹⁶⁰.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass Kosten, die durch die Durchführung der gesundheitsökonomischen Analyse als solcher entstehen (z.B. zusätzliches Monitoring oder Tests), so genannte **Protokollkosten**, aus der Kostenkalkulation auszuschließen sind.

Messung der Ressourcen

Alle Ressourcen sollten zuerst in natürlichen Einheiten, das heißt in nicht-monetären Messgrößen erfasst und beschrieben werden (z.B. Anzahl der Arztbesuche, Pflagestage, Diagnosis Related Groups (DRG), Stunden etc.). Getrennt davon sollte die Menge in den korrespondierenden Kostenkategorien erhoben und dargestellt werden, um die Kalkulation transparent und leichter auf andere Situationen / auf andere Länder übertragbar zu machen.

Für Fertigarzneimittel werden die Einheit mg / Tag oder andere Messeinheiten (z.B. Hübe / Tag bei Aerosol, IE / ml z.B. bei Insulininjektionen) vorgeschlagen. Andere Institutionen verwenden die Kosten für die Tagestherapie (DDD) als Kalkulationsgrundlage^{18, 36}.

Ressourcenbewertung und Kostenkalkulation

Kosten sind das Produkt aus Ressourcenquantität und dem Einheitspreis der Ressourcen. Zur Berechnung wird also je Kostenkategorie jeder natürlichen Einheit ein Preis zugeordnet und mittels der verbrauchten Menge multipliziert. Preise, d.h. die monetäre Bewertung der Ressourcen, sowie die Quantität, hängen stark von den nationalen Markt- und Regulationsbedingungen ab und sind daher in den wenigsten Fällen von Land zu Land übertragbar.

Auf die detaillierte Darstellung der Bewertung aller Kostenkategorien in den Ländern wurde im Rahmen dieser Arbeit verzichtet. Bei Interesse wird auf die entsprechenden Dokumente und Handbücher der Institutionen verwiesen^{44, 160, 24, 25, 36, 145, 18, 105}.

Eingegangen wird im Folgenden jedoch auf die Kosten- bzw. Preisbewertung von Arzneimitteln.

Arzneimittelpreis

Der bei den verschiedenen Institutionen für die Kostenkalkulation angesetzte Arzneimittelpreis variiert nicht nur aufgrund des unterschiedlichen Marktpreisniveaus stark von Land zu Land. Er hängt des Weiteren auch von der Analyseperspektive (z.B. gesellschaftliche Sicht *mit*, Kostenträgerperspektive *ohne* Zuzahlungen für Patienten) und davon ab, ob es sich um ein neues oder ein bereits erstattetes Arzneimittel, um apothekenpflichtige, jedoch nicht erstattungsfähige, oder um frei verkäufliche Produkte handelt. Allgemein fordern die Leitlinien eine Bewertung basierend auf möglichst aktuellen Preisen und eine Inflationsbereinigung. In der folgenden Darstellung der Preisberechnung in den

einzelnen Ländern wurden zusätzlich zu den pharmakoökonomischen Guidelines auch Preisbestimmung in weiteren Ländern im Rahmen von reinen Preisvergleichen einbezogen (z.B. in Kanada (PMPRB), Schweiz).

Der Preis für neue Arzneimittel wird in **Australien** entsprechend der *Dispensed Price for Maximum Quantity* (vorgeschlagener Listenpreis, d.h. maximaler Verkaufspreis an Apotheken) zuzüglich der derzeitige Apothekengebühr und -zuschläge (*Dispensing Fee und Mark-Ups*) berechnet. Der Preis für neue hochspezialisierte Arzneimittel dagegen entspricht dem *Commonwealth Price* = Fabrikabgabepreis (ohne Zuschläge). Der Preis für bereits erstattete Arzneimittel wird auf Basis des Preises der Positivliste (*Schedule*) zuzüglich Patientenzuzahlungen kalkuliert. Für nicht gelistete Produkte schließlich entspricht der Preis dem empfohlenen Verkaufspreis des Herstellers laut des *Arrow Private Prescription Program*⁴².

Beim **PMPRB** in **Kanada** wird für ein neues Arzneimittelprodukt der Einführungspreis angesetzt. Der Einführungspreis wird bestimmt, indem der durchschnittliche Transaktionspreis (*Average Transaction Price, ATP*) während einer Vergleichsperiode (*Benchmark Period*) berechnet wird. Diese umfasst den Zeitpunkt des ersten Verkaufs bis zum Ende einer sechsmonatigen Berichtsperiode des PMPRB (30.06. oder 31.12.). Wenn dieser Zeitraum weniger als einen Monat beträgt, wird die sich anschließende Sechsmonatsperiode benutzt. Im Allgemeinen wird der ATP auf der Basis der Gesamtnetoeinkünfte für alle Packungsgrößen des Arzneimittelprodukts, die während der Preisbildungszeitraums verkauft werden, geteilt durch die Anzahl an verkauften Einheiten berechnet. Der vom Patenhalter angegebene Durchschnittspreis oder die Nettoeinkünfte sollen Abzüge wie Werbung, Rabatte, Abschläge, Rückzahlungen, zollfreie Ware, freie Leistungen, Geschenke und andere solcher Zuwendungen berücksichtigen.

Der Preis für bereits erstattete (Referenz-)Arzneimittel wird auf Basis der Listenpreise des *Ontario Drug Benefit Formulary* angesetzt¹⁴⁵.

Das **CCOHTA** in **Kanada** unterscheidet stationär verwendete von ambulanten Arzneimittelkosten. Krankenhausmedikationen sollten Kosten auf Basis der Rechnungsstellung an das Krankenhaus zuzüglich eines Bearbeitungszuschlags für die Verwaltung des Arzneimittels und, wenn nötig, für Gemeinkosten der Apotheke (z.B. bei besonderer Lagerung) berechnet werden. Wenn Krankenhauspreise nicht erhältlich sind, sollten Apothekenpreise (möglicherweise nach unten adjustiert) angesetzt werden.

In die Kalkulation der ambulanten Arzneimittelpreise sollten die für den Kostenträger entstehenden Kosten plus (in den Provinzen festgelegte) Apothekengebühren und -zuschläge eingehen. Für erstattungsfähige Produkte sollte in Provinzen mit so genanntem „*Best Available Price*“-System dieser Preis angesetzt werden²⁴.

Weniger detailliert sind die Angaben in den anderen Ländern: In **Schweden** sollte der Apothekenverkaufspreis, *Apoteket's Sales Price*, in **Norwegen** der Marktpreis angesetzt werden. In der **Schweiz** werden auf Basis des Fabrikabgabepreises (bei verschreibungspflichtigen), auf Basis des Publikumspreises (bei rezeptfreien Arzneimitteln) Therapiekosten pro Tag (chronische Erkrankungen) oder Kur (abgeschlossener Behandlungszyklus bei akuten Erkrankungen, z.B. Antibiotikatherapie) kalkuliert. In **Neuseeland** sollte üblicherweise der Fabrikabgabepreis des Arzneimittels (laut Preisangabe des Unternehmens) ohne Waren- und Dienstleistungssteuer (neuseeländische Mehrwertsteuer) in die Studie eingehen^{160, 18, 158, 152, 136}.

Diskontierung von Kosten und Nutzen

Kosten und Nutzen fallen oft zu unterschiedlichen Zeitpunkten an. Aufgrund des sich verändernden Geldwerts werden in der Gegenwart entstehende Kosten in der Regel höher bewertet als in der Zukunft entstehende. Diesem Phänomen trägt die Diskontierung Rechnung, die in der Zukunft entstehende Kosten durch Anwendung eines Diskontierungssatzes auf die Gegenwart rückrechnet¹⁴⁹.

So wie es in der Literatur unterschiedliche Empfehlungen zur Wahl der jährlichen Diskontierungsrate gibt^{96, 102}, besteht auch bei den in dieser Studie analysierten Institutionen kein Konsens über deren Höhe (siehe Tabelle 31 und Tabelle 32 ab Seite 119), wobei alle generell eine Diskontierung vorsehen^{94, 171}. Die Vorgaben in den Leitlinien reichen von 2,5 % bis 10 % pro Jahr, z.B. aufgrund der Unterschiede in der jeweils nationalen inflationsbereinigten Kapitalmarktverzinsung. Für eine Analyse aus gesellschaftlicher Perspektive wird häufig eine Diskontrate von 5 % p.a. vorgeschlagen. Die Bandbreite der Empfehlungen zu Diskontraten ist zusätzlich durch die unterschiedlichen

Publikationszeitpunkte bzw. Aktualität der Leitlinien beeinflusst (z.B. 1997 in Kanada, 2004 in Schweden).

In der Literatur umstritten ist die Frage, ob und wie der Nutzen, insbesondere gemessen in nicht-monetären Einheiten, diskontiert werden soll^{170, 77, 144, 15, 99, 59}. Bei den hier analysierten Institutionen ist in Übereinstimmung mit dem US-Panel¹¹² die Forderung einhellig, dass sowohl Kosten als auch Nutzen und zwar mit identischen Raten zu diskontieren sind. Dies wird damit begründet, dass Investitionen in die Gesundheit auf gleiche Art wie andere Investitionsentscheidungen z.B. im Berufsleben, bei Erholung, Wohnen oder Reisen behandelt werden sollten.

In der Regel fordern die Institutionen jedoch Sensitivitätsanalysen, um den Einfluss unterschiedlicher Diskontierungssätze und eine Diskontierung des Nutzens auf das Ergebnis (0 % Diskontrate entspricht keiner Berücksichtigung) zu testen^{42, 25, 36, 160, 44, 136, 132}.

6.4.4.13 Lebensqualitätsmessung

Mit dem Ziel, neben dem therapeutischen Nutzen mit den traditionellen Outcomes Mortalität und Morbidität auch die Bewertung des Gesundheitszustands aus Patientenperspektive als wesentliches Kriterium zu etablieren, wird bei nahezu allen Institutionen die Veränderung der Lebensqualität bei der Bewertung von Arzneimitteln berücksichtigt.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist bei den meisten Institutionen bei einer vergleichenden Arzneimittelevaluation der wichtigste Parameter zur Messung des Patientennutzens, sei es in der medizinischen Evaluation mittels Lebensqualitätsfragebögen oder als Bestandteil nutzwert- bzw. nutzentheoretischer pharmakoökonomischer Analysen (Österreich, Kanada (CDR), Frankreich, Niederlande, Neuseeland, Schweden, England und Wales). In einigen Ländern hat sich Lebensqualität als ein gleichwertiges Outcome zu klinisch-therapeutischen Ergebnissen etabliert (Australien, England und Wales, Neuseeland, Kanada (CDR), Schweden), da sie nicht nur in der Behandlung von chronischen Erkrankungen oder Zuständen (z.B. Schmerz, Depressionen, Tumorerkrankungen) als relevant angesehen wird, sondern auch bei akuten Erkrankungen erheblich durch Nebenwirkungen eingeschränkt sein kann. In anderen Ländern rangiert sie jedoch eher als ein optionaler, sekundärer Parameter in der Evaluation (z.B. Niederlande) oder wird nicht explizit berücksichtigt (Kanada (PMPRB)).

Instrumente der Lebensqualitätsmessung

Instrumente der Lebensqualitätsmessung lassen sich in drei Gruppen gliedern: generische und spezifische psychometrische Verfahren (auf Basis von Fragebögen) und Instrumente zur Nutzwertbestimmungen im Zusammenhang mit gesundheitsökonomischen Studien^{79, 66}.

Die kanadischen und australischen Guidelines geben keine spezifischen Empfehlungen zu Instrumenten der Lebensqualitätsmessung und Nutzwertbestimmung mit der Begründung, dass die Auswahl stark von der spezifischen Fragestellung, der Erkrankung und dem Befragungsaufwand (und damit der möglichen Belastung von Patienten oder Angehörigen (Proxy)) abhängt. Gefordert wird jedoch, das Instrument vor Studienbeginn festzulegen sowie seine medizinische und methodische Eignung zu begründen. Allgemeingültige Anforderungen an die Instrumente sind Validität, Reliabilität (*Inter-Rater- and Test-Retest*) und Responsivität auf Veränderungen der individuellen Gesundheitszustände über die Zeit^{42, 25}.

Psychometrische Verfahren

Zur Messung der Lebensqualität werden krankheitsspezifische von generischen Fragebögen unterschieden. Da spezifische Fragebögen zwar für das jeweilige Krankheitsbild veränderungssensitiver, aber nicht ohne weiteres auf andere Gesundheitszustände übertragbar sind und damit keinen Vergleich verschiedener Erkrankungen, Interventionen und Patientengruppen ermöglichen, empfehlen einige Institutionen, lediglich breit angelegte generische Verfahren in Arzneimittelstudien einzubeziehen (z.B. SF 36¹⁹⁴, EQ-5D⁶⁵) (England und Wales, Niederlande, Neuseeland, Schweden).

Am häufigsten (insbesondere für Kostennutzwertanalysen) wird der Fragebogen EQ-5D der EuroQoL-Gruppe vorgeschlagen. EQ-5D ist gegenwärtig auch der einzige in deutscher Sprache zur Verfügung stehende Gesundheitsfragebogen, der eine eindimensionale Maßzahl zur Erfassung der Lebensqualität bereitstellt⁸⁷.

Nutzwertbestimmung

Nutzwerte, z.B. QALY, die sowohl Lebenszeit als auch Lebensqualität in einer Zahl ausdrücken, können entweder direkt (Standard Gamble, Time-Trade-Off, Visuelle Analogskalen) oder indirekt über geeignete psychometrische Fragebögen bestimmt werden. Die Quantität des Lebens (Überlebenszeit / gewonnene Lebensjahre) und Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sollten getrennt berichtet und die Methode ihrer Kombination in Nutzwerte transparent beschrieben werden^{25, 160, 132, 36, 136, 42}.

Kein Verfahren zur Bestimmung des eindimensionalen Nutzwerts kann international als etablierter Goldstandard gelten (siehe Tabelle 31 und Tabelle 32 ab Seite 119), auch wenn es für die Vergleichbarkeit von Studien wünschenswert wäre, dasselbe System anzuwenden¹³⁵. Übereinstimmend gelten bei den direkten Methoden visuelle Analogskalen als zweite Wahl, da ihre Validität umstritten ist. Bei den indirekten Methoden werden einige generische Fragebögen, die eine eindimensionale Maßzahl generieren, empfohlen (am häufigsten EQ-5D, Health Utility Index (HUI) II und III).

Die Gewichtung eines Gesundheitszustands (Präferenzen) kann entweder von der allgemeinen Bevölkerung, d.h. aus gesellschaftlicher Perspektive, oder durch Patienten bzw. Patientengruppen vorgenommen werden. Übereinstimmend bevorzugen die analysierten Institutionen Präferenzen der gesamten Bevölkerung des jeweiligen Landes, da sie die repräsentativste Basis für Empfehlungen zur öffentlichen Finanzierung von Arzneimitteln sind.

6.4.4.14 Modellierungen

Oftmals liefern Studien unzureichende Informationen, um darauf eine vollständige klinische und ökonomische Beurteilung des zu bewertenden Arzneimittels bei seiner Anwendung unter Alltagsbedingungen zu gründen. Gerade bei neuen Arzneimitteln müssen jedoch oftmals Entscheidungen zur Kostenübernahme, Preisbildung oder zu Therapiehinweisen vor oder kurz nach der Marktzulassung gefällt werden, d.h. bevor prospektive randomisierte Studien Angaben zu Effekten und / oder Kosten in der Anwendungspraxis machen können¹⁸³. Um in diesen Situationen Empfehlungen für gesundheitspolitische Entscheidungen auszusprechen, ist eine modellierte Evaluation für die Institutionen oft unvermeidbar, die auf Basis verschiedener klinischer, epidemiologischer und ökonomischer Annahmen die Aussagefähigkeit von Studien zu Gesundheitsergebnissen und Kosten erweitert^{88, 23}.

Modellierungen werden in allen Ländern, bei denen die gesundheitsökonomische Analyse Bestandteil des Bewertungsverfahrens ist, akzeptiert bzw. sogar gefordert (Österreich, Australien, Kanada (CDR), Finnland, Niederlande, Norwegen, Neuseeland, Schweden, England und Wales)³⁵. Die von den Unternehmen eingereichten Modelle müssen bestimmten Vorgaben (siehe unten) folgen und ziehen entweder eine Überprüfung (Österreich, Australien, Finnland, Niederlande, Norwegen) oder eine zusätzliche unabhängige Anwendung dieser Technik durch die evaluierende Institutionen (Kanada (CDR), Neuseeland, Schweden, England und Wales) nach sich.

Die Guidelines der Institutionen schlagen eine Modellierung, d.h. Extrapolation, Schätzung bzw. Zusammenführung von Daten aus verschiedenen Quellen in drei Situationen mit den folgenden Zielsetzungen vor:

- um aus Ergebnissen unter idealen Studienbedingungen relevante, d.h. extern valide Daten für die Anwendung des Arzneimittels in der Alltagswirklichkeit zu erhalten (effectiveness, finale Ergebnisparameter, Zeithorizont, Kosten)
- um Daten von Studien aus anderen Ländern an die nationale Situation anzupassen und
- um bei Studien, die das Arzneimittel mit ungeeigneten Komparatoren vergleichen, mittels indirekter Vergleiche Aussagen treffen zu können (zu letztem Punkt siehe Kapitel „Indirekte Vergleiche“)

Community Effectiveness

Die meisten Institutionen streben nach dem Konzept der *Effectiveness* an, ihre Bewertungen zur relativen Wirksamkeit des Arzneimittels auf der Anwendung unter Alltagsbedingungen zu basieren (Österreich, Australien, Kanada (CDR), Finnland, Niederlande, Norwegen, England und Wales) und fordern auf, entsprechende Daten so früh wie möglich zu erheben und zur Verfügung zu stellen. Denn der Übergang von der Studien- auf die Alltagsituation kann teilweise erhebliche Einbußen in der

Wirksamkeit bedeuten, die die Überlegenheit des Arzneimittels gegenüber der Behandlungsalternative aufheben könnten. Begründet ist dies in Unterschieden der Patienteneigenschaften und den Umgebungsbedingungen: Bei der Behandlung unter Studienbedingungen werden Patienten mit hoher Compliance nach Studienprotokoll behandelt, die nach restriktiven Einschlusskriterien selektiert sind. Demgegenüber werden unter Alltagsbedingungen heterogene Patientengruppen therapiert, die weniger gut informiert sind, u.U. die Therapie weniger akzeptieren und unter – in der Studie ausgeschlossenen – anderen Schweregraden der Erkrankung oder Begleiterkrankungen leiden²⁶.

Sich unterscheidende Faktoren der Umgebungsbedingungen bei Studien und der alltäglichen Anwendung sind beispielsweise Anwendung im Krankenhaus versus eines nicht-stationärem Settings, die Effekte einer strengeren Nachverfolgung, Unterschiede in der Anwenderfreundlichkeit und Akzeptanz des Arzneimittels mit Auswirkungen auf die Compliance und damit auf die Ansprechrates der Behandlung¹⁶⁰.

Ziel einer Modellierung ist, die Ergebnisse entsprechend der Unterschiede der Behandlungspopulation und -situation in klinischen Studien zur klinischen Alltagspraxis zu adjustieren, um eine bessere externe Validität zu erreichen. Dies betrifft auch die Situation, wenn Studien keine Evidenz zu relevanten Subgruppen liefern. Anhand von epidemiologischen Daten / Studien, Versorgungsdaten oder Expertenaussagen wird eine hypothetische Population mit Schätzung der Anzahl der in der Realität behandelten Patientengruppen vorgenommen. Die Annahmen müssen sowohl bezogen auf die Studien- als auch die hypothetische Zielpopulation gerechtfertigt werden⁴².

