

---

---

# Internationale Erfahrungen bei der Kosten-Nutzen-Bewertung: eine Übersicht

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

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

&

European Observatory on Health Systems and Policies



European  
**Observatory**  
on Health Systems and Policies





National Institute for  
Clinical Excellence

## Guide to the Methods of Technology Appraisal

Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment

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

## GUIDELINES FOR ECONOMIC EVALUATION OF PHARMACEUTICALS: CANADA

2nd Edition  
November 1997

**PHARMAC**   
Pharmaceutical Management Agency Ltd

**A PRESCRIPTION FOR PHARMACOECONOMIC  
ANALYSIS**

Version 1  
24 September 1999



Commonwealth Department of Health and Ageing

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

Including major submissions involving economic analyses



Patented Medicine Prices Review Board

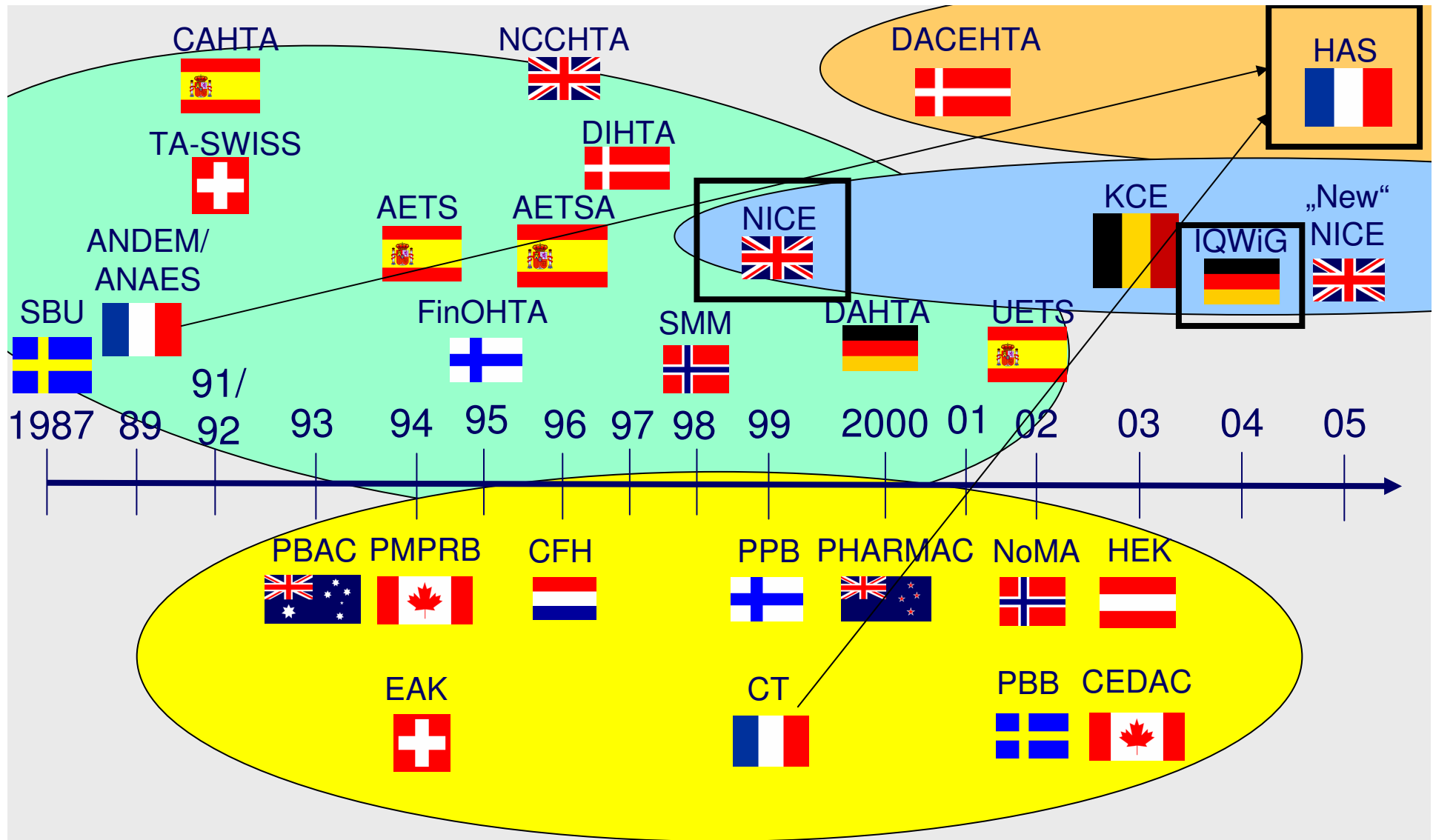
**REVISED OCTOBER 2003**

## Compendium of Guidelines, Policies and Procedures

## Arzneimittlevaluierende Institute und ihre Expertengremien

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





Institutionen für HTA, Arzneimittel-  
Postlizenzierungsevaluation (und QS)