Die Tatsache, dass nicht alle Patienten, die theoretisch Anspruch auf eine Arzneimittelbehandlung haben, tatsächlich auch eine Behandlung erhalten, findet Ausdruck in unterschiedlichen Akzeptanzraten. Die Akzeptanzrate ist von vielen sich akkumulierenden Faktoren bestimmt. Dazu zählen eine unvollständige Zugänglichkeit bzw. mangelndes Aufsuchens von Ärzten (Vorstellungsrate), variable ärztliche Diagnosen bzw. Festlegung der Therapiebedürftigkeit (Diagnoserate und adäquate Verordnung), eine Verbesserung des Gesundheitszustands ohne Medikamente bzw. eine Veränderung des Risikoprofils, so dass Patienten keiner Behandlung mehr bedürfen, dem Einlösen des Rezepts in Apotheken und schließlich der Non-Compliance des Patienten bei der Einnahme des Medikaments. Unter Berücksichtigung von Akzeptanzraten (*Uptake Rate*) der Arzneimittelbehandlung schlagen die neuseeländischen Leitlinien eine Schätzung der tatsächlich behandelten Population nach folgender Formel vor¹⁶⁰:

Akzeptanzrate

= Vorstellungsrate x ärztliche Screening- / Diagnoserate x adäquate Verordnung x nicht-medikamentöse Verbesserung / Risikofaktormodifikation x Einlösung der Verordnung x Durch- / Fortführung der Behandlung durch den Patienten

Anzahl der tatsächlichen Anwender

= Anzahl der gesetzlich Behandlungsberechtigten x Akzeptanzrate

Finale Ergebnisse

Idealerweise sollte die Effektivität eines Arzneimittels im Vergleich zu bereits vorhandenen alternativen Therapien und Arzneimitteln mit harten Outcomeparametern wie der Einfluss auf Mortalität, Morbidität und QALY bzw. langfristig patientenrelevanten Outcomes belegt werden. Wenn jedoch ungeeignete Surrogatparameter in den Studien gemessen wurden, können die klinischen Unterschiede durch Schätzungen mittels nicht-randomisierter Studien, epidemiologischer Daten oder Expertenschätzungen auf finale Ergebnisse extrapoliert werden. Ungeachtet welche Datenquelle für eine Modellierung herangezogen wird, sollte sie jedoch auf jeden Fall Informationen zur Validität, d.h. der Evidenzstärke dieser Schätzungen, enthalten^{42, 26, 132, 36, 160}.

Zeithorizont

Bei Studien mit zu kurzer Beobachtungsdauer, d.h. insbesondere bei chronischen Erkrankungen, werden Ergebnisse und Kosten auf einen tatsächlich angemessenen Zeithorizont extrapoliert. Gefordert wird, dass die Wahl des Zeithorizonts die für die Erkrankung wesentlichen Unterschiede in Effekten und Kosten erfasst und gleichermaßen für Nutzen- und Kostenseite erfolgt (siehe Kapitel „Zeithorizont“).

Die Leitlinien des NICE schlagen Szenarien mit Zeithorizonten vor, die unterschiedliche Annahmen zu Effektverläufen beinhalten, z.B. dass sich die Effekte

1. über die extrapolierte Phase nicht verändern,
2. gleich sind wie in der Behandlungsphase oder
3. in dem verlängerten Zeitraum abnehmen¹³².

Modelle sollten zukünftige Kosten nur einbeziehen, wenn die Ressourcen als unmittelbare Folge der untersuchten Erkrankung bzw. Intervention verbraucht werden (siehe Kapitel „Pharmakoökonomische Studien“).

Kosten

Ziel der Modellierung von Kosten ist zum einen, in den Studien nicht oder ungeeignet erfasste Ressourcenverbräuche zu ergänzen (z.B. bei verlängertem Zeithorizont, während gewonnener Lebensjahre) bzw. zu modifizieren (z.B. ausländische Kostendaten, siehe unten) und zum anderen irrelevante Kosten der Kalkulation auszuschließen (z.B. Protokollkosten).

Wenn Studienprotokoll-bedingte Kosten in einem Modell ausgeschlossen werden müssen, sollte darauf geachtet werden, in welchem Ausmaß zusätzliche Maßnahmen Auswirkungen auf die Ergebnisse der Studie haben (z.B. Hochintensitätsscreening bei tiefer Beinvenenthrombose in Studien, die mit niedrigeren Lungenembolieraten als in der üblichen Versorgung assoziiert sind)^{42, 160}.

Daten aus dem Ausland

Kostendaten aus anderen Ländern haben im nationalen Kontext als Grundlage für gesundheitsökonomische Analysen nur eine eingeschränkte Relevanz und müssen durch nationale Daten ersetzt, ergänzt oder modifiziert werden¹³⁸. Relativ offensichtlich ist, dass sich die Kosten pro Einheit Fertigarzneimittel bei international sehr stark variierenden Preisen unterscheiden können. Jedoch auch Art oder Quantität des Ressourcenverbrauchs trifft nicht für jedes Land gleichermaßen zu, da sich die medizinische Praxis oder die Anreizsysteme (z.B. Vergütung), Organisationen und Strukturen in den verschiedenen Gesundheitssystemen unterscheiden. Auch Unterschiede in der Analyseperspektive und damit in den eingeschlossenen Kosten sind zu berücksichtigen. Die modellierte gesundheitsökonomische Evaluation trifft daher Annahmen zu Kosten, die im Kontext des jeweiligen Lands relevant sind.

Prinzipiell können klinische Daten guter Qualität aus dem Ausland eher herangezogen werden als Kostendaten. Durch Unterschiede in den Behandlungstraditionen, der Patientenpopulation, der Referenzintervention, der Versorgungssettings usw. ist unter dem Ansatz von *Effectiveness* eine Anpassung auf nationale Bedingungen jedoch auch hier oft erforderlich. Besonders relevant ist dies im Fall von multinationalen Multicenterstudien²⁵ (siehe oben). Insbesondere Nutzwerte aus dem Ausland sollten wegen anderer Präferenzgewichtung der Lebensqualität einer Sensitivitätsanalyse unterzogen werden.

Zusammenfassend müssen bei der Übertragung bzw. Modellierung von klinischen und ökonomischen Daten in dem jeweils nationalen Kontext Unterschiede

- in der demographischen Verteilung
- in der epidemiologischen Verteilung
- der Versorgungsstrukturen und finanziellen Vergütungs- bzw. Anreizsysteme für die Leistungserbringer und
- in den Preisen nachvollziehbar berücksichtigt werden^{160, 42, 136, 123, 25, 83}.

Ungeeignete Komparatoren

Wenn Studien das Arzneimittel nicht mit den geforderten Komparatoren, sondern mit Placebo oder anderen nicht als geeignet erachteten Therapien vergleichen, schlagen die australischen und englischen Leitlinien modellierte Vergleiche vor, die Ergebnisse aus Studien des begutachteten Arzneimittels auf der einen und des geeigneten Komparators auf der anderen Seite zusammenführen. Für diesen Modellierungsaspekt wird auf das Kapitel „Modellierungen“ verwiesen.

Anforderungen an Modellierungen

Die Guidelines der Institutionen stellen an Struktur, interne Güte und Durchführungsqualität von Modellierungen folgende Anforderungen:

Die Auswahl einer Modellstruktur zur Schätzung von klinischen und ökonomischen Effekten sollte gut begründet und transparent dargestellt werden. Als Struktur für entscheidungsanalytische Modellierungen werden Entscheidungsbaumanalysen oder Markov-Modelle (ggf. computerbasiert mittels Monte Carlo-Simulation) vorgeschlagen (siehe Glossar).

Modellierungen müssen reproduzierbar sein und sollten einer internen und externen Validierung standhalten. Alle Leitlinien fordern daher die Einhaltung etablierter methodischer Standards (*Best Practice*) bei der Durchführung von Modellierungen und verweisen auf entsprechende wissenschaftliche Publikationen^{81, 172, 23}. So sollten u.a. die Fragestellung der Entscheidung genau formuliert und Perspektive, Zeithorizont, alternative Handlungsstrategien und die möglichen Gesundheitszustände ausdrücklich festgelegt werden. Eine schematische Darstellung des Ablaufs ist einzuschließen. Etwaige Computersimulationen müssen spezifiziert und ggf. mit eingereicht werden. Alle quantitativen und strukturellen Annahmen müssen ausdrücklich aufgelistet und begründet werden. Die Validität der jeweils eingehenden Datenquellen (z.B. klinische, ökonomische Studien, Metaanalysen, epidemiologische Daten, Expertenschätzungen) sollte einschließlich nach Richtung und Größe von Bias (konservative versus Überschätzung der Ergebnisse) beurteilt werden.

Alle Annahmen (z.B. Struktur des Modells, Ereigniswahrscheinlichkeiten, Bewertung der Gesundheitszustände) müssen eingehend mittels Sensitivitätsanalysen auf Robustheit getestet werden, um den Grad der Unsicherheit der Ergebnisse der Modellierung zu quantifizieren und Faktoren zu identifizieren, die einen starken Einfluss auf das Ergebnis haben.

Übereinstimmend mit der Literatur betonen die Institutionen, dass Modellierungen jedoch nicht als Substitut für gut designte und durchgeführte Anwendungsstudien zu Arzneimitteln (Phase IV) verstanden werden dürfen, sondern nach der Marktzulassung des Arzneimittels frühestmöglich mit diesen primären Daten verifiziert werden sollten^{25, 132, 36, 42, 123, 89, 88}.

6.4.4.15 Indirekte Vergleiche

Bei einem Mangel an *Head-To-Head*-Studien, die das begutachtete Arzneimittel direkt mit geeigneten Behandlungsalternativen vergleichen (für die Zulassung genügen in der Regel placebokontrollierte Studien) besteht die Möglichkeit, die relative Effektivität indirekt zu vergleichen, indem die Unterschiede in der Wirksamkeit, die z.B. gegenüber Placebo erreicht wurden, miteinander verglichen werden.

Die Leitlinien des PBAC in Australien und des britischen NICE gehen als einzige auf die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs bei einem Mangel an *Head-To-Head*-RCT ein. Laut der australischen Leitlinien sind indirekte Vergleiche nicht nur dann sinnvoll, wenn keine *Head-To-Head*-RCT mit dem geforderten Komparator vorliegen, sondern auch dann, wenn direkt vergleichende Studien von qualitativen Mängeln gekennzeichnet sind, z.B. bei zu kleiner Studienpopulation von zu geringer statistischer Aussagekraft.

Indirekte Vergleiche sind in zwei Ausprägungen möglich: Entweder werden Ergebnisse von Studien zusammengeführt, in denen das zu begutachtende Arzneimittel (A) und die adäquate Behandlungsalternative (K) jeweils gegenüber Placebo (P) klinisch relevante überlegene Wirksamkeit gezeigt hat (A gegen P und K gegen P). Oder als die jeweilige Referenz wird eine andere, zum eigentlich gewünschten Komparator äquivalente Behandlungsalternative (B) gewählt, z.B. ein Arzneimittel einer anderen therapeutischen Klasse (A gegen B und K gegen B)⁴². Indirekte Vergleiche können die Indikatoren der Effektivität (z.B. absolutes, relatives Risiko, Odds Ratio) aus zwei einzelnen randomisierten Studien, aber auch aus einer Gruppe von jeweils in Metaanalysen synthetisierten RCT zusammenführen.

Bevor das zu bewertende Arzneimittel jedoch indirekt mit dem Komparator verglichen wird, muss die Vergleichbarkeit der eingehenden klinischen Studien gewährleistet sein. So sollte eine Adjustierung von relevanten Unterschieden der Studienpopulationen in demographischen, epidemiologischen Faktoren, in Schweregrad der Erkrankung oder Umgebungsbedingungen (Setting) oder Dosierungsschemata vorgenommen werden. Als weitere Anforderungen formulieren die australischen und englischen Leitlinien, dass das Vorgehen eines indirekten Vergleichs vollständig beschrieben sein

muss und die Ergebnisse unter Berücksichtigung eines möglichen Selektionsbias vorsichtig interpretiert werden sollten.

Die Validität indirekter Vergleiche wird in der Literatur kontrovers diskutiert. So besteht einerseits die Befürchtung, dass indirekte Wirksamkeitsvergleiche von einem Ausmaß an Verzerrungseffekten vergleichbar derer nicht-randomisierter Studien betroffen sind¹ und Therapieeffekte durch indirekte Vergleiche überschätzt werden¹⁷. Andererseits stellten Song et al. Studien systematischer Übersichten direkter denen adjustierter indirekter Vergleichsstudien gegenüber und zeigten, dass die Ergebnisse in der Regel übereinstimmen; signifikante Abweichungen der Wirksamkeitsindikatoren ergaben sich nur bei drei von 44 Fällen¹⁷⁸.

Da Validität indirekter adjustierter Vergleiche von der internen Validität und der Gleichartigkeit der eingeschlossenen Studien abhängt, sind indirekte Vergleiche – ähnlich anderer Formen der Modellierung - nur als vorübergehender Ersatz bzw. Ergänzung für valide *Head-To-Head*-Studien zur vergleichenden Bewertung von Arzneimitteln zu verstehen^{42, 132}.

6.4.4.16 Darstellung von Ergebnissen und Unsicherheit

Klinische Studien und Metaanalysen

Ziel der klinischen Evaluation ist die Quantifizierung des Effektunterschieds durch Behandlung mit dem begutachteten Arzneimittel im Vergleich zu anderen Interventionen.

Effekt- und Risikomaße klinischer Studien sollten in tabulierter Form zunächst in natürlichen Einheiten angegeben werden. Empfohlen wird die Darstellung der klinischen Ergebnisse entsprechend internationaler Standards, z.B. der *Guidelines der International Conference on Harmonisation*⁹². Die Größe des Effekts sollte idealerweise durch ein absolutes Maß (Differenz zwischen den Outcomes des zu bewertenden Arzneimittels und des Komparators, z.B. absolute Risikoreduktion, *Number-Needed-To-Treat*, *Number-Needed-To-Harm*) sowie auch durch ein relatives Maß (z.B. relatives Risiko, Odds Ratio, Hazard Ratio) dargestellt werden. Der Grad der statistischen Unsicherheit zur Einschätzung des Effektmaßes und der Angemessenheit des Stichprobenumfangs sollte in Form des 95 %-Konfidenzintervalls angegeben werden.

Die Resultate von Metaanalysen sollten zusätzlich zur tabellarischen Darstellung der Einzelergebnisse von Studien auch graphisch z.B. mittels Funnel Plots (Abschätzung von Publikationsbias) veranschaulicht werden^{42, 132, 25}.

Pharmakoökonomische Analysen

Alle gesundheitsökonomischen Leitlinien der analysierten Institutionen fordern, dass die Unterschiede zwischen den einbezogenen Alternativen, d.h. Kosten, Ergebnisse und das Kosteneffektivitätsverhältnis als Inkremente angegeben werden (Inkrementalanalyse), denn nur diese Darstellung lässt die Bewertung über die Zusatzkosten einer Intervention für eine zusätzliche Einheit eines therapeutischen Ergebnisses zu (z.B. zusätzliche Euro pro zusätzlicher Heilung einer Infektion, zusätzliche Euro pro zusätzlichem QALY).

Neben der Angabe der Differenz in Kosten, Nutzen und Kosteneffektivität der therapeutischen Alternativen sollten diese jedoch auch in disaggregierter Form aufgeführt sowie die Gesamtkosten und Gesamteffekte angegeben werden, um die Studienergebnisse in einem anderen Kontext und für zukünftige Vergleiche mit anderen Komparatoren verwertbar zu machen^{25, 42}.

Analog zu klinischen Studien sollten gesundheitsökonomische Analysen Angaben zum Vertrauensbereich des Kosteneffektivitätsverhältnisses (95 %-Konfidenzintervall) enthalten, auch wenn dessen Bestimmung methodisch komplex ist (z.B. über computerunterstützte, probabilistische Monte Carlo-Simulation, siehe unten)^{132, 160, 25}.

Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen sind mathematische Verfahren, die bei Metaanalysen (siehe Kapitel „Systematische Übersichten und Metaanalysen“), gesundheitsökonomischen Analysen (siehe Kapitel „Pharmakoökonomische Studien“) bzw. Modellierungen (siehe gleichnamiges Kapitel) die Robustheit der Ergebnisse und die Auswirkungen von Annahmen untersuchen^{1, 175}.

Je nach dem, ob ein oder mehrere Parameter simultan variiert werden, spricht man von Einweg- (univariaten, one-way) oder Mehrweg- (multivariaten, multi-way) Sensitivitätsanalysen, wobei letztere von den Institutionen bevorzugt werden, u.a. da sie eine Interaktion der variierten Parameter eher abbilden. In Szenarien können bestimmte wahrscheinliche Situationen dargestellt werden, bei denen

gleichzeitig verschiedene Annahmen verändert werden. Als Minimum wird in den Leitlinien eine Testung für das optimistischste (*Best Case*, Kosten minimiert, Nutzen maximiert) und das pessimistischste Szenario (*Worst Case*, Kosten maximiert, Nutzen minimiert) gefordert. Die Szenarien sind plausibel zu begründen.

Die probabilistische Sensitivitätsanalyse wird auch verteilungsorientierte Sensitivitätsanalyse genannt und ist ein entscheidungsanalytisches, computergestütztes Simulationsverfahren (z.B. Monte Carlo-Simulation), bei dem einzelnen Parametern z.B. eines entscheidungsanalytischen Modells Verteilungen zugeordnet werden^{175, 56}. Unter Verwendung eines Zufallsgenerators können für jeden unsicheren Einflussparameter Werte zufällig und wiederholt aus den zugehörigen Verteilungen gezogen werden mit dem Resultat einer Wahrscheinlichkeitsverteilung der erwarteten Ergebnisparameter. Die Vorteile der probabilistischen Sensitivitätsanalyse liegen u.a. in der Möglichkeit, multiple Sensitivitätsanalysen auch über eine große Zahl von Parametern durchzuführen und außerdem ein Maß für die statistische Unsicherheit wie etwa ein Konfidenzintervall für die Erwartungswerte zu erhalten. Sie ist daher die bevorzugte Methode der Sensitivitätsanalyse bei gesundheitsökonomische Analysen und Modellierungen in Australien, Kanada (CDR), Niederlande, Norwegen sowie England und Wales.

Unabhängig davon, welche Methodik verwendet wird, ist exakt klarzulegen, wie die Unsicherheit der gemachten Aussagen evaluiert wurde²⁵.

6.4.4.17 Evidenztabellen: Empfehlungen / Anforderungen zur Methodik einer vergleichenden Arzneimittelevaluation im internationalen Vergleich

Tabelle 25: Berücksichtigte Evidenz bei der vergleichenden Arzneimittelevaluation in AT, AU, CA, CH, FI.

Tabelle 25a

	AT	AU	CA (PMPRB)
Unterlagen des Unternehmens	In <i>Peer-Reviewed</i> -Zeitschriften publizierte klinische Studien. Bei mehr als drei Schlüsselstudien (<i>Pivotal Studies</i>) Übersichtsarbeit mit Metaanalyse. Externe Gutachten bei vom Antrag abweichender Empfehlung der HEK. Eine gesundheitsökonomische Studie ggf. mit Modellierung bei Arzneimitteln mit wesentlichem therapeutischem Zusatznutzen.	Systematische Übersicht (ggf. mit Metaanalyse) und gesundheitsökonomische Evaluation (ggf. mit gesundheitsökonomischer Modellierung).	Obligat: mindestens zwei und höchstens fünf kontrollierte, doppelblinde, statistisch einwandfreie und in <i>Peer-Reviewed</i> -Zeitschriften publizierte klinische <i>Head-To-Head</i> -Studien. Fakultativ: placebokontrollierte Studien, publizierte Übersichtsarbeiten in anerkannten Zeitschriften für die Leistung des Arzneimittelprodukts oder der Produktklasse, vollständige MEDLINE-Recherche zu klinischen Studien und Übersichtsarbeiten.
Systematische Literaturrecherche / -analyse / -synthese durch Institution	K.A.	Ja, PBAC führt eine unabhängige Literatursuche durch, um relevante, vom Unternehmen nicht angeführte Daten und Studien zu identifizieren.	K.A.
Berücksichtigung unpublizierter Daten	Ja, mit Einschränkung: sofern sie seitens des Unternehmens für Dritte verwendet werden dürfen; Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse sind ausgenommen.	Ja.	K.A.

Tabelle 25b

	CA (CDR)	CH	FI
Unterlagen des Unternehmens	In <i>Peer-reviewed</i> -Zeitschriften publizierte Studien und unpublizierte Daten, eine gesundheitsökonomische Analyse (ggf. mit gesundheitsökonomischer Modellierung).	Obligat: die drei wichtigsten klinischen Studien (kontrolliert), in der Regel in anerkannten Zeitschriften publiziert (z.B. „The Lancet“, „New England Journal of Medicine“); eine pharmakoökonomische Studie, falls vorhanden.	Alle relevanten klinischen und gesundheitsökonomischen Studien (ggf. mit gesundheitsökonomischer Modellierung).
Systematische Literaturrecherche / -analyse / -synthese durch Institution	Ja.	K.A.	K.A.
Berücksichtigung unpublizierter Daten	Ja.	K.A.	K.A.

Quelle: eigene Darstellung.

AT = Österreich. AU = Australien. CA = Kanada. CDR = Common Drug Review. CH = Schweiz. FI = Finnland. HEK = Heilmittelwertungskommission. K.A. = keine Angaben. PBAC = Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. PMPRB = Patented Medicine Prices Review Board.

Tabelle 26: Berücksichtigte Evidenz bei der vergleichenden Arzneimittelbewertung in FR, NL, NO, NZ, SE, UK.

Tabelle 26a

	FR	NL	NO
Unterlagen des Unternehmens	Klinische Studien.	Ja, systematische Literaturrecherche, klinische Studien (anerkannte <i>Peer-reviewed</i> -Zeitschriften), systematische Übersichten, ggf. Metaanalysen, pharmaökonomische Studie (ggf. mit Modellierung) bei therapeutischem Mehrwert, Konsensusrichtlinien, Verordnungsdaten aus dem Ausland.	Ja, systematische Literaturrecherche, bevorzugt systematische Übersichten mit Metaanalysen, gesundheitsökonomische Studien (ggf. mit Modellierung).
Systematische Literaturrecherche / -analyse / -synthese durch Institution	K.A.	Nein.	Ja.
Berücksichtigung unpublizierter Daten	K.A.	Ja.	Ja.

Tabelle 26b

	NZ	SE	UK
Unterlagen des Unternehmens	Ja, nicht spezifiziert.	Ja, Zusammenfassung des aktuellen Wissensstands einschließlich Referenzen klinischer und gesundheitsökonomischer Studien (ggf. mit Modellierung).	Ja, Antrag mit Synthese und Liste aller klinischen Studien, ggf. Metaanalysen; gesundheitsökonomische Studie(n), gesundheitsökonomische Modellierung.
Systematische Literaturrecherche / -analyse / -synthese durch Institution	Ja.	Ja.	Systematische Übersicht, systematische Literaturrecherche zu gesundheitsökonomischen Evaluationen.
Berücksichtigung unpublizierter Daten	K.A.	Ja.	Ja, <i>commercial in confidence</i> - / <i>academic in confidence</i> -Material wird nicht veröffentlicht.

Quelle: eigene Darstellung.

FR = Frankreich. K.A. = keine Angaben. NL = Niederlande. NO = Norwegen. SE = Schweden. UK = England und Wales.

Tabelle 27: Komparatoren und zu prüfende Indikation(en) in AT, AU, CA, CH, FI.

Tabelle 27a

	AT	AU	CA (PMPRB)
Komparator: Überblick	Arzneimittel.	Therapie, die durch das neue Medikament am wahrscheinlichsten ersetzt wird.	Arzneimittel oder nicht-medikamentöse Alternative.
Arzneimittel (pharmakologischer Komparator)	Erstattungsfähige Arzneimittel.	Erstattungsfähiges, für größte Anzahl an Patienten verordnetes Arzneimittel.	In Kanada erhältliche Arzneimittel.
Klassifikationsebene	Soweit zweckmäßig auf der 4. Ebene der ATC-Klassifikation der WHO.	K.A.	Normalerweise auf der 4. Ebene der ATC-Klassifikation der WHO, alternativ klinisch äquivalente Arzneimittel anderer Klassifikationsebenen.
Darreichungsform	In gleicher oder praktisch gleicher Darreichungsform.	In ähnlicher Darreichungsform.	Normalerweise gleiche oder vergleichbare Darreichungsform, ansonsten andere Darreichungsform mit klinisch äquivalenter Wirkung.
Dosierung / Stärke	In medizinisch zweckmäßigster Dosierung des begutachteten Arzneimittels und Dosisäquivalenz des Komparators.	Angabe von therapeutischen Dosisäquivalenzen von Arzneimittel und Komparator, vorzugsweise aus randomisierten <i>Head-To-Head</i> -Studien (Studienhierarchie Appendix G der PBAC-Guidelines ⁴²). WHO <i>defined daily dose</i> kann unterstützend einbezogen werden.	Dosierungsschema für Arzneimittel und Komparator, das bei akuten Indikationen eine Behandlungskur, bei chronischen Indikationen eine Tagesdosis (basierend auf der Erhaltungsdosis) zugrunde legt. Für das jeweilige Dosierungsschema wird die angemessenste Stärke des Medikaments gewählt.
Nicht-medikamentöse Alternative (klinischer Komparator)	Nein.	Mit medizinischer Standardtherapie, wenn kein medikamentöser Komparator vorhanden.	K.A.
Zu prüfende Indikation(en) des beantragten Arzneimittels	Hauptindikation: häufigste der zugelassenen Indikation.	Hauptindikation der zugelassenen Indikationen: Indikation mit Verordnung bei der größten Patientenzahl.	Primärindikation: zugelassene Indikation, für die das Medikament voraussichtlich den größten therapeutischen Fortschritt im Verhältnis zu alternativen Therapien in einer bedeutenden Patientenzahl bietet. Indikation mit größtem Umsatz, wenn es keine offensichtliche Primärindikation gibt (z.B. Arzneimittel mit therapeutischem Durchbruch bei zwei Indikationen).

Tabelle 27b

	CA (CDR)	CH	FI
Komparator: Überblick	1. derzeitige Praxis in Kanada (am meisten prävalente Praxis oder Praxis gewichtet nach Marktanteil) und 2. Minimalpraxis (= Komparator mit den geringsten Kosten, der wirksamer als Placebo ist oder die Nichtstun-Alternative).	Arzneimittel.	Am häufigsten angewandte Therapie, zusätzlich oder alternativ: beste oder minimale Therapie.
Arzneimittel (pharmakologischer Komparator)	In Kanada erhältliche Arzneimittel.	Mindestens ein vergleichbares erstattungsfähiges Arzneimittel mit gleicher Indikation oder ähnlicher Wirkungsweise, in begründeten Fällen auch mit einem Arzneimittel, das nicht in der Spezialitätenliste ist.	K.A.
Klassifikationsebene	Arzneimittel mit ähnlichem Wirkmechanismus.	Ähnliche Wirkungsweise.	K.A.
Darreichungsform	K.A.	K.A.	K.A.
Dosierung / Stärke	Angabe von Dosis-äquivalenzen von Arzneimittel und Komparator und deren Begründung (aus direkten oder indirekten Vergleichen stammend).	K.A.	K.A.
Nicht-medikamentöse Alternative (klinischer Komparator)	In Kanada akzeptierte Standardtherapie, vorzugsweise ausgewählt auf der meist prävalenten klinischen Praxis auf Basis von Leitlinien (Einbeziehung der Evidenzlevel), wenn nicht möglich: Praxis gewichtet nach Marktanteil.	Nein.	Ja.
Zu prüfende Indikation(en) des beantragten Arzneimittels	Alle zugelassenen Indikationen, Berücksichtigung von Anwendungsgebieten außerhalb der Zulassung (<i>Off Label Use</i>).	K.A.	Wichtigste Indikation(en) der zugelassenen Indikationen.

Quelle: eigene Darstellung.

AT = Österreich. ATC = Anatomisch-therapeutisch-chemisch. AU = Australien. CA = Kanada. CDR = Common Drug Review. CH = Schweiz. FI = Finnland. K.A. = keine Angaben. PBAC = Patented Medicine Prices Review Board. PMPRB = Patented Medicine Prices Review Board. WHO = Weltgesundheitsorganisation.

Tabelle 28: Komparatoren und zu prüfende Indikation(en) in FR, NL, NO, NZ, SE, UK.

Tabelle 28a

	FR	NL	NO
Komparator: Überblick	Arzneimittel.	Standardtherapie (erste Wahl in der Alltagspraxis) oder übliche Therapie.	Häufigste Behandlung oder Therapie der ersten Wahl (ggf. Nichtstun-Alternative), alternativ günstigste Behandlung.
Arzneimittel (pharmakologischer Komparator)	Zugelassene, vermarktete Arzneimittel der gleichen therapeutischen Strategie: 1. Arzneimittel, die als erste nach der Anzahl der Behandlungstage kommen. 2. Das nach Behandlungskosten günstigste Arzneimittel. 3. Das zuletzt in die Positivliste aufgenommene Arzneimittel.	Gelistete Arzneimittel.	K.A.
Klassifikationsebene	Auf der 3. Ebene der ATC-Klassifikation der WHO und nach der ACP-(anatomisch-klinisch-pharmakologischen) Nomenklatur.	K.A.	K.A.
Darreichungsform	In entsprechender Darreichungsform.	K.A.	K.A.
Dosierung / Stärke	In entsprechender Dosierung.	K.A.	Dosierungsschema für Arzneimittel und Komparator aus zugelassenen Dosierungsschemata und entsprechend der üblichen klinischen Praxis.
Nicht-medikamentöse Alternative (klinischer Komparator)	Nein.	Ja, Standard- oder übliche Therapie.	K.A.
Zu prüfende Indikation(en) des beantragten Arzneimittels	Hauptindikation der zugelassenen Indikationen.	Zugelassene Indikationen.	Zugelassene Indikation.

Tabelle 28b

	NZ	SE	UK
Komparator: Überblick	Vorhandene gängige oder nächstbeste Behandlungsalternative und Nichtstun-Alternative.	Neue Arzneimittel: am besten geeignete, praktizierte Alternativtherapie (z.B. am häufigsten angewandt) = Arzneimittel, nicht-medikamentöse Therapie, Nichtstun-Alternative; Überprüfung der Positivliste: gesamte Gruppe von therapeutisch vergleichbaren Arzneimitteln.	Beste Behandlungsalternative und alle relevanten Komparatoren der derzeitigen Routinepraxis (am häufigsten angewandt) sowie Nichtstun-Alternative.
Arzneimittel (pharmakologischer Komparator)	Bereits vorhandene Arzneimittel.	K.A.	K.A.
Klassifikationsebene	K.A.	Überprüfung der Positivliste: auf der 2. Ebene der ATC-Klassifikation, ggf. 3. Ebene oder Zusammenfassung verschiedener Ebenen bzw. Verlagerung einzelner Arzneimittelprodukte.	K.A.
Darreichungsform	K.A.	K.A.	K.A.
Dosierung / Stärke	K.A.	K.A.	K.A.
Nicht-medikamentöse Alternative (klinischer Komparator)	Ja, nicht spezifiziert.	Ja, derzeitige Therapie.	K.A.
Zu prüfende Indikation(en) des beantragten Arzneimittels	K.A.	Alle zugelassenen Indikationen bei Überprüfung der Positivliste.	In der Regel alle zugelassenen Indikationen.

Quelle: eigene Darstellung

ATC = Anatomisch-therapeutisch-chemisch. FR = Frankreich. K.A. = keine Angaben. NL = Niederlande. NO = Norwegen. SE = Schweden. UK = England und Wales. WHO = Weltgesundheitsorganisation.

Tabelle 29: Bevorzugte Studientypen und Evidenzklassifikationen in AT, AU, CA, CH, FI.

Tabelle 29a

	AT	AU	CA (PMPRB)
Bevorzugter klinischer Studientyp	Prospektive RCT mit maskierter Ergebnisbeurteilung in einer repräsentativen Population, großes Datenmaterial oder Metaanalysen solcher Studien.	Randomisierte <i>Head-To-Head</i> -Studien und Metaanalyse solcher Studien.	Kontrollierte, doppelblinde, statistisch einwandfreie und in <i>Peer-reviewed</i> -Zeitschriften publizierte klinische <i>Head-To-Head</i> -Studien.
Bevorzugter gesundheitsökonomischer Analysetyp	K.A.	Kostennutzwertanalyse, Kostenminimierungsanalyse bei gleichem Gesundheitsergebnis.	N.r.
Vorgeschlagene Evidenzklassifikationen	<p>1. Prospektive RCT mit maskierter Ergebnisbeurteilung in einer repräsentativen Population, großes Datenmaterial oder Metaanalysen solcher Studien.</p> <p>2. Systematische Übersichtsarbeiten (z.B. Cochrane Review) mit Metaanalysen von zahlreichen Studien mit großen Patientenzahlen, Evidenz von klar definierten Endpunkten, die eindeutige Aussagen für jene Population ergeben, für die die Empfehlungen gegeben werden.</p> <p>3. RCT, kleineres Datenmaterial (weniger oder kleinere RCT oder Ergebnisse nicht beständig oder Studienpopulation entspricht nicht der Zielpopulation der Empfehlungen).</p> <p>4. Nicht randomisierte oder nicht kontrollierte Studien – Beobachtungsstudien.</p> <p>5. Konsensurteil eines Fachgremiums (z.B. Guidelines), basierend auf klinischer Erfahrung (bei insuffizienter klinischer Literatur).</p> <p>6. Stellungnahmen einzelner Experten</p>	K.A.	K.A.

Tabelle 29b

	CA (CDR)	CH	FI
Bevorzugter klinischer Studientyp	Doppelblinde <i>Head-To-Head</i> -RCT, in <i>Peer-reviewed</i> -Zeitschriften publiziert.	K.A.	<i>Head-To-Head</i> -RCT
Bevorzugter gesundheitsökonomischer Analysetyp	Kostennutzwertanalyse, Kostennutzenanalyse.	K.A.	Alle vier Analysetypen möglich, sofern begründet.
Vorgeschlagene Evidenzklassifikationen	K.A.	K.A.	K.A.

Quelle: eigene Darstellung.

AT = Österreich. AU = Australien. CA = Kanada. CDR = Common Drug Review. CH = Schweiz. FI = Finnland. K.A. = keine Angaben. N.r. = Nicht relevant. PMPRB = Patented Medicine Prices Review Board. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studien.

Tabelle 30: Bevorzugte Studientypen und Evidenzklassifikationen in FR, NL, NO, NZ, SE, UK.

Tabelle 30a

	FR	NL	NO
Bevorzugter klinischer Studientyp	Doppelblinde <i>Head-To-Head</i> -RCT.	Verblindete <i>Head-To-Head</i> -RCT.	<i>Head-To-Head</i> -RCT.
Bevorzugter gesundheitsökonomischer Analysetyp	K.A.	Kosteneffektivitätsanalyse, Kostennutzenwertanalyse.	Alle vier Analysetypen möglich, sofern begründet; bei Einfluss auf Funktionalität und / oder Lebensqualität: Kostennutzwert- oder Kostennutzenanalyse.
Vorgeschlagene Evidenzklassifikationen	K.A.	K.A.	K.A.

Tabelle 30b

	NZ	SE	UK
Bevorzugter klinischer Studientyp	Metaanalysen, RCT.	RCT.	<i>Head-To-Head</i> -RCT in natürlicher Anwendung, systematische Übersichten und Metaanalysen dieser Studien.
Bevorzugter gesundheitsökonomischer Analysetyp	Kostennutzwertanalyse.	Kostennutzwertanalyse, Kostennutzenanalyse, Kostenminimierungsanalyse bei gleichem Gesundheitsergebnis.	Kostennutzwertanalyse
Vorgeschlagene Evidenzklassifikationen	Evidenzklassifikation nach dem System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).	K.A.	International übliche Evidenzhierarchien orientiert an: Level 1: RCT und Metaanalysen von RCT. Level 2: Kontrollierte Beobachtungsstudien, z.B. Kohortenstudien, Fallkontrollstudien. Level 3: Beobachtungsstudie ohne Kontrollgruppe, z.B. Fallserien. Level 4: Expertenmeinung.

Quelle: eigene Darstellung.

FR = Frankreich. K.A. = keine Angaben. NL = Niederlande. NO = Norwegen. NZ = Neuseeland. SE = Schweden. UK = England und Wales. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 31: Empfehlungen / Anforderungen im Detail zur Methodik der vergleichenden Arzneimittel-evaluation in AT, AU, CA, CH, FI.

Tabelle 31a

	AT	AU	CA (PMPRB)
Subgruppenanalysen	Ja, Angabe der Patientengruppe mit der Erkrankung, für die ein spezieller therapeutischer Nutzen besteht.	Ja, keine Details.	Ja, aber nur bedeutende Patientenpopulationen, seltene medizinische Zustände oder Erkrankungen sind ausgeschlossen (d.h. mit niedriger Inzidenz und Prävalenz in Kanada).
Zeithorizont	K.A.	Der passende Zeithorizont hängt vom natürlichen Verlauf der Erkrankung ab.	K.A.
Präferierte Outcomeparameter: Überblick	K.A.	QALY	Klar definierte klinische Parameter.
Präferierte klinische Outcomeparameter	K.A.	Mortalität, Morbidität	Klar definierte klinische Parameter
Präferierte Outcomeparameter Patientennutzen	K.A.	Lebensqualität	Höhere Anwenderfreundlichkeit (<i>convenience</i>) für Patienten, verbesserte Compliance, wenn zu erhöhter Wirksamkeit (<i>efficacy</i>) oder bedeutender Verminderung von gefährlichen Nebenwirkungen führend.
Präferierte gesundheitsökonomische Parameter	K.A.	Kosten / QALY	N.r.
Finale Ergebnisparameter explizit bevorzugt	K.A.	Ja.	Nein.
Bevorzugung von Ergebnissen unter Alltagsbedingungen (<i>Community Effectiveness</i>)	Ja.	Ja.	K.A.
Systematische Übersichten und Metaanalysen	Ja, keine Details.	Ja, gewisse Details zu Anforderungen an Methodik.	Ja, keine Details.

Fortsetzung Tabelle 31a

Bevorzugte Instrumente zur Bestimmung der Lebensqualität (LQ) / des Nutzwerts	K.A.	LQ: generische und krankheitsspezifische Instrumente, sofern valide, reliabel und bedarfsgerecht. Nutzwert: Angabe von Details der Methode zur Bestimmung von QALY.	K.A.
Analyseperspektive in gesundheitsökonomischen Studien	Angabe des Unternehmens, nicht spezifiziert: vermutlich Kostenträgerperspektive.	Gesellschaftliche Perspektive.	N.r.
Berücksichtigte Kosten	Direkte medizinische Kosten; ohne Kostenbeteiligungen der Patienten.	Direkte medizinische Kosten, direkte nicht-medizinische Kosten laut <i>Manual of Resource Items and their associated Costs</i> ⁴⁴ .	N.r.
Arzneimittelkosten	K.A.	Preis für neue Arzneimittel entsprechend der <i>Dispensed Price for Maximum Quantity</i> = vorgeschlagener Listenpreis (maximaler Verkaufspreis an Apotheken) zuzüglich derzeitige Zuschläge (<i>dispensing fee und mark-ups</i>); Preis für neue hochspezialisierte Arzneimittel: <i>Commonwealth Price</i> = Fabrikabgabepreis (ohne Zuschläge); Preis für bereits erstattete Arzneimittel: Preis der Positivliste (<i>Schedule</i>) zuzüglich Patientenzahlungen; Preis für nicht gelistete Produkte: Preis entsprechend des <i>Arrow Private Prescription Program</i> ; Preis für OTC-Präparate: empfohlener Verkaufspreis des Herstellers.	N.r.
Inkrementalanalyse (Kosten, Ergebnisse, Kosteneffektivität) gefordert	K.A.	Ja	N.r.
Jährliche Diskontierungsrate	Anzugeben, nicht spezifiziert.	Für Kosten und <u>Nutzen</u> 5 %, Sensitivitätsanalyse des Nutzens mit 0 %.	N.r.
Modellierungen	Ja, von Unternehmen durchgeführt, von <i>efficacy</i> auf <i>effectiveness</i> (Adjustierung der Ergebnisse für tatsächlich behandelte Patienten), sonst nicht spezifiziert.	Ja, von Unternehmen durchgeführt, von Surrogatparametern auf finale Ergebnisse, von <i>efficacy</i> auf <i>effectiveness</i> , auf längeren Zeithorizont, bei nicht berücksichtigten Ressourcen, bei Übertragung von Studienergebnissen aus dem Ausland, erfordert Detailangaben, Entscheidungsbaumanalyse, Markov-Prozess empfohlen (Appendix M der PBAC-Guidelines ⁴²).	Nein.

Fortsetzung Tabelle 31a

Indirekter Vergleich vorgeschlagen	Nein.	Ja, bei Mangel an <i>Head-To-Head</i> -RCT mit gefordertem Komparator (keine Studien, Studien mit Defiziten, z.B. zu geringer Power), Adjustierung der Unterschiede in Studienpopulationen (z.B. demographische, epidemiologische Faktoren, Schweregrad der Erkrankung, Umgebungsbedingungen (<i>setting</i>) oder Dosierungsschemata von Arzneimitteln).	Nein.
Sensitivitätsanalyse (Metaanalysen, gesundheitsökonomische Analysen, Modellierungen)	Ja.	Bei wichtigen, aber strittigen Annahmen, z.B. Diskontierung.	K.A.
Methodik der Sensitivitätsanalyse	Anzugeben, nicht spezifiziert.	Univariate Sensitivitätsanalyse bei allen Variablen mit extremen Werten; multivariate Sensitivitätsanalysen bei allen Variablen, die bei univariater Testung sensibel waren; probabilistische Sensitivitätsanalyse (Monte Carlo Simulation) bei Modellierungen empfohlen.	