# Arzneimittlevaluation zu welchem Zweck?

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

# „Belohnung“ für echte Innovationen

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

# Kriterien für Bewertung und Entscheidung

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

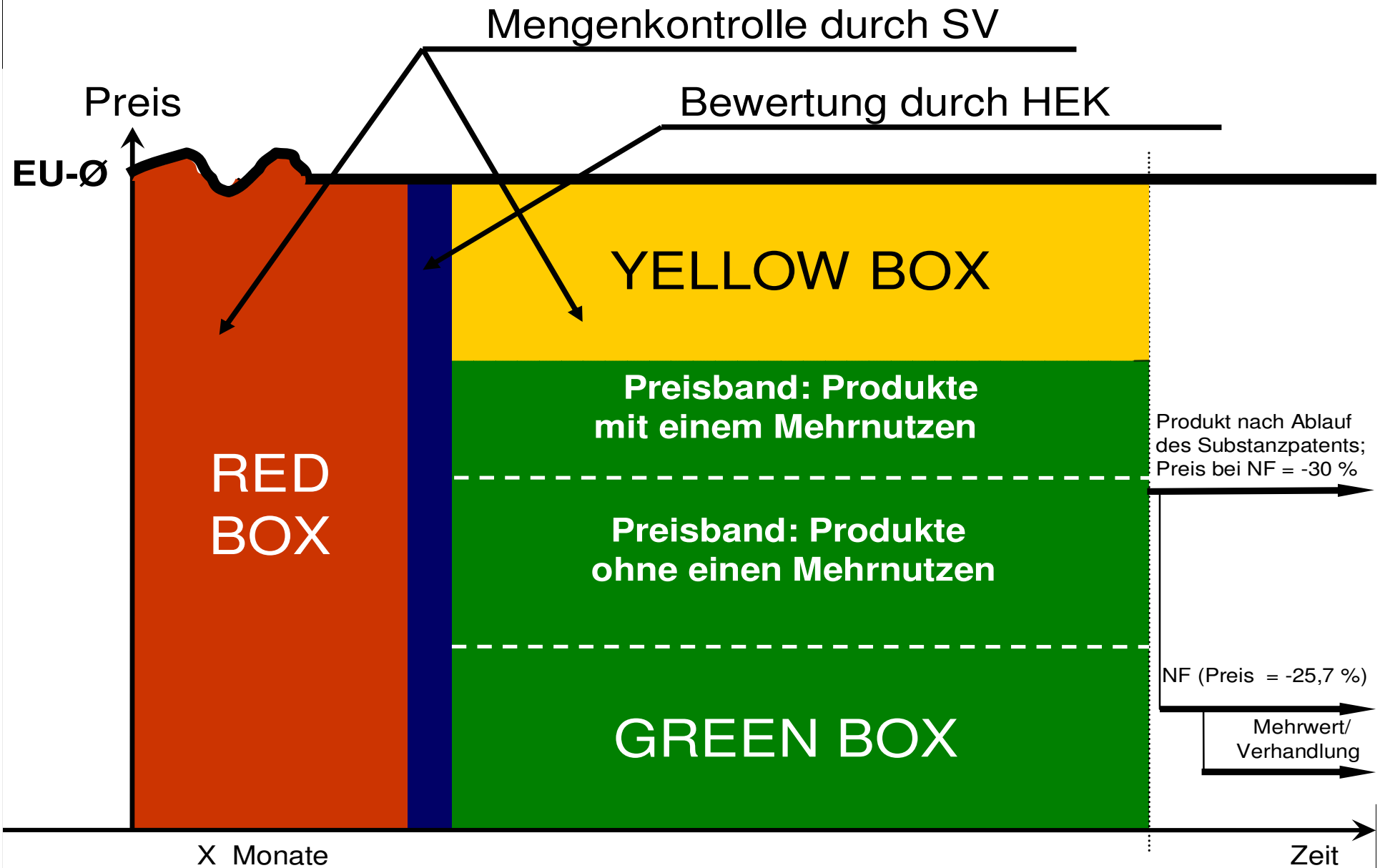


# (Typische) Evaluationsreihenfolge

- Efficacy, ggf. effectiveness:  
Wirkt es (im Vergleich zu Plazebo)?
- (Mehr-/ Zusatz-) Nutzen: Wirkt es im Vergleich zu Behandlungsalternativen?
- Kosten-Nutzen:  
In welchem Verhältnis stehen Nutzen und Kosten? Ist es es „Wert“?



# Beispiel Österreich



# Was sind mögliche Aspekte für den „Mehrnutzen“ eines Arzneimittels ?

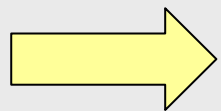
= wirksam unter **Studien**bedingungen  
(ausgewählte Ärzte, Vorgehen nach Protokoll,  
Patienten ohne Begleit-Krankheiten etc.)

= wirksam unter **Alltags**bedingungen  
(„normale“ Ärzte,  
„normale“ Patienten)

- wirksamer (i.S. von „efficacious“, „effective“),  
sicherer, bessere Nutzen-Risikorelation?
- günstiger, kosteneffektiver?
- weitere Vorteile ?  
(z.B. Kriterien aus Patientenperspektive wie  
Annehmlichkeit/Frequenz der Applikation, Bewertung  
pharmakologischer Eigenschaften, des Innovationsgrad wie  
z.B. eines therapeutischen Durchbruchs)

# Auswahl des Comparators

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



Wesentlich für Ergebnis! – enges Befolgen der methodischen Guidelines gefordert