Tabelle 31b

	CA (CDR)	CH	FI
Subgruppenanalysen	Ja, Subgruppen sollten a priori klar spezifiziert werden; vorsichtige Interpretation von post hoc Subgruppenanalysen, Populationen zu spezifizieren, z.B. Schweregrad der Erkrankung, Behandlungsstrategie (Ersatz für derzeitige Therapie, Anwendung in Kombination mit derzeitiger Therapie, Anwendung nur für Non-Responder, für Patienten mit Kontraindikationen oder Unverträglichkeit der derzeitigen Therapie).	K.A.	Ja.
Zeithorizont	Lang genug, um alle relevanten Ergebnisparameter zu erfassen.	K.A.	Ausreichend lang, um eine Bewertung der wesentlichen Kosten und Gesundheitseffekte zuzulassen.
Präferierte Outcomeparameter: Überblick	Allgemeine und krankheits-/zustandsspezifische Mortalität und Morbidität (mit ggf. mehreren krankheitsspezifischen Folgen), QALY.	K.A.	K.A.
Präferierte klinische Outcomeparameter	Allgemeine und krankheits-/zustandsspezifische Mortalität und Morbidität (mit ggf. mehreren krankheitsspezifischen Folgen).	K.A.	K.A.

Fortsetzung Tabelle 31b

Präferierte Outcomeparameter Patientennutzen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.	K.A.	K.A.
Präferierte gesundheitsökonomische Parameter	KNWA: Kosten / QALY, KNA: Kostendifferenz auf Basis <i>Willingness To Pay</i> .	K.A.	K.A.
Finale Ergebnisparameter explizit bevorzugt	Ja.	K.A.	K.A.
Bevorzugung von Ergebnissen unter Alltagsbedingungen (Community Effectiveness)	Ja, Population unter normalen klinischen Bedingungen.	K.A.	Ja
Systematische Übersichten und Metaanalysen	Ja, angelehnt an Empfehlungen der Cochrane Collaboration, klassische und auf Bayesianischer Statistik beruhende Ansätze.	K.A.	K.A.
Bevorzugte Instrumente zur Bestimmung der Lebensqualität (LQ) / des Nutzwerts	LQ: generische und krankheitsspezifische Instrumente; Nutzwert: Präferenzbasierte Instrumente.	K.A.	K.A.
Analyseperspektive in gesundheitsökonomischen Studien	Gesellschaftliche Perspektive und Perspektive der Kostenträger (Provinzen).	K.A.	Gesellschaftliche Perspektive.
Berücksichtigte Kosten	Direkte medizinische und nicht-medizinische laut <i>Guidance Document for the Costing Process</i> ²⁴ .	K.A.	Direkte Kosten: medizinische Kosten und Kosten für Sozialleistungen; indirekte Kosten.
Arzneimittelkosten	Stationär: lt. Rechnungsstellung zuzüglich eines Bearbeitungszuschlags für die Verwaltung des Arzneimittels und, wenn nötig, der Gemeinkosten der Apotheke; ambulant: für den Kostenträger entstehende Kosten plus (in den Provinzen festgelegte) Apothekengebühren und -zuschläge	Therapiekosten pro Tag oder Kur auf Basis des Fabrikabgabepreises bei verschreibungspflichtigen, auf Basis des Publikumspreise bei rezeptfreien Arzneimitteln.	K.A.
Inkrementalanalyse (Kosten, Ergebnisse, Kosteneffektivität) gefordert	Ja	K.A.	Ja
Jährliche Diskontierungsrate	Für Kosten und <u>Nutzen</u> 5 %, Sensitivitätsanalyse mit 0 %, zusätzlich 3 %.	K.A.	Für Kosten und <u>Nutzen</u> 5 % und 0 %.
Modellierungen	Ja, von Unternehmen und Institution durchgeführt, z.B. von <i>efficacy</i> auf <i>effectiveness</i> , auf längeren Zeithorizont, z.B. Entscheidungsbaum-analyse.	K.A.	Ja, von Unternehmen durchgeführt, z.B. von <i>efficacy</i> auf <i>effectiveness</i> , auf längeren Zeithorizont, alle Annahmen müssen gerechtfertigt werden.

Fortsetzung Tabelle 31b

Indirekter Vergleich vorgeschlagen	Nein.	Nein.	Nein.
Sensitivitätsanalyse (Metaanalysen, gesundheitsökonomische Analysen, Modellierungen)	Bei allen Arten der Unsicherheit (z.B. Diskontierungsrate, Patienten- / Angehörigenzeit / indirekte Kosten, Extrapolationen für <i>effectiveness</i>).	K.A.	Bei Annahmen oder anderen Unsicherheiten.
Methodik der Sensitivitätsanalyse	Univariate, multivariate Sensitivitätsanalyse (mit „Best Case / Worst Case“-Szenario), probabilistische Sensitivitätsanalyse (Monte Carlo- Simulation) bei Modellierung empfohlen.	K.A.	K.A.

Quelle: eigene Darstellung.

AT = Österreich. AU = Australien. CA = Kanada. CDR = Common Drug Review. CH = Schweiz. FI = Finnland. K.A. = keine Angaben. KNWA = Kostennutzwertanalyse. KNA = Kostennutzenanalyse. N.r. = Nicht relevant. OTC = Over The Counter. PMPRB = Patented Medicine Prices Review Board. QALY = Qualitätskorrigierte Lebensjahre. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie.

Tabelle 32: Empfehlungen / Anforderungen im Detail zur Methodik der vergleichenden Arzneimittel-evaluation in FR, NL, NO, NZ, SE, UK.

Tabelle 32a

	FR	NL	NO
Subgruppenanalysen	Ja, u.a. Stellenwert in der Therapie (Therapie erster Wahl, Therapie zweiter Wahl, Salvage-Therapie, adjuvante Therapie), bestimmt Auswahl des Komparators.	Ja, u.a. Patientengruppen, Krankheitsausprägungen, -schweregrade, Komorbiditäten, a priori Definition.	Ja.
Zeithorizont	N.r.	Lang genug, um die wichtigsten Kosten und Ergebnisse zu beobachten.	Periode, in der alle signifikanten ökonomischen und gesundheitlichen Konsequenzen der Behandlung auftreten.
Präferierte Outcomeparameter: Überblick	Mortalität, Morbidität und LQ.	Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, QALY.	K.A.
Präferierte klinische Outcomeparameter	Mortalität, Morbidität.	Mortalität, Morbidität.	K.A.
Präferierte Outcomeparameter Patientennutzen	Lebensqualität, höhere Annehmlichkeit für Patienten, verbesserte Compliance, höhere Akzeptanz.	Lebensqualität.	K.A.
Präferierte gesundheitsökonomische Parameter	K.A.	Kosten / natürliche Ergebniseinheit; Kosten / QALY.	KEA: Kosten / gewonnenen Lebensjahr oder vermiedenem Ereignis (z.B. Tod, Erkrankung), KNWA: Kosten / gewonnenem QALY, KNA: Kostendifferenz auf Basis <i>Willingness To Pay</i> .

Fortsetzung Tabelle 32a

Finale Ergebnisparameter explizit bevorzugt	Ja.	Ja.	K.A.
Bevorzugung von Ergebnissen unter Alltagsbedingungen (<i>Community Effectiveness</i>)	K.A.	Ja.	Ja, <i>efficacy</i> akzeptabel, solange <i>effectiveness</i> -Studien nicht vorliegen.
Systematische Übersichten und Metaanalysen	K.A.	Ja, keine Details.	Ja, entsprechend internationaler Guidelines z.B. Empfehlungen der Cochrane Collaboration.
Bevorzugte Instrumente zur Bestimmung der Lebensqualität (LQ) / des Nutzwerts	N.r.	LQ: generische Instrumente (SF 36, EQ-5D empfohlen); Nutzwert: direkt: Standard Gamble, Time-Trade-off, Visuelle Analogskala weniger empfohlen; indirekt: EQ-5D, HUI; Instrumente sollten Präferenzen der Gesellschaft spiegeln.	K.A.
Analyseperspektive in gesundheitsökonomischen Studien	K.A.	Gesellschaftlich.	Gesellschaftliche und Kostenträgerperspektive (Nationale Versicherung).
Berücksichtigte Kosten	N.r.	Direkte und indirekte Kosten.	Direkte medizinische und nicht-medizinische Kosten; indirekte Kosten.
Arzneimittelkosten	N.r.	Komparator auf Basis des Erstattungspreises.	Auf Basis des Marktpreises.
Inkrementalanalyse (Kosten, Ergebnisse, Kosteneffektivität) gefordert	N.r.	Ja.	Ja.
Jährliche Diskontierungsrate	N.r.	Für Kosten und <u>Nutzen</u> : 4 %, Sensitivitätsanalyse.	Für Kosten und <u>Nutzen</u> zwischen 2,5 % und 5 %, Sensitivitätsanalyse mit 0 % und 8 %.
Modellierungen	N.r.	Ja, von Unternehmen durchgeführt, verlängerter Zeithorizont, <i>efficacy</i> auf <i>effectiveness</i> , Daten aus ausländischen Studien.	Ja, von Unternehmen durchgeführt, z.B. auf längeren Zeithorizont, Detailangaben erforderlich, Begründung für Auswahl des Modells (z.B. Entscheidungsbaumanalyse, Markov-Modell).
Indirekter Vergleich vorgeschlagen	Nein.	Nein.	Nein.
Sensitivitätsanalysen (Metaanalysen, gesundheitsökonomische Analysen, Modellierungen)	K.A.	Ja, alle Annahmen (z.B. Diskontierungsrate).	Bei allen Schlüsselunsicherheiten (z.B. bei ausländischen Nutzwerten, Diskontierungsraten, Annahmen in Modellierungen).
Methodik der Sensitivitätsanalyse	K.A.	Univariate, multivariate Sensitivitätsanalyse.	Univariate möglich, multivariate Sensitivitätsanalyse bevorzugt (innerhalb eines bestimmten Bereichs oder „Best Case / Worst Case“-Szenario), probabilistische Sensitivitätsanalyse bei Modellierungen empfohlen.

Tabelle 32b

	NZ	SE	UK
Subgruppenanalysen	Ja, für jede Kombination aus 1. Behandlungsregime (Stellenwert in der Therapie), 2. Krankheitsgruppe, 3. Symptomkomplex, 4. Schweregrad der Erkrankung und 5. Patientencharakteristika (z.B. Alter, Geschlecht, andere Faktoren).	Ja, für Geschlecht, Alter, Krankheitsstadien oder -schweregrade, Komorbiditäten, Risikofaktoren, Behandlungsstrategie (z.B. primäre / sekundäre Prävention).	Ja, relevante Subgruppen.
Zeithorizont	Lang genug, um alle verschiedenen Ergebnisse einer Intervention zu erfassen.	Periode, in der die hauptsächlichen Unterschiede der Gesundheitseffekte und Kosten auftreten.	Zeitspanne, in der die hauptsächlichen Unterschiede der Gesundheitseffekte und des Verbrauchs von Gesundheitsressourcen erwartet werden.
Präferierte Outcomeparameter: Überblick	QALY.	Morbidität, Mortalität, Lebensqualität, QALY, <i>Willingness To Pay</i> .	QALY.
Präferierte klinische Outcomeparameter	K.A.	Morbidität, Mortalität.	Mortalität (gewonnene Lebensjahre, Überlebenszeit), Morbidität, harte Endpunkte oder Verwendung geeigneter Surrogatparameter.
Präferierte Outcomeparameter Patientennutzen	Lebensqualität.	Lebensqualität.	Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Akzeptanz, Annehmlichkeiten, Präferenzen.
Präferierte gesundheitsökonomische Parameter	Kosten / QALY.	KNWA: Kosten / QALY, KNA: KNWA: Kosten / QALY Kostendifferenz auf Basis von <i>Willingness To Pay</i> .	KNWA: Kosten / QALY
Finale Ergebnisparameter explizit bevorzugt	K.A.	Ja.	Ja.
Bevorzugung von Ergebnissen unter Alltagsbedingungen (<i>Community Effectiveness</i>)	Ja.	Ja.	Ja.
Systematische Übersichten und Metaanalysen	Ja, keine Details.	Ja, keine Details.	Ja, entsprechend anerkannter Methoden, Heterogenitätstests (<i>Random Effect Models</i>), Sensitivitätsanalysen auf Robustheit der Ergebnisse.
Bevorzugte Instrumente zur Bestimmung der Lebensqualität (LQ) / des Nutzwerts	EQ-5D mit Präferenzgewichtung von neuseeländischer Bevölkerung.	Nutzwert: direkt: Standard Gamble, Time-Trade-off, Rating Skala als zweite Wahl; indirekt: z.B. EQ-5D.	LQ: nur generische Instrumente, standardisiert und validiert, ED-5D derzeit am geeignetsten. Nutzwert: direkt: Time-Trade-off, Standard Gamble, Rating Scale nicht empfohlen, indirekt: ED-5D derzeit am geeignetsten; basierend auf Präferenzen der UK-Bevölkerung.
Analyseperspektive in gesundheitsökonomischen Studien	Kostenträgerperspektive (DHB).	Gesellschaftliche Perspektive.	Kostenträgerperspektive (NHS und PSS), gesellschaftliche Perspektive bei inkrementellem Kosten-Nutzwert-Verhältnis > £ 20.000 / QALY.

Fortsetzung Tabelle 32b

Berücksichtigte Kosten	Direkte Kosten der Kostenträger und direkte Kosten für Patienten.	Direkte und indirekte Kosten.	Direkte und indirekte Kosten entsprechend der vom engl. Gesundheitsministerium und / oder walisischen Regierung publizierten öffentlichen Liste.
Arzneimittelkosten	Üblicherweise auf Basis des Fabrikabgabepreises des Arzneimittels (laut Preisangabe des Unternehmens) ohne Waren- und Dienstleistungssteuer (neuseeländische Mehrwertsteuer).	Auf Basis des Apothekenverkaufspreises.	Öffentlicher Listenpreis ohne Mehrwertsteuer.
Inkrementalanalyse (Kosten, Ergebnisse, Kosteneffektivität) gefordert	Ja.	Ja.	Ja.
Jährliche Diskontierungsrate	Für Kosten und <u>Nutzen</u> 10 %, auch Analysen mit einer Auswahl an anderen Raten (0 %, 5 %, 15 %).	Für Kosten und <u>Nutzen</u> 3 %, Sensitivitätsanalyse mit 0 % und 5 %, außerdem 3 % für Kosten mit 0 % für Nutzen	Für Kosten und <u>Nutzen</u> 3,5 %, Sensitivitätsanalyse mit 0 % und 6 %.
Modellierungen	Ja, durch Unternehmen und Institution, <i>efficacy</i> auf <i>effectiveness</i> (Adjustierung auf tatsächlich behandelte Population: Anzahl der tatsächlichen Anwender = Anzahl der Behandlungsberechtigten x Akzeptanzrate; Akzeptanzrate = Vorstellungsrates x Diagnoserate x adäquate Verordnung x nicht-medikamentöse Verbesserung / Risikofaktormodifikation x Einlösung der Verordnung x Durchführung / Fortführung durch Patient. Adjustierung der Ergebnisse: Tatsächliche QALY = QALY unter Studienbedingungen x Weiterführung / Befolgung durch den Patienten.	Ja, durch Unternehmen und Institution, bei nicht repräsentativer Patientenspopulation, bei Surrogatparametern, bei ungeeignetem Zeithorizont, bei Studien aus dem Ausland, erfordert Detailangaben.	Ja, durch Unternehmen und durch evaluierende HTA-Institute; müssen wiederholbar, valide sein und der externen Prüfung standhalten; Modellierung der Kosten, von <i>efficacy</i> auf <i>effectiveness</i> , Surrogat auf finale Ergebnisparameter, auf verlängerten Zeithorizont, andere Komparatoren, andere Populationen oder Subgruppen.
Indirekter Vergleich vorgeschlagen	Nein.	Nein.	Ja, muss vollständig beschrieben sein, vorsichtig interpretiert und möglicher Selektionsbias bewertet werden.
Sensitivitätsanalysen (Metaanalysen, gesundheitsökonomische Analysen, Modellierungen)	Bei allen Annahmen, praktikablerweise nur die weniger sicheren oder jene mit voraussichtlich signifikant anderem Ergebnis (z.B. Nettokosten, Gesundheitszustände, Diskontierungsraten, Nutzwertmethode).	Bei zentralen Annahmen (z.B. Bei Metaanalysen, Diskontierung).	Bei Metaanalysen, Kostenkalkulation (z.B. Patienten / Angehörigenzeit, Preise, Daten aus dem Ausland), Diskontierungsrate, Annahmen in Modellierungen.
Methodik der Sensitivitätsanalyse	Uni- und multivariate Sensitivitätsanalyse (mit „Best Case / Worst Case“-Szenario).	K.A.	Probabilistische Sensitivitätsanalyse bei Modellierungen empfohlen.

Quelle: eigene Darstellung.

DHB = District Health Board. FR = Frankreich. HUI = Health Utility Index. K.A. = keine Angaben. KEA = Kosteneffektivitätsanalyse. KNA = Kostennutzenanalyse. KNWN = Kostennutzwertanalyse. LQ = Lebensqualität. NHS = National Health Service. NL = Niederlande. NO = Norwegen. N.r. = Nicht relevant. NZ = Neuseeland. PSS = Personal Social Service. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr. SE = Schweden. SF 36 = Short Form 36. UK = England und Wales.

6.5 Zusammenfassende Schlussfolgerungen

Eine systematische Bewertung von Arzneimitteln im Vergleich zu therapeutischen Alternativen ist bei der Marktzulassung von neuen Medikamenten weder bei nationalen Behörden, bei der EMEA noch bei der FDA vorgesehen. Der kürzliche Vorstoß des europäischen Parlaments zu Sicherheit, Wirksamkeit und pharmazeutischer Qualität den Nachweis eines zusätzlichen therapeutischen Werts für die Markteinführung als weiteres Kriterium zu etablieren, scheiterte am europäischen Rat.

Dagegen hat sich die Beurteilung von neuen Arzneimitteln im Vergleich zu bestehenden medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieformen nach der Marktzulassung, d.h. bei der Entscheidung zur Kostenübernahme oder Preisregulierung in vielen Ländern etabliert. In dieser Studie analysiert wurden Verfahren und Methoden der vergleichenden Arzneimittelbewertung in elf Ländern: Österreich, Australien, Kanada, Schweiz, Finnland, Frankreich, Niederlande, Norwegen, Neuseeland, Schweden und Großbritannien.

Bewertung und Entscheidung

Die Länder koppeln an die Bewertung von Arzneimitteln im Vergleich zu anderen Therapieoptionen unterschiedlichste gesundheitspolitische Entscheidungen, z.B. Aufnahme oder Ausschluss aus dem Leistungskatalog (Österreich, Australien, Kanada, Schweiz, Finnland, Niederlande, Finnland, Norwegen, Neuseeland, Schweden), Aufnahme in ein Festbetragssystem (Niederlande, Neuseeland), Höhe der Zuzahlungen für Patienten (Frankreich), Preisfestsetzungen oder -verhandlungen (Österreich, Kanada, Schweiz, Finnland, Frankreich) sowie Therapieempfehlungen (England und Wales).

Involviert in den Prozess der Arzneimittelregulierung nach der Marktzulassung ist in den jeweiligen Ländern häufig eine ausdrücklich dafür ausgewiesene Institution mit intern oder extern beratenden und die Arzneimittelevaluation ausführenden Fachgremien.

In rund der Hälfte der Länder dienen die *Empfehlungen* der jeweiligen Institutionen zu Arzneimitteln als Grundlage für nachgeschaltete *politische Entscheidungen*, die abhängig von der Struktur des jeweiligen Gesundheitssystems in den nationalen bzw. regionalen Ministerien (z.B. Australien, Kanada (CDR), Frankreich, Niederlande, Norwegen) oder der Selbstverwaltung (Österreich) gefällt werden.

In den anderen Ländern entfalten die Entscheidungen der Institutionen *unmittelbare Rechtswirksamkeit*. Letztere Einrichtungen sind eigenständige Entscheidungsträger, auch wenn sie jeweils dem Ministerium verantwortlich sind (Finnland, Kanada (PMPRB), Neuseeland, Schweden, England und Wales).

6.5.1 Verfahren der Arzneimittelevaluation in anderen Ländern

Die klinische und ökonomische Evaluation folgt in den verschiedenen Ländern nicht in gleichem Ausmaß einer systematischen, evidenzbasierten und unabhängigen Bewertung von Arzneimitteln.

Einige Institutionen fordern von den Unternehmen lediglich die Vorlage einer meist definierten Anzahl von klinischen Schlüsselstudien (CT in Frankreich, EAK in Schweiz, PMPRB in Kanada, PPB in Finnland). Da einige Details des Bewertungsverfahrens nicht ausreichend transparent gemacht sind, ist an dieser Stelle nicht ersichtlich, ob die Institutionen ergänzend eine eigene (systematische) Recherche und Analyse durchführen und wie diese in die abschließenden Empfehlungen eingehen.

In Australien wird dagegen von den Unternehmen ausdrücklich gefordert, systematische Übersichten klinischer Studien ggf. mit Metaanalysen und gesundheitsökonomische Studien sowie Modellierungen vorzulegen, für die detaillierte Anforderungen in den Guidelines des PBAC formuliert sind. Die Institution überprüft und analysiert die Validität der Ergebnisse. Auch in Österreich, Norwegen und den Niederlanden basiert die Evaluation in erster Linie auf den Anträgen der Hersteller, die eine systematische Literatursuche und Analyse zu klinischen und ökonomischen Studien umfassen müssen.

Eine dritte Kategorie von Ländern schließlich führt eine systematische und umfassende Literaturrecherche und Synthese einschließlich Modellierungen (unabhängig von den von Herstellern zur Verfügung gestellten Unterlagen) selbst durch, so in Kanada (CCOHTA / CEDAC), Neuseeland (PHARMAC), England (NICE) oder Schweden (PBB).

Unpublizierte Daten werden ausdrücklich in die Evidenzbewertung in Österreich, Australien, Kanada, in den Niederlanden, Schweden und England einbezogen, jedoch teilweise unter Ausschluss vertraulicher Informationen der pharmazeutischen Unternehmen (Österreich, England und Wales).

Entsprechend der Verschiedenheit der Verfahren ist der Zeit- und Ressourcenaufwand für die Evaluierung von Arzneimitteln bei den Ländern sehr unterschiedlich. Vom Beginn des Bewertungsverfahrens bis zur Empfehlung vergehen einige Wochen (Australien, Frankreich) bis zu über einem Jahr (Schweden, England und Wales). Für Mitgliedstaaten der EU allerdings gilt nach der EG-Transparenzrichtlinie 89 / 105 / EWG (Artikel 6), dass Entscheidungen zur gesetzlichen Erstattungsfähigkeit und Preisbildung von neuen Arzneimittel binnen 180 Tagen nach der Marktzulassung gefällt werden müssen⁶⁴.

Restriktionen

In den meisten Ländern folgt der Arzneimittelevaluation keine ausschließliche ja / nein-Entscheidung wie Aufnahme oder Ausschluss des Arzneimittels aus dem Leistungskatalog oder eine allgemeingültige Behandlungsempfehlung. Beruhend auf den Ergebnissen des Bewertungsverfahrens können vielmehr die Verordnungsfähigkeit eines Arzneimittels und Therapieempfehlungen eingeschränkt werden (Österreich, Australien, Schweiz, Finnland, Schweden, Neuseeland, England und Wales). Einschränkungen, die u.a. Folge mangelnder wissenschaftlicher Evidenz bzw. von Subgruppenanalysen in den Evaluationen sind, finden sich auf bestimmte Indikationen (Österreich, Australien, Schweiz, Finnland, Schweden, England und Wales), auf bestimmte Ausprägungen oder Schweregrade einer Erkrankung (Finnland, Schweden), auf bestimmte Patientenpopulationen (z.B. Alter, Geschlecht, Österreich, Finnland, Neuseeland, England und Wales), Behandlungsstrategien (Österreich, England und Wales) oder -situationen (England und Wales). Diese Limitationen verfolgen zwei Zielrichtungen. Zum einen sind sie Ausdruck einer gezielten Verwendung von beschränkten Ressourcen und der Kostenbegrenzung bei teuren Produkten. Zum anderen dienen sie der Qualitätssicherung in der Versorgung. Gängige Steuerungsinstrumente sind die Genehmigungspflicht oder Einhaltungskontrolle durch den Kostenträger (Österreich, Australien) und die Verschreibungs- bzw. Bescheinigungspflicht durch Fachärzte (Finnland, Neuseeland) bzw. durch speziell autorisierte Ärzte (Österreich).

Reevaluation

Bewertende Aussagen über Arzneimittel vor oder unmittelbar nach der Markteinführung können grundsätzlich nur vorläufig sein. Sie sind zu einem späteren Zeitpunkt unter Umständen zu modifizieren, wenn abweichende Informationen über Effektivität oder Effizienz, d.h. zu therapeutischer Wirksamkeit, Nebenwirkungen, zu Auswirkungen auf Lebensqualität und Kosten vorliegen. Die analysierten Institutionen sehen eine erneute Bewertung des fraglichen Arzneimittels entweder in festen (Finnland, Frankreich) oder -abhängig von der veränderten Evidenzlage bzw. von einer Erweiterung des Anwendungsgebiets – in variablen zeitlichen Abständen (Österreich, England und Wales) vor.

6.5.2 Aspekte der Bewertung von Arzneimitteln

Unabhängig von Land und Institution ist die Bewertung des *klinisch-therapeutischen Zusatznutzens* eines Arzneimittelprodukts im Vergleich zu Behandlungsalternativen (verbesserte Wirksamkeit relevanten Ausmaßes oder weniger häufige oder schwerwiegende Nebenwirkungen) ein grundlegendes Beurteilungskriterium. In allen Ländern wird zudem ausdrücklich der *Nutzen aus Patientenperspektive*, vorzugsweise gemessen in veränderter gesundheitsbezogener Lebensqualität, berücksichtigt.

Jedoch variieren die weiteren Kriterien z.T. erheblich von Land zu Land:

Bei der Mehrheit der Länder ist die Bewertung der *Kosteneffektivität* mittlerweile obligat und juristisch verankert (in allen analysierten Ländern außer Frankreich und Schweiz).

Pharmakologische, innovative und *sonstige Eigenschaften* (z.B. Applikationsform oder -frequenz, neues Wirkprinzip, Geschmack, Aussehen) werden in rund der Hälfte der Länder berücksichtigt (Österreich, Kanada, Frankreich, Niederlande, England und Wales), rangieren jedoch meist als nachrangige bzw. der Effektivität untergeordnete Kriterien.

Nicht unmittelbar vergleichend sind weitere Aspekte: Relevant ist die Verfügbarkeit von Behandlungsalternativen (in Österreich, Australien, Niederlande, Neuseeland, Schweden, England und Wales). So besteht international Konsens, dass ein Arzneimittelprodukt, das erstmals die Behandlung einer Erkrankung oder eines Erkrankungszustands ermöglicht, einen wesentlichen Zusatznutzen bietet und als therapeutischer Durchbruch zu bewerten ist (sofern Wirksamkeit, Sicherheit und pharmazeutische Qualität sichergestellt sind).

Soziale und ethische Kriterien (z.B. Verteilungsgerechtigkeit, Solidarität in Kanada, Norwegen, Schweden, Neuseeland, England und Wales) gehen ebenso ein wie mögliche Auswirkungen auf das Gesundheitsbudget (in allen Ländern außer Österreich, Schweiz, Schweden), auf die Bevölkerungsgesundheit (Kanada, Frankreich) und auf Organisationen, Strukturen und Fachkräfte des Gesundheitswesens (England und Wales). Schließlich werden der Bedarf der Gesellschaft (*Community Need*, Neuseeland, Australien), die Kosten der Hersteller für Forschung und Entwicklung (Australien, Finnland, Niederlande) und die Prioritäten der nationalen Regierung berücksichtigt (Neuseeland).

6.5.3 Methoden der Arzneimittelevaluation

Der Detailgrad der methodischen Beschreibung der Arzneimittelevaluation variiert zwischen den Ländern erheblich. Am ausführlichsten und am ausdrücklichsten sind die Guidelines aus Australien und Kanada, so dass dort das Vorgehen zumindest theoretisch von hoher Transparenz gekennzeichnet ist. Verallgemeinernd ist festzuhalten, dass Vorgehen und die Methodik der gesundheitsökonomischen Evaluation häufiger und ausführlicher in den analysierten Dokumenten beschrieben werden als der Bereich der klinischen Evaluation oder der Bewertung anderer Kriterien der vergleichenden Arzneimittelevaluation.

Auswahl von Komparatoren und Festlegung der zu prüfenden Indikationen

Die Definition und sorgfältige Auswahl von geeigneten Komparatoren ist in der therapeutischen wie gesundheitsökonomischen Analyse von großer Bedeutung für die Ergebnisse einer vergleichenden Evaluation. Unterschieden werden können zwei Verfahren:

A. Eine erste Gruppe von Ländern fordert den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit *einem*, *zwei* oder *drei* ausdrücklich definierten Komparatoren (Australien, Kanada (CDR), Frankreich, Finnland, Neuseeland, Schweden bei neuen Arzneimitteln, England und Wales). Vom theoretischen Standpunkt wird zwar der Vergleich mit

1. der Therapie, die ersetzt werden soll,
2. der derzeit kosteneffektivsten oder
3. der besten Therapie

als anstrebenswert bezeichnet. Pragmatisch wird jedoch in allen Ländern wenn nicht primär, so zumindest alternativ die derzeit übliche Behandlungspraxis sowie die derzeit günstigste Alternativbehandlung als Komparator akzeptiert. Verglichen wird das zu begutachtende Arzneimittel je nach Produkt und Indikation also mit anderen erstattungsfähigen oder erhältlichen Medikamenten, mit einer nicht-medikamentösen Behandlung (andere konservative oder invasive Verfahren) oder mit dem Nichtstun. Bei den Referenzarzneimitteln sollte das Dosierungs- und Behandlungsregime zum begutachteten Arzneimittel äquivalent sein. Viele Institutionen empfehlen den Herstellern oder eigenen Gutachtern, sich bei der Wahl des Komparators so eng wie möglich an die Guidelines zu halten und die Auswahl des Komparators möglichst schon in der Phase des Studiendesigns in Rücksprache mit der Institution zu treffen.

Die übliche Behandlungspraxis wird bei Arzneimitteln nach Verordnungshäufigkeit bzw. nach Marktanteilen festgelegt. Allerdings wird die Auswahl eines Referenzarzneimittels basierend auf Verordnungsdaten aus anderen Ländern kritisch und als wenig verlässlich angesehen. Unterschiede bzgl. Behandlungstraditionen oder Gesundheitssystemen müssen ausdrücklich berücksichtigt werden.

Kaum eine Institution macht genauere Angaben, wie eine *nicht-medikamentöse* Routinepraxis zu definieren ist. Lediglich das NICE in England und das CEDAC in Kanada (CDR) spezifizieren, dass dies der akzeptierten klinischen Behandlungspraxis in der jeweiligen Indikation entspricht, die vorzugsweise auf Basis von Leitlinien oder anhand des Marktanteils zu bestimmen ist. In Australien können zur Festlegung des Komparators Expertenmeinungen eingeholt werden. Hier besteht national und international noch großer Bedarf an Klärung, Transparenz und Standardisierung.

B. Eine zweite Gruppe von Ländern (Österreich, Kanada (PMPRB), Schweiz, Frankreich, Schweden bei Überprüfung der Positivliste) vergleicht das Arzneimittel mit *allen* Medikamenten einer mehr oder weniger eng gefassten therapeutischen Gruppe, orientiert an der zweiten bis vierten Ebene der ATC-Klassifikation der WHO. Für jedes der Referenzmedikamente wird eine vergleichbare Darreichungsform und Dosierung definiert. Damit sind bei diesem Vorgehen ausschließlich bereits gelistete bzw. vermarktete Arzneimittel mögliche Komparatoren.

Frankreich kombiniert beide Verfahren, indem es neben dem Vergleich innerhalb der therapeutischen Gruppe das am häufigsten verordnete, das günstigste und das zuletzt auf die Positivliste aufgenommene Produkt als Komparator heranzieht.

Ist ein Arzneimittel bei mehreren Indikationen zugelassen, evaluieren die Institutionen in Kanada (CDR), in Schweden, in den Niederlanden, in Norwegen und in der Regel auch das NICE in England alle zugelassenen Indikationen. Lediglich in Kanada gehen zusätzlich mögliche Anwendungsgebiete jenseits der Zulassung (*Off-Label-Use*) in die Bewertung ein. In anderen Ländern (Österreich, Australien, Kanada (PMPRB), Frankreich) wird dagegen nur die Haupt- bzw. Primärindikation im Vergleich zu therapeutischen Alternativen geprüft, die entweder als die (voraussichtlich) bei der größten Patientenpopulation verordnete Indikation (Österreich, Australien) oder die Indikation mit dem größten therapeutischen Vorteil im Vergleich zu adäquaten therapeutischen Alternativen (Kanada (PMPRB)) definiert wird. Angaben bzw. auf epidemiologischen Daten basierende Prognosen der Unternehmen und soweit vorhanden Verordnungsdaten sowie Expertenmeinungen werden zur Festlegung der Hauptindikation herangezogen.

Klinische Studien

Als verlässlichste Evidenzgrundlage zu relativen Behandlungseffekten bei geringsten Verzerrungen gelten in den Ländern übereinstimmend *Head-To-Head-RCT* mit hoher interner und externer Validität und / oder systematische Übersichten und Metaanalysen dieser RCT. Neun der zwölf Arzneimittel evaluierenden Institutionen fordern ausdrücklich RCT in natürlichem Design, d.h. unter den Bedingungen der landesspezifischen Versorgungspraxis nach dem Konzept von *Effectiveness* (Österreich, Australien, Kanada (CDR), Finnland, Niederlande, Norwegen, Neuseeland, Schweden, England und Wales). Zur Beurteilung des Nutzens eines Arzneimittels sollte dabei das beabsichtigte langfristige Behandlungsziel vorrangig durch finale Ergebnisparameter i.S. von endgültigen, durch die Therapie ausgelösten Veränderungen des Gesundheitszustands (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) bewertet werden. Für Studienergebnisse, die auf Surrogatparametern beruhen, besteht die Forderung nach einer starken, wissenschaftlich etablierten Assoziation zwischen intermediärem Ergebnis und finalem Endpunkt.

Aufgrund des Mangels an Studien dieses Typs, insbesondere vor oder kurz nach der Marktzulassung, gibt es bei vielen Institutionen jedoch keinen Minimalstandard an das Design der eingeschlossenen Studien und Daten (Österreich, Australien, Neuseeland, England und Wales). Aussagen zum vergleichenden Nutzen eines Medikaments, die nur auf nicht-randomisierten Studien beruhen, werden aufgrund der Anfälligkeit für Verzerrungen jedoch mit entsprechender Skepsis betrachtet.

Bei der Literaturrecherche und -selektion, der Bewertung der internen und externen Validität von Studien sowie der Durchführung von systematischen Übersichten bzw. Metaanalysen folgen Arzneimittel evaluierende Institutionen - soweit spezifiziert - international etablierten Standards (z.B. den Guidelines der Cochrane Collaboration, den CONSORT- und QUOROM-Statements sowie einschlägigen wissenschaftlichen Publikationen) oder legen vergleichbare eigene Bewertungsmaßstäbe zugrunde.

Zur Ableitung von Empfehlungsstärken legen sich nur zwei der analysierten Institutionen auf Evidenzhierarchien zur Einordnung von Studien fest (Österreich, Neuseeland). Keine der Klassifikationen berücksichtigt neben der Validität weitere Aspekte z.B. wie die Größe des Effekts bzw. die Schwelle, an der der Nutzen den potentiellen Schaden übersteigt oder die Präzision des Effektschätzers, ausgedrückt im Konfidenzintervall oder die klinische Relevanz der Effektunterschiede zwischen Arzneimittelbehandlung und Alternativtherapie. Zwar fordern alle Länder den Nachweis der Überlegenheit (Superiorität) des begutachteten Arzneimittels oder akzeptieren eine Äquivalenz nur unter der Prämisse geringerer Kosten (z.B. Australien, Kanada). Die Probleme der Definition eines klinisch bedeutsamen (wie auch eines ökonomisch bedeutsamen) Unterschieds scheinen jedoch ungelöst und sind weit von einem internationalen Standard entfernt.

Lebensqualität

Um neben dem therapeutischen Nutzen (mit den traditionellen Maßen Mortalität und Morbidität) die Bewertung des Gesundheitszustands aus Patientenperspektive zu etablieren, wird bei nahezu allen Institutionen die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als wichtiges, wenn auch nicht unbedingt gleichwertiges Outcome berücksichtigt. Lebensqualitätsfragebögen können Bestandteil der medizinischen Evaluation oder nutzwert- bzw. nutzentheoretischer pharmako-

ökonomischer Analysen sein. Während einige Institutionen bestimmte Instrumente der Lebensqualitätsmessung empfehlen (SF 36, EQ-5D), ist die Auswahl bei anderen Institutionen offen gehalten, wird jedoch an verschiedene methodische Anforderungen zur Erhöhung der Validität geknüpft.

Pharmakoökonomische Studien

Die Kostennutzwertanalyse mit Messung der gesundheitlichen Outcomes durch QALY ist die am häufigsten empfohlene und in Australien, Neuseeland sowie England und Wales ausdrücklich geforderte pharmakoökonomische Analyseform, da sie den Vergleich zwischen verschiedenen Gesundheitsinterventionen und damit die Priorisierung von konkurrierenden therapeutischen Alternativen zulässt, im Vergleich zu Kostennutzenanalyse häufiger angewandt und publiziert wird sowie mit weniger methodischen Problemen behaftet ist.

In Übereinstimmung mit der Literatur besteht bei den meisten Arzneimittel evaluierenden Institutionen Konsens, dass pharmakoökonomische Studien - wenn nicht primär, so zumindest zusätzlich - aus gesamtgesellschaftlicher Sicht vorzunehmen und damit entsprechend der Wohlfahrtstheorie Kosten und Nutzen jenseits des Gesundheitswesens (z.B. direkte und indirekte nicht-medizinische Kosten) zu berücksichtigen sind. Das NICE in England und Wales erweitert die Analyse aus Sicht des NHS insbesondere dann auf die gesellschaftliche Perspektive, wenn das inkrementelle Kostennutzenverhältnis 20.000 Pfund / QALY übersteigt.

Allerdings besteht wie auch in der Wissenschaft keine Übereinstimmung über die zu bevorzugende Methode zur Bestimmung indirekter Kosten, d.h. von Produktivitätsverlusten (Humankapital- oder Friktionskostenansatz). Als Kompromiss empfehlen die kanadischen Guidelines, den Einfluss von beiden Ansätzen auf das Ergebnis in Sensitivitätsanalysen zu testen. Auch unbezahlte Patienten- und Angehörigenzeit i.S. von direkten nicht-medizinischen Kosten gehören übereinstimmend zu den Bereichen methodischer Unsicherheit einer gesundheitsökonomischen Studie, deren Ausmaß zu überprüfen ist. Widersprüchlich sehen die Institutionen ebenfalls, ob Freizeit- und Hausarbeitszeitverluste sich erschöpfend in der Veränderung von Lebensqualität bei Kostennutzwertanalysen und Kostennutzenanalysen mit Zahlungsbereitschaftsansatz spiegeln, oder zusätzlich als Kosten erfasst werden sollten. Auf die unter Gesundheitsökonomien ungelöste Kontroverse eingehend, ob Kosten anderer Erkrankungen zu berücksichtigen sind, wenn die Behandlung zu einer Lebensverlängerung führt, empfehlen die Guidelines zum derzeitigen Zeitpunkt, nur Gesundheitskosten zu berücksichtigen, die im unmittelbaren Zusammenhang mit den zu begutachtenden Interventionen stehen.

Nutzwerte sollten basierend auf Präferenzen der gesamten Bevölkerung des jeweiligen Landes bestimmt werden. Aufgrund der eingeschränkten Übertragbarkeit von Daten aus dem Ausland fordern die Institutionen durchgehend dazu auf, Kosten ebenfalls möglichst auf nationale Daten zu beziehen. Durchgehend wird eine hohe Transparenz der Kostenkalkulation gefordert. Dies bedeutet eine detaillierte (bei Arzneimitteln möglichst patientenbezogene) Identifikation der Kosten basierend auf möglichst aktuellen bzw. inflationsbereinigten Preisen mit getrennter Darstellung von Mengenerfassung und Preisbewertung. Angegeben werden sollten die jeweiligen Bezugsquellen.

Wie in der wissenschaftlichen Literatur variieren die Vorgaben zur – grundsätzlich überall empfohlenen – jährlichen Diskontierung mit Raten zwischen 2,5 % bis 10 % pro Jahr. Für eine Analyse aus gesellschaftlicher Perspektive wird häufig eine Diskontrate von 5 % p.a. vorgeschlagen. Einhellig besteht die Forderung, sowohl Kosten als auch Nutzen und zwar mit identischen Raten zu diskontieren. In der Regel fordern die Institutionen jedoch Sensitivitätsanalysen, um den Einfluss unterschiedlicher Diskontierungssätze und eine Diskontierung des Nutzens auf das Ergebnis zu beurteilen.