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

# Studiendesigns

- “head-to-head”-RCTs präferiert
- bei Mehrheit “finale” Ergebnisparameter (Änderung in Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) bevorzugt
- Studien in “natürlichem” und landesspezifischem Setting (“community effectiveness”) favorisiert

# Hierarchie der Eignung von Ergebnisgrößen bei ausgewählten Indikationen

Indikation (Intervention)	Ergebnisgrößen			
	Am besten geeignet .....		Möglicherweise umstritten	
Koronarverschluss (Thrombolyse)	Qualitäts- adjustierte Lebensjahre	Anzahl Überlebender	Anzahl mit einem bestimmten Grad an ventrikulärer Funktion	Anzahl mit Erreichung koronarer Reperfusion
Instabile Angina pectoris (verschiedene Interventionen)			Anzahl mit Myokardinfarkt	Anzahl mit adäquater Schmerzstillung
Stabile Angina pectoris (verschie- dene Arzneimittel)		Anzahl mit akzeptabler Lebensqualität	Anzahl, die eine bestimmte Strecke laufen können	
Asthma bronchiale (verschiedene Arzneimittel)		Anzahl Überlebender	Anzahl mit adäquater Kontrolle der bronchi-alen Hyperreagibilität	Anzahl mit Erreichung eines Zielgrads an Atemwegsfunktion
Depression (verschiedene Arzneimittel)		Anzahl vermiedener Suizide	Lebensqualität (kann durch Arzneimittel verbessert werden)	Anzahl mit Erreichung eines Zielscores auf der Hamilton- oder Mont-gomery-Asberg- Skala
Hypertonie (verschiedene Arzneimittel)		Anzahl vermiedener Schlaganfälle		Anzahl mit Erreichung eines Zielblutdrucks