Modellierungen und indirekte Vergleiche

Modellierungen mittels Annahmen, d.h. die Schätzung, Extrapolation und statistische Zusammenführung von klinischen, epidemiologischen und ökonomischen Daten werden in allen Ländern regelhaft als Bestandteil der gesundheitsökonomischen Evaluation von Arzneimitteln akzeptiert oder sogar gefordert. Ziel ist, in einer Situation des quantitativen oder qualitativen Mangels an vergleichenden Studien (insbesondere vor oder kurz nach Markteinführung des Produkts) Empfehlungen für gesundheitspolitische Entscheidungen aussprechen zu können. Aus Ergebnissen unter idealen Studienbedingungen können so Daten für die Anwendung des Arzneimittels in der

Alltagswirklichkeit erhalten werden (*effectiveness*, finale Ergebnisparameter, Zeithorizont, Kosten, Daten aus dem Ausland).

Das PBAC in Australien und das NICE in England und Wales gehen als einzige Institutionen auf die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs ein. Laut der australischen Guidelines sind indirekte Vergleiche nicht nur dann sinnvoll, wenn keine *Head-To-Head*-RCT mit dem geforderten Komparator (sondern z.B. nur Vergleiche mit Placebo) vorliegen, sondern auch dann, wenn direkt vergleichende Studien von qualitativen Mängeln gekennzeichnet sind. Da die Validität indirekter Vergleiche neben der internen Validität von der Gleichartigkeit der eingeschlossenen Studien abhängt, sollte eine Adjustierung von relevanten Unterschieden der Studienpopulationen z.B. in demographischen, epidemiologischen Faktoren, im Schweregrad der Erkrankung oder in Umgebungsbedingungen (Setting) oder Dosierungsschemata vorgenommen werden.

Trotz strikter methodischer Anforderungen an die Qualität sollten die Ergebnisse aus Modellierungen und aus indirekten Vergleichen frühestmöglich verifiziert werden, denn diese Verfahren gelten keinesfalls als Ersatz für intern und extern valide Phase IV- Studien und pharmakoökonomische Analysen. Daraus folgen muss u.U. auch eine Modifikation der gesundheitspolitischen Entscheidung zu Kostenübernahme / Preisbildung von Arzneimitteln oder zu pharmakologischen Therapiehinweisen.

6.5.4 Zusammenfassung

Im letzten Jahrzehnt haben viele Länder die Bewertung von Arzneimitteln nach der Marktzulassung durch öffentliche Institutionen zur Voraussetzung für Entscheidungen bei Kostenerstattung oder Preisbildung gemacht. Die meiste Evidenz stammt aus nicht-europäischen Ländern wie Australien und Kanada, jedoch blickt mittlerweile eine steigende Anzahl von EU-Ländern auf mehrjährige Erfahrung bei der vergleichenden Arzneimittelevaluation zurück.

International besteht Konsens, dass ein Arzneimittel, das als erstes Produkt eine effektive Therapie in einer bestimmten Indikation bietet, als wesentliche klinisch-therapeutische Verbesserung klassifiziert werden sollte. Es besteht jedoch eine anhaltende Debatte wie ein Zusatznutzen definiert werden soll, wenn bereits eine Behandlungsalternative besteht. Alle der in dieser Studie analysierten Länder bewerten den zusätzlich Nutzen einer Arzneimittelbehandlung aus klinisch-therapeutischer und aus Patientenperspektive. Die Bestimmung der Kosteneffektivität im Vergleich zu anderen erhältlichen Therapien wird zunehmend bei Empfehlungen für die Aufnahme in den Leistungskatalog oder zu einem geforderten Preis eingesetzt. Bei anderen Bewertungs- und Entscheidungskriterien gibt es im internationalen Vergleich eine bemerkenswerte Inkonsistenz. Auch bei vielen methodischen Teilaspekten scheint ein konsentierter Standard noch nicht erreicht.

7 Literaturverzeichnis

7.1 Eingeschlossene Literatur

1. Alderson, P, Green, S, Higgins, JH. Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.2 [updated March 2004]. Chichester, UK 2004.
2. Altman, DG, Schulz, KF, Moher, D, Egger, M, Davidoff, F, Elbourne, DR. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: Explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001 (134): 663-694.
3. Ammon, HPT. Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch. 9. Auflage. Berlin 2004.
4. Armitage PA, Berry, G. Statistical methods in medical research. 3. Auflage. Oxford 1994.
5. Baladi, JF, Menon, D, Otten, N. Use of economic evaluation guidelines: 2 years' experience in Canada. *Health economics* 1998 7(3): 221-227.
6. Beard, K. Systems for evaluation of new drugs in the United Kingdom. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2001 10(5): 439-443.
7. Begg, C, Cho, M, Eastwood, S, Horton, RMD, Olkin, I, Pitkin, R, Rennie, D, Schulz, KF, Simel, D. Improving the Quality of reporting of randomized controlled Trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996 (276): 637-639.
8. Bennett, J, Glasziou, P. Ins and outs of the pharmaceutical benefits scheme. *Medicine Today* 2003 4(3): 105-110.
9. Bergmann, JF. La commission de la transparence: de l'évaluation à la réévaluation. *La Presse medicale* 2001 30(19): 941-946.
10. Birkett, DJ, Mitchell, AS, McManus, P. A cost-effectiveness approach to drug subsidy and pricing in Australia. *Health affairs* 2001 20(3): 104-114.
11. Blachier, C, Kanavos, P. France: Pharmaceutical Pricing and Reimbursement. LSE Study on Healthcare in individual Countries. Worldwide Survey on Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Structures. 2002.
<http://pharmacos.eudra.org/F3/g10/docs/tse/France.pdf> (06.12.2004)
12. Bloomfield, A, Logan, R. Quality improvement perspective and healthcare funding decisions. *BMJ* 2003 327(7412): 439-443.
13. Braae, R, McNee, W, Moore, D. Managing pharmaceutical expenditure while increasing access. The pharmaceutical management agency (PHARMAC) experience. *PharmacoEconomics* 1999 16(6): 649-660.
14. Braae, R, Sanidas, M, Thomas, N. New Zealand Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies. LSE Study on Healthcare in individual Countries. Worldwide Survey on Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Structures. 2002.
<http://pharmacos.eudra.org/F3/g10/docs/tse/NewZealand.pdf> (24.11.2004)
15. Brouwer, W. A fair approach to discounting future effects: Taking a social perspective. *Journal of Health Services Research and Policy* 2000 (5): 114-118.
16. Brouwer, W, Koopmanschap M.A., Rutten, FF. Productivity costs measurement through quality of life? A response to the recommendations of the Washington Panel. *Health Economics* 1997 (6 (3)): 253-259.
17. Bucher, HC, Guyatt, GH, Griffith, LE, Walter, SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997 50(6): 683-691.
18. Bundesamt für Sozialversicherung / Bundesamt für Gesundheit. Handbuch betreffend die Spezialitätenliste (SL) mit Anhängen 1 bis 10. 2004.
http://www.sozialversicherungen.admin.ch/storage/documents/1150/1150_1_de.doc
<http://www.sozialversicherungen.admin.ch> (21.10.2004)
19. Bundesministerium für Gesundheit und Soziales. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 11. Dezember 1998 (BGBl. I S. 3586); zuletzt geändert durch Art. 2 des Gesetzes vom 10. Februar 2005 (BGBl. I S. 234). 2005.
<http://www.bmgs.bund.de/download/gesetze/arzneimittel/Arzneimittelgesetz.pdf> (10.03.2004)
20. Busse, R, Riesberg, A. Health Care Systems in Transition: Germany. Kopenhagen 2004.
21. Busse, R, Schlette, S. Gesundheitspolitik in Industrieländern. Ausgabe 2. Im Blickpunkt: Gesundheitspolitik und Alter, Arzneimittelpolitik, Fachkräfteentwicklung. Gütersloh 2004.

22. Buxton, M. Implications of the appraisal function of the National Institute for Clinical Excellence (NICE). *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2001 4(3): 212-216.
23. Buxton, MJ. Modelling in economic evaluation, an unavoidable fact of life. *Health Economics* 1997 (6): 217-227.
24. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. A Guidance Document for the Costing Process. Version 1.0. 1996.
<http://www.ccohta.ca> (unter Publications: suche nach "Methods and Guidelines"; 03.11.2004)
25. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Guidelines for economic Evaluation of Pharmaceuticals in Canada 2nd Edition. 1997.
<http://www.ccohta.ca> (unter Publications: suche nach "Methods and Guidelines"; 03.11.2004)
26. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Common Drug Review: Clinical Review Report Template. 2003.
http://www.ccohta.ca/CDR/cdr_pdf/cdr_Clinical_Review_Report_Template.pdf (03.11.2004)
27. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Common Drug Review: Guidelines for clinical Reviewers. 2003.
http://www.ccohta.ca/CDR/cdr_pdf/cdr_guidelines_clinical_reviewers.pdf (03.11.2004)
28. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Common Drug Review: Pharmacoeconomic Review Report Template. 2003.
http://www.ccohta.ca/CDR/cdr_pdf/cdr_Pharmacoeconomic_Review_Report_Template.pdf (03.11.2004)
29. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) Homepage. 2004.
<http://www.ccohta.ca> (26.11.2004)
30. Canadian Task Force on the periodic Health Examination. The periodic Health Examination. *Can Med Assoc J* 1979 (121): 1193-1254.
31. Carlin, JB. Meta-analysis for 2 x 2 tables: a Bayesian approach. *Statistics in Medicine* 1992 11(2): 141-158.
32. Carmine, B. Update and evaluation of Australian guidelines. Industry perspective. *Medical care* 1996 34(12 Suppl): DS226-DS232.
33. Carnovsky, R, Schilling, J, Faisst, K, Koch, P, Gutzwiller, F, Brunner, HH. Health Technology Assessment in Switzerland. In: 2000: 576-590.
34. Chalmers, I, Altman, DG. *Systematic reviews*. London 1995.
35. Claxton, K, Sculpher, M, Drummond, M. A rational framework for decision making by the National Institute for Clinical Excellence (NICE). *Lancet* 2002 360(9334): 711-715.
36. College voor zorgverzekeringen. Dutch Guidelines for pharmacoeconomic Research. 1999.
http://www.ispor.org/PEguidelines/source/PE_guidelines_english_Netherlands.pdf
<http://www.ispor.org> (17.02.2005)
37. College voor zorgverzekeringen. College voor zorgverzekeringen (CVZ) Homepage. 2005.
<http://www.cvz.nl> (17.02.2005)
38. College voor zorgverzekeringen. *Farmacotherapeutisch Kompas*. 2005.
<http://www.cvzkompassen.nl/fk> (17.02.2005)
39. Comité économique des produits de santé. Comité économique des produits de santé (CEPS) Homepage. 2004. <http://www.sante.gouv.fr/ceps/index.htm>
40. Comité économique des produits de santé (CEPS). Accord cadre entre le comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament pour la période 2003-2006. 2004.
<http://www.sante.gouv.fr/ceps/hregul2.htm> (01.12.2004)
41. Comité économique des produits de santé (CEPS). Rapport d'activité 2003. 2004.
<http://www.sante.gouv.fr/ceps/doc/rap8.pdf> <http://www.sante.gouv.fr/ceps/index.htm> (01.12.2004)
42. Commonwealth Department of Health and Ageing. Guidelines for the pharmaceutical Industry on Preparations of Submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. 2002.
<http://www.health.gov.au/pbs/pharm/pubs/guidelines/pdfs/guidelines.pdf> (07.12.2004)

43. Commonwealth Department of Health and Ageing. Glossary of Full Terms. A glossary to help those who prepare submissions to the PBAC to understand the terminology as it is used by the PBAC and its advisors. 2003.
<http://www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/Content/health-pbs-general-pubs-pharmpac-glossary-glossary.htm> (05.04.2005)
44. Commonwealth of Australia. Manual of Resource Items and their associated Costs for Use in major Submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee involving economic Analyses. 2002. <http://www7.health.gov.au/pbs/pharm/pubs/manual> (16.12.2004)
45. Commonwealth of Australia. PBAC Outcomes. 2003.
<http://www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/Content/PBAC+Outcomes-1> (07.12.2004)
46. Confoederatio Helvetica - Die Bundesbehörden der Schweizer Eidgenossenschaft. Verordnung des EDI vom 29. September 1995 über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (Krankenpflegeleistungsverordnung, KLV) (Stand am 13. 07.2004). 1995. http://www.admin.ch/ch/d/sr/c832_112_31.html (22.10.2004)
47. Confoederatio Helvetica - Die Bundesbehörden der Schweizer Eidgenossenschaft. Verordnung über die Krankenversicherung (KVV) vom 27. Juni 1995 (Stand am 07.09.2004). 1995. http://www.admin.ch/ch/d/sr/832_102/index.html (22.10.2004)
48. Confoederatio Helvetica - Die Bundesbehörden der Schweizer Eidgenossenschaft. Bundesgesetz vom 18. März 1994 über die Krankenversicherung (KVG) (Stand am 28. Januar 2003). 1994. http://www.admin.ch/ch/d/sr/c832_10.html (22.10.2004)
49. Cook, DJ, Mulrow, CD, Haynes, RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Annals of Internal Medicine* 1997 126(5): 376-380.
50. Cooper, H, Hedges, LV. *The handbook of research synthesis*. New York, NY 1994.
51. Covari, R, King, D, Sanidas, M. Country Profile Canada. *Pharmaceutical Pricing and Reimbursement. LSE Study on Healthcare in individual Countries. Worldwide Survey on Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Structures*. 2002.
<http://pharmacos.eudra.org/F3/g10/docs/tse/Canada.pdf> (18.10.2004)
52. Dangoumau, J, Fourrier, A, Moore, N. L'évaluation des médicaments en France: comparaison de deux approches. *Therapie* 2001 56(3): 307-314.
53. Delwel, GO, Sprenger, MJ. Farmaco-economische evaluaties van nieuwe geneesmiddelen: mogelijk de sleutel tot een doelmatiger verdeling van het gezondheidszorgbudget. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 2002 146(23): 1068-1071.
54. Department of Justice. Patent Act. 1985. <http://laws.justice.gc.ca/en/P-4/91227.html> (12.11.2004)
55. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation (ATC) und definierte Tagesdosen (DDD, Defined Daily Doses). 2004. <http://www.dimdi.de/de/amg/atcddd.htm> (28.09.2004)
56. Doubilet, P, Begg, CB, Weinstein, MC, Braun, P, McNeil, BJ. Probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation: a practical approach. *Medical Decision Making* 1985 (5 (2)): 157-177.
57. Drummond, M. Cost-effectiveness guidelines for reimbursement of pharmaceuticals: is economic evaluation ready for its enhanced status? *Health economics* 1992 1(2): 85-92.
58. Drummond, M, Jönsson, B, Rutten, F. The role of economic evaluation in the pricing and reimbursement of medicines. *Health Policy* 1997 (40): 199-215.
59. Drummond, MF, Jefferson, TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. *BMJ* 1996 (313 (7052)): 275-283.
60. Drummond, MF, O'Brien, B, Stoddart, GL, Torrance, GW. *Methods for the economic Evaluation of Health Care Programmes*. New York 1997.
61. Eddy, DM, Hasselblad, V, Schachter, R. *Meta-analysis by the confidence profile method: the statistical synthesis of evidence*. Boston, 1992.
62. Europäische Kommission. *A Guideline on Summary of Product Characteristics*. 1999.
<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-2/C/SPCGuidRev0-Dec99.pdf> (31.03.2005)

63. Europäische Kommission / Generaldirektion Beschäftigung und Soziales Referat E.2. Soziale Sicherheit in den Mitgliedstaaten der Europäischen Union, im Europäischen Wirtschaftsraum und in der Schweiz. MISSOC Gegenseitiges Informationssystem zur Sozialen Sicherheit. 2004. http://europa.eu.int/comm/employment_social/missoc/missoc2004_de.pdf (09.09.2004)
64. Europäischer Rat. Richtlinie 89 / 105 / EWG des Rates betreffend die Transparenz von Maßnahmen zur Regelung der Preisfestsetzung bei Arzneimitteln für den menschlichen Gebrauch und ihre Einbeziehung in die staatlichen Krankenversicherungssysteme. 1988. http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/DIR_1989_105/DIR_1989_105_DE.pdf (12.03.2005)
65. EuroQuol Group. EuroQuol Group Homepage. 2005. <http://www.euroqol.org> (31.03.2005)
66. Feeny, DH, Torrance, GW, Furlong, WJ. Health utilities index. In: Spilker, B (Hrsg.). Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. Philadelphia, PA 1996: 239-252.
67. Fleiss, JL. The statistical basis of meta-analysis. *Statistical Methods in Medical Research* 1993 2 121-145.
68. Freemantle, N, Mason, J. Not playing with a full DEC: why development and evaluation committee methods for appraising new drugs may be inadequate. *BMJ: British medical journal / British Medical Association* 1999 318(7196): 1480-1482.
69. Freund, DA. Initial development of the Australian Guidelines. *Medical care* 1996 34(12 Suppl): DS211-DS215.
70. Fricke, U. Arzneimittelinnovationen - Neue Wirkstoffe: 1978 - 1999. Eine Bestandsaufnahme. In: Klauber, J, Schröder, H, Selke, GW (Hrsg.). Innovationen im Arzneimittelmarkt. Berlin Heidelberg New York 2000: 85-97.
71. Friedeberg-Steward, B. Pricing and reimbursement of pharmaceutical products in France. *Drug Information Journal* 2000 34(4): 1201-1205.
72. Gerdtham, UG: The Swedish Pharmaceutical Market. Regulations and Interventions. IKA - European Observatory on Health Care Systems Workshop on Pharmaceutical Policies in Europe. Athen 28-29.05.2003. 2003. Unveröffentlicht
73. Gibaldi, M. Meta-analysis: a review of its place in therapeutic decision-making. *Drugs* 1993 46(5): 805-818.
74. Glaeske, G, Klauber, J, Lankers, CHR, Selke, GW: Stärkung des Wettbewerbs in der Arzneimittelversorgung zur Steigerung von Konsumentennutzen, Effizienz und Qualität. Gutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS). Bonn 2003.
75. Glasziou, PP. Support for trials of promising medications through the Pharmaceutical Benefits Scheme. A proposal for a new authority category. *The Medical journal of Australia* 1995 162(1): 33-36.
76. Glennie, JL, Torrance, GW, Baladi, JF, Berka, C, Hubbard, E, Menon, D, Otten, N, Rivière, M. The revised Canadian Guidelines for the Economic Evaluation of Pharmaceuticals. *PharmacoEconomics* 1999 15(5): 459-468.
77. Gold, MR, Siegel, JE, Russell, LB, Weinstein, MC. Cost-effectiveness in health and medicine. New York 1996.
78. Grobler, MP, arounas-Kirchmann, K, Pearce, GA, Stafford, M. Industry comment on the 1995 revised Australian pharmacoeconomic guidelines. *PharmacoEconomics* 1996 9(4): 353-356.
79. Guyatt, GH, Feeny, DH, Patrick, DL. Measuring health-related quality of life. *Annals of Internal Medicine* 1993 (118 (8)): 622-629.
80. Hailey, D. Australian economic evaluation and government decisions on pharmaceuticals, compared to assessment of other health technologies. *Social science & medicine* 1997 45(4): 563-581.
81. Halpern, MT. Health and economic outcomes modelling practices: a suggested framework. *Value in Health* 1998 (1): 131-147.
82. Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger. Geschäftsordnung der Heilmittelbewertungskommission gemäß § 9 Abs. 2 der Verfahrensordnung zur Herausgabe des Erstattungskodex. 2004. <http://www.avsv.at> (13.11.2004)
83. Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger. Verfahrensordnung zur Herausgabe des Erstattungskodex nach § 351g ASVG (VO-EKO). 2004. <https://www.avsv.at> (13.11.2004)