übersetzt nach Commonwealth Department of Health and Ageing 2002 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)

# Vorgehen: Schritt 1

## Synthese Nutzen-Schaden

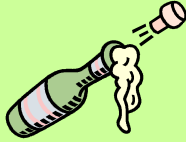




- Hat das zu bewertende Arzneimittel im Vergleich zu seiner therapeutischen Alternative
    - einen höheren, geringeren oder vergleichbaren Nutzen
    - einen höheren, geringeren oder vergleichbaren Schaden
- => ein besseres, gleiches oder schlechteres Nutzen-Schadensverhältnis ?**

# Bsp. 1: Kanada (PMBRB) - Nutzen versus Schaden

des Arzneimittels im Vergleich zum Comparator




Wirksamkeit (efficacy)

N  
e  
b  
e  
n  
w  
i  
r  
k  
u  
n  
g  
e  
n

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

# Bsp. 2: Australien (PBAC)- Nutzen versus Schaden versus Kosten des Arzneimittels im Vergleich zum Comparator

Wirksamkeit (effectiveness)

	mehr	gleich	weniger
weniger	<b>Kosteneffektivitäts-/ nutzwertanalyse</b>	<b>Kosten minimierungs analyse</b>	?
gleich			
mehr			

T O X I Z I T Ä T



# Beispiel Frankreich

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

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

# Frankreich: Patienten- zuzahlung nach Wirksamkeit

	% Erstattung durch Krankenkasse		HAS-Bewertung neuer Präparate (2005)
	schwerwiegende Erkrankung	Krankheit „gewöhnlich nicht schwerwiegend“	
wesentlich oder erheblich	65%	35%	108
mäßig			9
gering			5
insuffizient		0%	6

# Preis- verhandlung anhand des Zusatz- nutzens

I	wesentlicher therapeutischer Fortschritt	3
II	deutliche Verbesserung i. S. von Wirksamkeit ( <i>efficacy</i> ) und/oder Reduktion der Nebenwirkungen	6
III	mäßige Verbesserung	12
IV	geringfügige Verbesserung	12
V	keine Verbesserung, aber geringere Behandlungskosten	75
VI	keine Verbesserung	

# Gesundheitsökonomische Evaluation – Methodische Details I

- Analysetyp: Kosten-Nutzwert am häufigsten gefordert, verpflichtend nur in AU, NZ und UK;  
aber auch KMA, KEA, KNA
- Perspektive: zumeist gesellschaftlich,  
z.T. aber auch Kostenträger

# Gesundheitsökonomische Evaluation – Methodische Details II

- Messung des Nutzens (Nutzwertes):  
QALYs nur in wenigen Ländern  
verpflichtend; Instrument zumeist nicht fest  
vorgegeben (z.T. EQ-5D verpflichtend)
- Kosten: Nettokosten, landesspezifisch,  
*umstritten* Einbeziehung indirekter Kosten  
(CA nein, AU & NL Friktionskosten, S  
Humankosten) und Zeit (AU nur als  
Outcome, CA & NO Kosten & Outcome)

# Gesundheitsökonomische Evaluation – Methodische Details III

- Diskontierung: für Kosten und Nutzen identisch, zwischen 0% und 15%
- Modellierung: falls Primärstudien nicht verfügbar

	<b>Bevorzugter Analysetyp</b>	<b>Analyseperspektive</b>	<b>Bevorzugte Ergebnisgröße</b>	<b>Bestimmung des Nutzwerts</b>	<b>Jährliche Diskontierungsrate</b>	<b>Modellierungen</b>
<b>Australien</b>	KNWA, KMA bei gleichem Gesundheitsergebnis	Gesellschaftlich	QALY	Angabe von Details zur Bestimmung von QALY erforderlich	Für Kosten und Nutzen 5 %, Sensitivitätsanalyse des Nutzens mit 0 %	Von Herstellern durchgeführt, Entscheidungsbaumanalyse, Markov-Prozess empfohlen
<b>England und Wales</b>	KNWA	Kostenträger (NHS), gesellschaftlich bei inkrementellem Kosten-Nutzwert-Verhältnis > £ 20.000 / QALY	QALY	direkt: Time-Trade-off, Standard Gamble (Rating Scale nicht empfohlen), indirekt: ED-5D	Für Kosten und Nutzen 3,5 %, Sensitivitätsanalyse mit 0 % und 6 %.	Von Herstellern und Institution durchgeführt
<b>Finnland</b>	Alle Analysetypen möglich, sofern begründet	Gesellschaftlich	Keine ausdrückliche Präferenz	Keine ausdrückliche Präferenz	Für Kosten und Nutzen 5 % und 0 %	Von Herstellern durchgeführt
<b>Kanada</b>	KNWA, KNA	Gesellschaftlich und Kostenträger (Provinzen)	QALY (KNWA), Willingness To Pay (KNA)	Präferenzbasierte Instrumente	Für Kosten und Nutzen 5 %, Sensitivitätsanalyse mit 0 %, zusätzlich 3 %	Von Herstellern und Institution durchgeführt, Entscheidungsbaumanalyse empfohlen
<b>Neuseeland</b>	KNWA	Kostenträger (DHB)	QALY	EQ-5D	Für Kosten und Nutzen 10 %, auch mit 0 %, 5 %, 15 %	Von Herstellern und Institution durchgeführt
<b>Niederlande</b>	KEA, KNWA	Gesellschaftlich	natürliche Ergebniseinheit (KEA), QALY (KNWA)	direkt: Standard Gamble, Time-Trade-off, (Visuelle Analogskala weniger empfohlen); indirekt: EQ-5D, HUI	Für Kosten und Nutzen: 4 %, Sensitivitätsanalyse	Von Herstellern durchgeführt
<b>Norwegen</b>	Alle Analysetypen möglich, sofern begründet; bei Einfluss auf Funktionalität und / oder Lebensqualität: KNWA oder KNA	Gesellschaftlich und Kostenträger (Nationale Versicherung)	Gewonnenes Lebensjahr oder vermiedenes Ereignis (KEA), QALY (KNWA), Willingness To Pay (KNA)	Keine ausdrückliche Präferenz	Für Kosten und Nutzen zwischen 2,5 % und 5 %, Sensitivitätsanalyse mit 0 % und 8 %	Von Herstellern durchgeführt
<b>Österreich</b>	Keine ausdrückliche Präferenz	Keine ausdrückliche Präferenz	Keine ausdrückliche Präferenz	Keine ausdrückliche Präferenz	Anzugeben, nicht spezifiziert	Von Herstellern durchgeführt
<b>Schweden</b>	KNWA, KNA, KMA bei gleichem Gesundheitsergebnis	Gesellschaftlich	QALY (KNWA), Willingness To Pay (KNA)	direkt: Standard Gamble, Time-Trade-off, (Rating Skala als zweite Wahl); indirekt: z.B. EQ-5D	Für Kosten und Nutzen 3 %, Sensitivitätsanalyse mit 0 % und 5 %, außerdem 3 % für Kosten mit 0 % für Nutzen	Von Herstellern und Institution durchgeführt

# Wer liefert und analysiert die Studiendaten?

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

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

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

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

Systematische Reviews sind erwünscht, aber nicht Voraussetzung.

# Methodik Details

Die Methoden differieren in Bezug auf:

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



# Schlussfolgerungen

- Kosten-Nutzen-Analysen in den meisten Ländern im Rahmen von Post-Zulassungs-Evaluation etabliert
- AU und CA haben längste Erfahrung, aber auch von EU-Ländern lässt sich einiges lernen
- Datenquellen, Studiendesigns und Methodik der Evaluation differieren noch deutlich ► intern. Zusammenarbeit zur Erhöhung von Akzeptanz und Transparenz von Evaluationen notwendig



Zentner A, Busse R (2006): Internationale Standards der Kosten-Nutzen-Bewertung. Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement 11: 368-373

Präsentation,  
Publikationen ... auf:  
<http://mig.tu-berlin.de>