84. Henry, D. Economic analysis as an aid to subsidisation decisions: the development of Australian guidelines for pharmaceuticals. *PharmacoEconomics* 1992 1(1): 54-67.
85. Henry, D, Lopert, R. Pharmacoeconomics and policy decisions: the Australian health care system. *Clinical therapeutics* 1999 21(5): 909-915.
86. Henry, DA, Hill, SR. Assessing new health technologies: lessons to be learned from drugs. *The Medical journal of Australia* 1999 171(10): 554-556.
87. Hessel, F, Kohlman, T, Krauth, C, Nowy, R, Seitz, R, Siebert, U, Wasem, J. Ökonomische Evaluation in der Rehabilitation. Teil I: Prinzipien und Empfehlungen für die Leistungserfassung. *Förderschwerpunkt Rehabilitationswissenschaften. DRV-Schriften* 1999 16 106-194.
88. Hill, S, Freemantle, N. A role for two-stage pharmacoeconomic appraisal? Is there a role for interim approval of a drug for reimbursement based on modelling studies with subsequent full approval using phase III data? *PharmacoEconomics* 2003 21(11): 761-767.
89. Hill, SR, Mitchell, AS, Henry, DA. Problems with the Interpretation of pharmaeconomic Analyses. A Review of Submissions to the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme. *JAMA* 2000 283(16): 2116-2121.
90. Hillson, G. Provinces create centralized system for assessing new drugs. *Canadian HIV / AIDS policy & law review / Canadian HIV/AIDS Legal Network* 2002 7(2-3): 31.
91. Hunter, JE, Schmidt, FL. *Methods of meta-analysis: correcting error and bias in research findings.* Newbury Park, CA 1990.
92. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Homepage. 2004. <http://www.ich.org> (01.12.2004)
93. International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research. International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR) Homepage. 2004. <http://www.ispor.org> (07.09.2004)
94. Jacobs, P, Bachynsky, J, Baladi, JF. A comparative review of pharmacoeconomic guidelines. *Pharmacoeconomics* 1995 8(3): 182-189.
95. Järvelin, J, Rico, A, Cetani, T. *Health Care Systems in Transition.* Finland. Kopenhagen 2002.
96. Jenkins, GP. The public-sector discount rate for Canada: some further observations. *Canadian Public Policy* 1981 (7 (3)): 399-407.
97. Johannesson, M, Jonsson, B, Karlsson, G. Outcome measurement in economic evaluation. *Health Economics* 1996 (5 (4)): 279-296.
98. Journal Officiel de la République Française. Décret n° 99-915 relatif aux médicaments remboursables et modifiant le code de la sécurité sociale. 1999. <http://admi.net/jo/19991030/MESS9923357D.html> (13.09.2004)
99. Katz, DA, Welch, HG. Discounting in cost-effectiveness analysis of healthcare programmes. *Pharmacoeconomics* 1993 (3 (4)): 276-285.
100. Kemp, R, Wlodarczyk, J. Australian pharmaceutical pricing guidelines: preliminary practical experience. *PharmacoEconomics* 1994 5(6): 465-471.
101. Koopmanschap M.A., Rutten, FF. A practical guide for calculating indirect costs of disease. *Pharmacoeconomics* 1996 (10 (5)): 460-466.
102. Krahn, M, Gafni, A. Discounting in the economic evaluation of health care interventions. *Medical Care* 1993 (31 (5)): 403-418.
103. L'Abbé, KA, Detsky, AS, O'Rourke, K. Meta-analysis in clinical Research. *Annals of Internal Medicine* 1987 (107 (2)): 224-233.
104. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. La Commission de Transparence. 2004. <http://afssaps.sante.fr/sgt/index.htm> (01.12.2004)
105. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS): Dossier de demande d'insription sur la liste des médicaments remboursables et / ou sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités. Dossier de modification des condition d'inscription. Dossier de demande de renouvellement de l'inscriptions sur la liste des médicaments remboursables. 2002.

106. Lancry, P-J, O'Connor, R, Stempel, D, Raz, M. Using Health Outcomes Data to inform Decision-Making. *PharmacoEconomics* 2001 19(Suppl 2): 39-47.
107. Langbein, K, Martin, H-P, Weiss, H. *Bittere Pillen. Nutzen und Risiken der Arzneimittel. Ein kritischer Ratgeber.* Köln, 2004.
108. Langley, PC. The November 1995 revised Australian guidelines for the economic evaluation of pharmaceuticals. *PharmacoEconomics* 1996 9(4): 341-352.
109. Langley, PC. Meeting the information needs of drug purchasers: the evolution of formulary submission guidelines. *Clinical therapeutics* 1999 21(4): 768-787.
110. Langley, PC. The role of pharmacoeconomic guidelines for formulary approval: the Australian experience. *Clinical therapeutics* 1993 15(6): 1154-1176.
111. Le Pen, C, Priol, G, Lilliu, H. What Criteria for Pharmaceuticals Reimbursement?. An empirical Analysis of the Evaluation of "medical Service rendered" by reimbursable Drugs in France. *Eur J Health Econom* 2003 (4): 30-36.
112. Lipscomb J., Weinstein, MC, Torrance, GW. Time preference. In: Gold, MR, Siegel, JE, Russell, LB, Weinstein, MC (Hrsg.). *Cost-effectiveness in health and medicine.* New York 1996: 214-246.
113. Lofgren, H, Boer, R. Pharmaceuticals in Australia: developments in regulation and governance. *Social science & medicine* 2004 58(12): 2397-2407.
114. Luce, BR, Manning, WG, Seigel, KE, Lipscomb J. Estimating costs in cost-effectiveness analysis. In: Gold, MR, Seigel, JE, Russell, LB, Weinstein, MC (Hrsg.). *Cost-effectiveness in health and medicine.* New York 1996: 176-213.
115. Luijn van, Loenhout van, Riteco, JA, Ripken, T. Het "Beslismodel extramurale farmaceutische Hulp" van de Ziekenfondsraad. *Pharmaceutisch Weekblad* 1995 130(51-52): 1392-1397.
116. Martikainen, J, Rajaniemi, S: *Drug Reimbursement Systems in EU Member States, Iceland and Norway.* Helsinki 2002.
117. McIntosh, MW. The population risk as an explanatory variable in research synthesis of clinical trials. *Statistics in Medicine* 1996 15(16): 1713-1728.
118. Mehrez, A, Gafni, A. Preference based outcome measures for economic evaluation of drug interventions: quality adjusted life years (QALYs) versus healthy years equivalents (HYEs). *PharmacoEconomics* 1992 (1 (5)): 338-345.
119. Meltzer D. Accounting for future costs in medical cost-effectiveness analysis. *Journal of Health Economics* 1997 (16 (1)): 33-64.
120. Menon, D, Schubert, F, Torrance, GW. Canada's new guidelines for the economic evaluation of pharmaceuticals. *Medical care* 1996 34(12 Suppl): DS77-DS86.
121. Ministerie van Volksgezondheit en Sport (VWS): *Medicines Policy in the Netherlands.* International Publication Series Health, Welfare and Sport no 15. 2002.
122. Ministry of Social Affairs and Health: Decree 1280/97 on the Pharmaceutical Pricing Board. (inoffizielle englische Übersetzung). Helsinki 1997.
123. Ministry of Social Affairs and Health. Guidelines for preparation of an account of health-economic aspects (inoffizielle englische Übersetzung). 1999.
<http://pre20031103.stm.fi/hila/english/hecon99.doc>
<http://pre20031103.stm.fi/hila/english/index.htm> (12.10.2004)
124. Mitchell, AS. Measures relating to use of drug subsidy lists and to regulation. *International Journal of Risk and Safety in Medicine* 2002 15(1-2): 77-79.
125. Moher, D, Schulz, KF, Altman, DG. The CONSORT Statement: Revised Recommendations for improving the Quality of Reports of Parallel-Group randomized trials. *Ann Intern Med* 2001 (134): 657-662.
126. Moher, D, Cook, DJ, Eastwood, S, Olkin, I, Rennie, D, Stroup, DF. Improving the Quality of Reports of Meta-analyses of Randomised Controlled Trials: the QUOROM Statement. *Lancet* 1999 (354): 1896-1900.
127. Mossialos, E, Mrazek, M, Walley, T. *Regulating Pharmaceuticals in Europe: Striving for Efficiency, Equity and Quality.* 2004.
128. Mucklow, JC. How can we afford costly medicines? *Journal of the Royal College of Physicians of London* 2000 34(2): 124-127.

129. Murray, CJ, Lopez, AD. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge 1996.
130. National Institute for Clinical Excellence. Guide to the Technology Appraisal Process. 2004. <http://www.nice.org.uk/pdf/TAP.pdf> <http://www.nice.org.uk> (10.10.2004)
131. National Institute for Clinical Excellence. Guidance for Manufacturers and Sponsors. 2004. http://www.nice.org.uk/pdf/TAP_Methods.pdf <http://www.nice.org.uk> (10.10.2004)
132. National Institute for Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisal. 2004. http://www.nice.org.uk/pdf/TAP_Methods.pdf <http://www.nice.org.uk> (10.10.2004)
133. National Institute for Clinical Excellence. Agreement between the Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI) and the National Institute for Clinical Excellence (NICE) on Guidelines for the release of company data into the public domain during Health Technology Appraisal. 2005. <http://www.nice.org.uk> (02.04.2005)
134. National Institute for Clinical Excellence. National Institute for Clinical Excellence (NICE) Homepage. 2005. <http://www.nice.org.uk> (07.02.2004)
135. Nord, E. Health status index models for use in resource allocation decisions: a critical review in the light of observed preferences for social choice. *International journal of technology assessment in health care* 1996 (12 (1)): 31-44.
136. Norwegian Medicines Agency (Statens Legemiddelverk). Norwegian Guidelines for pharmaco-economic Analysis in Connection with Applications for Reimbursement. 2004. <http://www.legemiddelverket.no/eng/reg/pharmaco-economic-analysis-guidelines.htm> <http://www.legemiddelverket.no/eng/default.htm> (15.11.2004)
137. Norwegian Medicines Agency. Norwegian Medicines Agency (NoMA, Statens legemiddelverk) Homepage. 2005. <http://www.legemiddelverket.no/eng> (15.11.2004)
138. O'Brien, BJ. A tale of two (or more) cities: geographic transferability of pharmaco-economic data. *The American journal of managed care* 1997 3 Suppl S33-S39.
139. Oxford-Centre for Evidence based Medicine. Levels of Evidence and Grades of Recommendation. 2005. http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp (15.03.2005)
140. Oxman, AD. Meta-statistics: help or hindrance? *ACP Journal Club* 1993. A13-A15.
141. Oxman, AD. Preparing and maintaining systematic reviews. In: Sackett, D, Oxman, AD (Hrsg.). *The Cochrane Collaboration handbook*. Oxford, UK 1996.
142. Oxman, AD, Guyatt, GH. A consumer's guide to subgroup analyses. *Ann Intern Med* 1992 (116): 78-84.
143. Paris, V: France. IKA - European Observatory on Health Care Systems Workshop on Pharmaceutical Policies in Europe. Athen 28-29.05.2003. 2003. Unveröffentlicht
144. Parsonage, M, Neuberger, H. Discounting and health benefits. *Health Economics* 1992 (1): 71-76.
145. Patented Medicine Prices Review Board. Compendium of Guidelines, Policies and Procedures. 2003. <http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/CMFiles/2004compendium-e21LTW-152004-1350.pdf> (17.10.2004)
146. Paul, JE, Trueman, P. 'Fourth hurdle reviews', NICE, and database applications. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2001 10(5): 429-438.
147. Pekurinen, M, Häkkinen, U: Regulating Pharmaceutical Market in Finland. IKA - European Observatory on Health Care Systems Workshop on Pharmaceutical Policies in Europe. Athen 28-29.05.2003. 2003. Unveröffentlicht
148. Perleth M, Antes G.(Hrsg.). *Evidenz-basierte Medizin. Wissenschaft im Praxisalltag*. 2. Auflage. Auflage. München 1999.
149. Perleth, M. *Evidenzbasierte Entscheidungsfindung im Gesundheitswesen. Konzepte und Methoden der systematischen Bewertung medizinischer Technologien (Health Technology Assessment) in Deutschland*. Berlin 2003.
150. Petitti, D. *Meta-analysis, decision analysis, and cost-effectiveness analysis: methods for quantitative synthesis in medicine*. New York, NY 1994.

151. Pfizer GmbH. Die Kosten-Nutzenbewertung von Arzneimitteln als Instrument der Gesundheitspolitik. Erfahrungen aus Australien, Kanada und dem Vereinigten Königreich. 2004 <http://www.pfizer.de/x/pdf/news/Huerde-Flyer.pdf?sid=QYZGhcPit5AAAXjrPTk> (01.11.2004)
152. Pharmaceutical Benefits Board (Läkemedelsförmånsämnden). General Guidelines for economic Evaluations from the Pharmaceutical Benefits Board. 2003. http://www.lfn.se/documents/In%20English/ENG_lfnar2003-eng.pdf <http://www.lfn.se> (20.11.2004)
153. Pharmaceutical Benefits Board (Läkemedelsförmånsämnden). 2 000 pharmaceuticals reviewed for reimbursement. 2004. http://www.lfn.se/upload/Bakgrundsmaterial/2000_lakemedel_engelsk.pdf (23.12.2004)
154. Pharmaceutical Benefits Board (Läkemedelsförmånsämnden). Information on the Pharmaceutical Benefits Board's review of medicine against X and request for information vom 17.06.2004. 2004. http://www.lfn.se/upload/Genomgängen/GLS_040629%20_riktlinjer_english.pdf
155. Pharmaceutical Benefits Board (Läkemedelsförmånsämnden). The Pharmaceutical Benefits Board - Areas of Responsibility and Tasks. 2004. <http://www.lfn.se> (12.12.2004)
156. Pharmaceutical Benefits Board (Läkemedelsförmånsämnden). Working Guidelines for the Pharmaceutical Reimbursement Review. 2004. http://www.lfn.se/upload/Genomgängen/GLS_040629%20_riktlinjer_english.pdf (20.11.2004)
157. Pharmaceutical Management Agency. Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) Homepage. 2004. <http://www.pharmac.govt.nz> (24.11.2004)
158. Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). Guidelines for the Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) and its Subcommittees. 2002. http://www.pharmac.govt.nz/pdf/PTAC_guidelines.pdf (24.11.2004)
159. Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). QALYS and how to measure them. 2003. <http://www.pharmac.govt.nz/pdf/QALYExplanation.pdf> (24.11.2004)
160. Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). A Prescription for pharmacoecomic Analysis Version 1.1. 2004. <http://www.pharmac.govt.nz/pdf/pfpa.pdf> (24.11.2004)
161. Postma, MJ, Kwik, JJ, Rutten, WJ, de, JdBL, Brouwers, JR. Overeenkomsten tussen richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek en eerder gepubliceerde gezondheidseconomische evaluaties. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde 2002 146(23): 1082-1087.
162. Rechtsinformationssystem des Bundes. 2. Sozialversicherungs-Änderungsgesetz 2003 (2.SVÄG 2003). Bundesgesetzblatt für die Republik Österreich. 2003. <http://www.ris.bka.gv.at/bgbl-pdf> (23.10.2004)
163. Rechtsinformationssystem des Bundes. Sozialrechts-Änderungsgesetz 2004 (SRÄG 2004). Bundesgesetzblatt für die Republik Österreich. 2004. <http://www.ris.bka.gv.at/bgbl-pdf> (23.10.2004)
164. Robinson, R. WHO Europe evaluates NICE's HTA programme. International Network for Health Policy and Reform. 2003. <http://www.healthpolicymonitor.org> (08.09.2004)
165. Rosenthal, R. Meta analytic procedures for social research. Newbury Park, CA 1991.
166. Rothgang, H, Niebuhr, D, Wasem, J, Greß, S. Das National Institute for Clinical Excellence (NICE). Staatsmedizinisches Rationierungsinstrument oder Vorbild für die evidenzbasierte Bewertung medizinischer Leistungen? Das Gesundheitswesen 2004 (65 (5)): 303-310.
167. Rutten, FFH, Van Hout, BA. Economic evaluation and the reimbursement of drugs: Current policies and future trends. European Journal of Clinical Research 1994 6(-): 186-194.
168. Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen: Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. Zur Steigerung von Effizienz und Effektivität der Arzneimittelversorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Addendum zum Gutachten 2002 / 2001 (Bände I bis III). Baden-Baden 2001.
169. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Koordination und Qualität im Gesundheitswesen. Gutachten 2005. 2005. <http://dip.bundestag.de/parfors/parfors.htm> (Bundestags-Drucksache 15-5670)
170. Schöffski, O, Schulenburg, J-M. Gesundheitsökonomische Evaluation. Studienausgabe. Berlin Heidelberg New York 2001.

171. Schubert, F. Health technology assessment. The pharmaceutical industry perspective. *International journal of technology assessment in health care* 2002 18(2): 184-191.
172. Sculpher, M, Fenwick, E, Claxton, K. Assessing quality in decision analytic costeffectiveness models. *Pharmacoeconomics* 2000 (17): 461-477.
173. Seidlitz, C. Prozesse und Ergebnisse der Bewertung von Arzneimitteln: Analyse der Arbeitsweise des "National Institute for Clinical Excellence". Magisterarbeit zur Erlangung des Titels Magister Public Health (MPH). Berlin 2003.
174. Shulman, SR. The Canadian Patented Medicine Prices Review Board. New rules and new status. *Pharmacoeconomics* 1994 6 Suppl 1 71-79.
175. Siebert, U, Mühlberger, N, Schöffski, O. Desk Research. In: Schöffski, O, Schulenburg, J-M (Hrsg.). *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. Berlin Heidelberg New York 2000: 79-122.
176. Sirka, T, Rajaniemi, S, Sanidas, M, Thomas, N. Finland. *Pharmaceutical Pricing and Reimbursement. LSE Study on Healthcare in individual Countries. Worldwide Survey on Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Structures*. 2002. <http://pharmacos.eudra.org/F3/g10/docs/tse/Finland.pdf> (18.10.2004)
177. Sketris, I, Bowles, S, Manuel, R. Canadian public policies and practices related to drug prices, utilization and expenditures. *Journal of Pharmaceutical Finance, Economics and Policy* 2003 12(1): 23-54.
178. Song, F, Altman, DG, Glenny, AM, Deeks, JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003 (326): 472-476.
179. Sorofman, BA, Milavetz, G. Meta-analysis and the scientific research that precedes it [editorial]. *Annals of Pharmacotherapy* 1994 28 1290-1291.
180. Spoorendonk, PAR. Panacee of nieuwe horde? Farmaco-economische toetsing in Nederland. *Pharmaceutisch Weekblad* 2001 136(19): 674-679.
181. Stafinsky, T, Menon, D. A comparison of international models for common drug review processes in publicly-funded health care systems. Working Paper 03-09 Alberta Canada. 2003. <http://www.ihe.ca/publications/papers/index.cfm?show=Paper&id=73>
182. Stevens, A, Sanidas, M, Thomas, N. *Pharmaceutical Pricing and Reimbursement in Australia. LSE Study on Healthcare in individual Countries. Worldwide Survey on Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Structures*. 2002. <http://pharmacos.eudra.org/F3/g10/docs/tse/Australia.pdf> (07.12.2004)
183. Stoykova, B, Drummond, M, Barbieri, M, Kleijnen, J. The lag between effectiveness and cost-effectiveness evidence of new drugs: Implications for decision-making in health care. *European Journal of Health Economics* 2003 4(4): 313-318.
184. Su X.Y., Li Wan Po, A. Combining event rates from clinical trials: comparison of Bayesian and classical methods. *Annals of Pharmacotherapy* 1996 (30 (5)): 460-465.
185. Taylor, R. *Pharmaceutical regulation: the early experience of the NHS National Institute for Clinical Excellence (NICE) appraisal process--where are we headed? Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2001 4(1): 8-11.
186. The European Observatory on Health Systems and Policies. *Health Care Systems in Transition*. Norway. 2000. <http://www.euro.who.int/document/e68950.pdf> (15.09.2004)
187. The European Observatory on Health Systems and Policies. *The European Observatory on Health Systems and Policies Homepage*. 2004. <http://www.euro.who.int/observatory> (15.08.2004)
188. Torrance, G. Current experience with guidelines for economic evaluation in Canada. *Drug Information Journal* 1996 30(2): 507-511.
189. Torrance, GW, Blaker, D, Detsky, A, Kennedy, W, Schubert, F, Menon, D, Tugwell, P, Konchak, R, Hubbard, E, Firestone, T. *Canadian Guidelines for economic Evaluation of Pharmaceuticals*. *Pharmacoeconomics* 1996 9(6): 535-559.
190. Tweedie, RL, Scott, DJ, Biggerstaff, BJ, Mengersen, KL. Bayesian meta-analysis, with application to studies of ETS and lung cancer. *Lung Cancer* 1996 Suppl. 1 171-194.
191. U.S. Food and Drug Administration. *U.S. Food and Drug Administration (FDA) Homepage*. 2005. <http://www.fda.gov> (11.03.2005)

192. University of York/Centre for Reviews and Dissemination. Checklist for Researchers. 2004. <http://www.york.ac.uk/inst/crd/revs.htm> (11.03.2005)
193. Velanovich, V. Meta-analysis for combining Bayesian probabilities. *Medical Hypotheses* 1991 35(3): 192-195.
194. Ware, JE. The SF-36 health survey. In: Spilker, B (Hrsg.). *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*. Philadelphia, PA 1996: 337-345.
195. Weinstein, MC, Manning, WG. Theoretical issues in cost-effectiveness analysis. *Journal of Health Economics* 1997 16(1): 121-128.
196. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. About the ATC / DDD System. 2004. <http://www.whocc.no/atcddd/atcsystem.html> <http://www.whocc.no> (28.09.2004)
197. Wildeman, RA. Pharmacoeconomic challenges in Canada. *Drug Information Journal* 1995 29(4): 1253-1257.

7.2 Ausgeschlossene Literatur

198. Andersson, F. Norway's pivotal role in regulatory health economics and pharmaceutical cost containment -- what can other countries learn? In: *Health policy* 1992 21(1): 17-34. Ausgeschlossen: Nicht mehr aktuell, keine methodischen Details
199. Andersson, F. The drug lag issue: the debate seen from an international perspective. In: *International journal of health services : planning, administration, evaluation* 1992 22(1): 53-72 Ausgeschlossen: keine methodischen Details
200. Avouac, B. La Commission de Transparence. In: *Journal d'Économie Médicale* 1992 10(4-5): 297-305. Ausgeschlossen: nicht mehr aktuell
201. Avouac, B. Prescribing outside the limits of marketing authorizations and reimbursement by the French universal health insurance system. In: *Joint, bone, spine: revue du rhumatisme* 2002 69(6): 534-537. Ausgeschlossen: keine Details zur Institution oder Methodik
202. Battista, RN, Feeny, DH, Hodge, MJ. Evaluation of the Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. In: *International journal of technology assessment in health care* 1995 11(1): 102-116. Ausgeschlossen: keine Details zu Arzneimittelbewertung
203. Beard, JD. How can we introduce new technology safely and effectively? In: *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2001 21(1): 3-5. Ausgeschlossen: keine Details zur Arzneimittelbewertung
204. Bergmann, JF. Évaluation des nouveaux médicaments: rôle et mission des commissions d'AAM et de la Transparence. In: *Pratiques Médicales et Thérapeutiques - 2001 14* : 18-19. Nicht lieferbar
205. Bloom, B. Issues in mandatory economic assessment of pharmaceuticals. In: *Health affairs* 1992 11(4): S. 197-201. Ausgeschlossen: keine Details zur Arzneimittelbewertung
206. Bloor, K, Maynard, A, Freemantle, N. Lessons from international experience in controlling pharmaceutical expenditure. III: Regulating industry. In: *BMJ: British medical journal / British Medical Association* 1996 313(7048):33-35. Ausgeschlossen: keine Details zur Methodik der Arzneimittelbewertung
207. Blumenauer, B, Tugwell, P. Health-related quality of life and regulatory issues in the US and Canada: A viewpoint by Barbara Blumenauer and Peter Tugwell. In: *PharmacoEconomics* 2003 21(6): 379-381. Ausgeschlossen: keine Details zur Methodik der Arzneimittelbewertung
208. Bouvenot, G. Réflexions sur quelques erreurs méthodologiques communes dans l'évaluation des médicaments. Dix ans d'expérience à la Commission d'autorisation de mise sur le marché. In: *Bulletin de l'Académie nationale de médecine* 2001 185(3): 583-590. Ausgeschlossen: französische Marktzulassung
209. Brady, BK, Amin, K, Mensinkai, S. CCOHTA Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada 2004. In: *Value in Health* 2004 7(N3): 374-375. Ausgeschlossen: keine Details zur Arzneimittelbewertung

210. Campbell, B, Peveler, R. DEC methods for appraising new drugs. Are a foundation for the nice appraisal committee. In: *BMJ: British medical journal / British Medical Association* 1999 319(7215): 1005. Ausgeschlossen: keine detaillierte Beschreibung der Arzneimittel-evaluation
211. Cassidy, J, Bridgewater, J, Mainwaring, P, Steward, W, Wasan, H. Is the NICE process flawed? In: *Lancet* 2002 359(9323): 2119-2120. Ausgeschlossen: keine detaillierte Beschreibung der Methodik der Arzneimittel-evaluation
212. Catalán, A, Pellicer, MA, Gené, J. Nuevos medicamentos o novedades terapéuticas? El Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos del Instituto Catalán de la Salud. In: *Atencion primaria / Sociedad Espanola de Medicina de Familia y Comunitaria* 2000 26(9): 636-640. Nicht lieferbar
213. Drummond, MF, Bloom, BS, Carrin, G, Hiliman, AL, Hutchings, HC, Knill-Jones, RP, De, P, Torfs, K. Issues in the cross-national assessment of health technology. In: *International journal of technology assessment in health care* 1992 8(4): 671-682. Ausgeschlossen: keine Details zu Arzneimittel-evaluation
214. Evans, AH. Transparency and the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. In: *Australian Prescriber* 2002 25(6): 130-131. Ausgeschlossen: keine Details zur Methodik der Arzneimittel-evaluation
215. Feely, J, Williams, D. Detecting adverse drug reactions - Part II. In: *Adverse Drug Reaction Bulletin* 2001 208: 795-798. Ausgeschlossen: keine Details zur Arzneimittel-evaluation
216. García-Altés, A, Ondategui-Parra, S, Neumann, PJ. Cross-national comparison of technology assessment processes. In: *International journal of technology assessment in health care* 2004 20(3): 300-310. Ausgeschlossen: keine Details zur Methodik der Arzneimittel-evaluation
217. Gelijns, AC, Rigter, H. Health care technology assessment in The Netherlands. In: *International journal of technology assessment in health care* 1990 6 (1): 157-163. Ausgeschlossen: keine Details zur Arzneimittel-evaluation
218. Grobler, M, Birkett, DJ. Economic analysis: Is it working? In: *Australian Prescriber* 1999 22(3): 50-52. Ausgeschlossen: keine Details zur Methodik der Arzneimittel-evaluation
219. Harvey, KJ, Faunce, TA, Lokuge, B, Drahos, P. Will the Australia-United States Free Trade Agreement undermine the Pharmaceutical Benefits Scheme? In: *The Medical journal of Australia* 2004 181(5): 256-259. Ausgeschlossen: keine Details zur Methodik der Arzneimittel-evaluation
220. Henry, DA, Birkett, DJ. Changes to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. In: *The Medical journal of Australia* 2001 174(5): 209-210. Ausgeschlossen: keine Details zur Methodik der Arzneimittel-evaluation
221. Hirshorn, JE. Drug availability revisited: a question of balance. In: *The Medical journal of Australia* 1991 155(7): 427-428. Ausgeschlossen: nationale Marktzulassung
222. Ahlqvist-Rastad, J, Bardelay, D, Beermann, B, Mignot, G. Judging the therapeutic value of drugs: A comparison between la revue Prescrire and Information från Läkemedelsverket, the bulletin of the Swedish Medical Products Agency. In: *International Journal of Risk and Safety in Medicine* 2004 16(2): 83-90. Ausgeschlossen: nationale Marktzulassung
223. Høibraaten, E, Ramsten, W, Gramstad, L. Godkjennig av legemidler i Norge. In: *Tidsskrift for den Norske laegeforening* 2002 122(27): 2629-2630. Ausgeschlossen: nationale Marktzulassung, Sprache: norwegisch
224. Høibraaten, E, Ramsten, W, Gramstad, L. Godkjennig av legemidler i Norge. In: *Tidsskrift for den Norske laegeforening* 2002 122(27): 2629-2630. Ausgeschlossen: nationale Marktzulassung, Sprache: norwegisch, Duplikat
225. Høibraaten, E, Wesenberg, GR, Gramstad, L. Godkjenning av legemidler i Norge. In: *Tidsskrift for den Norske laegeforening* 2002 122(27): 2629-2630. Ausgeschlossen: nationale Marktzulassung, Sprache: norwegisch
226. Hvidberg, EF. Klinisk lægemiddelaufprøvning. Regulering, harmonisering og betydning af "Good Clinical Practice". In: *Ugeskrift for læger* 1994 156(6): 789-793. Ausgeschlossen: nationale Marktzulassung

227. Jacobs, P, Golmohammadi, K, Longobardi, T. Lifetime costs for medical services: a methodological review. In: International journal of technology assessment in health care 2003 19(2): 278-286. Ausgeschlossen: keine Beschreibung der von den einzelnen Institutionen angewandten Methodik
228. Johnson, SA. NICE or nasty? National Institute of Clinical Excellence. In: Clinical oncology: a journal of the Royal College of Radiologists 2002 14(2): 86-88. Ausgeschlossen: keine Beschreibung der Methodik der Arzneimittelbewertung
229. Kmietowicz, Z. NICE's appraisal procedures attacked. In: BMJ: British medical journal / British Medical Association 2000 321(7267): 980. Ausgeschlossen: keine Beschreibung der Arzneimittelbewertung
230. Koopmans, PP, de, G, van, ZB, Lekkerkerker, JF, Broekmans, AW. De klinische beoordeling van werkzaamheid en schadelijkheid bij de (Europese) registratie van geneesmiddelen: wat betekent dit voor de dokter en de patiënt? In: Nederlands tijdschrift voor geneeskunde 2000 144(16): 756-761. Ausgeschlossen: Marktzulassung, keine detaillierte Beschreibung der vergleichenden Arzneimittelbewertung
231. Langley, PC. Focusing pharmacoeconomic activities: reimbursement or the drug life cycle? In: Current medical research and opinion 2004 20(2): 181-188. Ausgeschlossen: keine Methodik der öffentlichen Arzneimittelbewertung
232. Latham, D. Holland paves the way to the fourth hurdle. In: Pharmaceutical Visions 1999 2: 24-29. Nicht lieferbar
233. Lawton, V. Europe versus USA: Competition, competitiveness and innovation. In: Current Drug Discovery 2002 FEB: 9-10. Ausgeschlossen: Nicht lieferbar, laut Abstract keine Beschreibung vergleichender Arzneimittelbewertung
234. Long-awaited draft GCP directive published for consultation. In: Good Clinical Practice Journal 2004 11: 8. Ausgeschlossen: Marktzulassung, keine vergleichende Evaluation
235. Lovatt, B, Mills, F. Update on the National Institute for Clinical Excellence (NICE). In: Good Clinical Practice Journal 2001 8(2): 16-20. Ausgeschlossen: nicht mehr aktuell
236. MacDonald, R. More drugs pass the NICE test. In: BMJ: British medical journal/British Medical Association 2000 321(7265): 853. Ausgeschlossen: keine Beschreibung der Arzneimittelbewertung
237. McBane, M. Easy ride for drug industry. In: Health affairs 2003 22(4): 259-260. Ausgeschlossen: keine Beschreibung der Methodik der Arzneimittelbewertung
238. Medicines agencies do not demand sufficient comparative evaluation. In: Prescrire international 2003 12(65): 113. Ausgeschlossen: französische Marktzulassung, keine vergleichende Evaluation
239. Millar, B. Successful procurement. A licence to spend money? In: The Health service journal 1997 107(5558): suppl. Nicht lieferbar
240. Miller, DW. The impact of methodological and drug development issues on the use of economic data generated by clinical trials. In: Pharmacy practice management quarterly 1997 17(2): 75-86. Ausgeschlossen: keine detaillierte Beschreibung der Methodik der Arzneimittelbewertung in anderen Ländern
241. Narayan-Dubois, C. Entering the era of the EU Clinical Trials Directive. In: EBR - European Biopharmaceutical Review 2004 WINTER: 32-37. Ausgeschlossen: Marktzulassung, keine vergleichende Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln
242. Ninth annual report of Canada's patented medicine prices review board released. In: Biotechnology Law Report 1998 17(N1): 17-17. Nicht lieferbar
243. Outterson, MK. Free trade in pharmaceuticals. In: The Medical journal of Australia 2004 181(5): 260-261. Ausgeschlossen: keine Beschreibung der Arzneimittelbewertung
244. Patented Medicine Prices Review Board. In: Biotechnology Law Report 1998 17(N1): 18-19. Nicht lieferbar
245. Pronk, MH, Bonsel, GJ, Broens, MJ, Hekster, YA, Van, d, de: Waardebepaling van geneesmiddelen: werkzaamheid, toepasbaarheid, doeltreffendheid en doelmatigheid. In:

- Nederlands tijdschrift voor geneeskunde 1998 142(13): 697-701. Ausgeschlossen: nicht mehr aktuell
246. Randerson, DH. The future of drug evaluation in Australia Review of the Baume Report, a question of balance. In: Australasian biotechnology 1991(1): 26-27. Ausgeschlossen: nicht mehr aktuell
247. Rawlins, MD, Breckenridge, AM. Clinical benefit must not be confused with cost benefit. In: BMJ: British medical journal / British Medical Association 1998 316(7127): 310-311. Ausgeschlossen: keine Details zur Methodik der Arzneimittelevaluation
248. Rawson, NS. Issues in the approval of, access to, and post-marketing follow-up of new drugs in Canada: a personal viewpoint. In: Pharmacoepidemiology and drug safety 2002 11(4): 335-340. Ausgeschlossen: nationale Marktzulassung, keine Beschreibung vergleichender Arzneimittelevaluation
249. Report from the Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Experimental drug policies in Canada. In: International journal of technology assessment in health care 1992 8(2): 367-368. Ausgeschlossen: keine Details zur Arzneimittelevaluation
250. Rubio, T. La regulación de los medicamentos en España. In: Medicina clinica 1992 98(19): 741-748. Ausgeschlossen: nicht mehr aktuell, nationale Marktzulassung
251. Sansom, EL. Transparency and the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. In: Australian Prescriber 2002 25(5): 103-104. Ausgeschlossen: keine Details zur Methodik der Arzneimittelevaluation
252. Scassa, T. Patents for second medical indications and their potential impact on pharmacare in Canada. In: Health law journal 2001 9: 23-59. Nicht lieferbar
253. Shah, J. Economic and regulatory considerations in pharmacogenomics for drug licensing and healthcare. In: Nature biotechnology 2003 21(7): 747-753. Ausgeschlossen: nationale Marktzulassung
254. Smith, R. NICE: A panacea for the NHS? In: British Medical Journal 1999 318(7187): 823-824. Ausgeschlossen: keine Beschreibung der Methodik der Arzneimittelevaluation
255. Smith, R. The failings of NICE. In: British Medical Journal 2000 321(7273): 1363-1364. Ausgeschlossen: keine Details zur Arzneimittelevaluation
256. Struijker, B. A drug is not a drug is not a drug: A commentary. In: Pharmacoepidemiology and drug safety 2002 11(6): 437-438. Ausgeschlossen: nationale Marktzulassung, keine Beschreibung vergleichender Arzneimittelevaluation
257. Sudlow, CL, Counsell, CE. Problems with UK government's risk sharing scheme for assessing drugs for multiple sclerosis. In: BMJ: British medical journal / British Medical Association 2003 326(7385): 388-392. Ausgeschlossen: keine Details zur Methodik der Arzneimittelevaluation
258. Taylor, B, Ramsay, G. Drug costs and costly drugs - A way forward. In: South African Medical Journal 2000 90(12): 1202-1203. Nicht lieferbar
259. Tent, M. Kosteneffektiviteit als criterium werkt. In: Pharmaceutisch Weekblad 2004 139(49): 1620. Nicht lieferbar
260. Tiner, R. The European clinical trials directive: Will it promote clinical research in Europe? In: International Journal of Pharmaceutical Medicine 2004 18: 1. Ausgeschlossen: keine Beschreibung der Methodik öffentlicher Arzneimittelevaluation
261. Viscusi, WK, Magat, WA, Scharff, R. Asymmetric assessments in valuing pharmaceutical risks. In: Medical care 1996 34(12) Suppl: DS34-DS47. Ausgeschlossen: keine Beschreibung der Methodik der vergleichenden Arzneimittelevaluation
262. Vondeling, H, Iversen, PB. Reimbursement of glitazones in treatment of type 2 diabetes patients in Denmark in the context of a voluntary system for submitting pharmaco-economic studies. In: European Journal of Health Economics 2004 5(3): 263-269. Ausgeschlossen: keine detaillierte Beschreibung der öffentlichen Arzneimittelevaluation
263. Wright, M. Prescription drug availability in Australia following the Baume Report. In: International Journal of Pharmaceutical Medicine 1997 11(1): 19-22. Nicht lieferbar

8 Anhang

8.1 Dokumentation der Literaturrecherche

8.1.1 Datenbanken

Durch das DIMDI Superbase wurden folgende Datenbanken durchsucht:

Bezeichnung	Name
AR96	Deutsches Ärzteblatt
AZ72	GLOBAL Health Medizin, Infektiologie
BA90	BIOSIS Previews
BD82	Derwent Biotechnology Resource Biotechnologie
CB85	AMED
CC00	CCMed (ZBMED)
CCTR93	Cochrane Central Trial Register
CV72	CAB Abstracts Landwirtschaft, Veterinärmedizin, Humanmedizin
EA08	EMBASE Alert
EB94	Elsevier BIOBASE
ED93	ETHMED Biomedizinische Ethik
EM90	EMBASE
GA03	GMS German Medical Science
II78	ISTPB + ISTEP / ISSHP Natur- / Biowissenschaften, Technik
IN73	Social SciSearch
IS90	SciSearch Naturwissenschaften, Medizin, angewandte Wissenschaften und Technik
KL97	Kluwer Verlag
KR03	Karger Verlag
LT01	ÄZQ-Leitlinien
ME0A	Medline Alert
ME90	Medline
MK77	Medikat (Kataloge der ZBMED)
SE00	SERLINE
SM78	SOMED
SP97	Springer Verlag
SPPP	Springer Verlag Pre-print
TV01	Thieme Verlag

8.1.2 Elektronische Suchstrategie

Die Recherche wurde von DAHTA@DIMDI am 03.03.2005 durchgeführt und ist hier wie überliefert angegeben. Es wurden keine Beschränkungen bei Zeitraum, Sprache, Publikationstyp etc. vorgenommen.

Suchschritt	Suchformulierung	Anzahl Treffer
2	HEILMITTEL#EVALUIERUNGS#KOMMISSION OR HEILMITTEL 0 EVALUIERUNGS KOMMISSION OR HEILMITTEL-EVALUIERUNGS- KOMMISSION	0
3	PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE	66
4	PATENTED MEDICINE PRICES REVIEW BOARD	16
5	CANADIAN COORDINATING OFFICE FOR HEALTH TECHNOLOGY 80 ASSESSMENT	80

6	CCOHTA	79
7	CANADIAN EXPERT DRUG ADVISORY COMMITTEE	0
8	EIDGENÖSSISCHE ARZNEIMITTELKOMMISSION	0
9	PHARMACEUTICALS PRICING BOARD	0
10	COMMISSION DE TRANSPARENCE	3
11	TRANSPARENCY COMMISSION	17
12	NORWEGIAN MEDICINES AGENCY	12
13	PHARMACEUTICAL MANAGEMENT AGENCY	3
14	PHARMACEUTICAL BENEFITS BOARD	0
15	2 TO 14	213
16	CT=DRUG EVALUATION	41524
17	CT=DRUG APPROVAL	11125
18	16 OR 17	52051
19	CT=AUSTRALIA	161332
20	CT=AUSTRIA	25638
21	CT=BELGIUM	27831
22	CT=CANADA	158122
23	CT=SWITZERLAND	40334
24	CT=DENMARK	45591
25	CT=FINLAND	45166
26	CT=FRANCE	136159
27	CT=IRELAND	9449
28	CT=ISLAND OR CT=ICELAND	12846
29	CT=ITALY	132646
30	CT=NETHERLANDS	80723
31	CT=NORWAY	40210
32	CT=NEW ZEALAND	57939
33	CT=PORTUGAL	15126
34	CT=SWEDEN	74494
35	CT=ENGLAND	100321
36	CT=GREAT BRITAIN	127357
37	CT=SCOTLAND	73461
38	NATIONAL INSTITUTE OF CLINICAL EXCELLENCE	664
39	(18 AND 19) OR (18 AND CT=SPAIN)	226
40	18 AND 20	26

41	18 AND 21	25
42	18 AND 22	334
43	18 AND 23	38
44	18 AND 24	46
45	18 AND 25	35
46	18 AND 26	270
47	18 AND 27	20
48	18 AND 28	2
49	18 AND 29	105
50	18 AND 30	130
51	18 AND 31	37
52	18 AND 32	41
53	18 AND 33	7
54	18 AND 34	89
55	18 AND 35	288
56	18 AND 36	458
57	18 AND 37	277
58	18 AND 38	19
59	39 TO 58	1811
60	15	213
61	CH DUP S=60	94
62	59	1811
63	CH DUP S=62	1619