

## Relative Effectiveness Assessments

### Wird die Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln zur EU-Sache?

**Vor einigen Wochen hat die EUnetHTA Joint Action zur öffentlichen Konsultation ihres Hintergrundpapiers „Relative Effectiveness Assessments (REA) of Pharmaceuticals“ aufgerufen [1]. Gelegener Anlass, die Frage aufzugreifen: Obliegt die vergleichende Bewertung von Arzneimitteln für Erstattungs- und Preisentscheidungen den Ländern oder wird dies zunehmend eine europäische Angelegenheit?**

Im Gegensatz zur terminologischen Neuschöpfung vor wenigen Jahren ist REA als Verfahren altbekannt. Vor fast zwei Jahrzehnten begannen die Vorreiter, Australien und Kanada, Arzneimittel nach der Marktzulassung einer Nutzenbewertung im Vergleich zu Therapiealternativen zu unterziehen und damit Entscheidungen zu Erstattungsfähigkeit und Preis mit wissenschaftlicher Evidenz zu unterstützen. Auch die Liste an europäischen Ländern mit obligaten Postlizenzierungsevaluationen ist lang und nimmt beständig zu. Jüngstes Beispiel ist Deutschland, wo das Arzneimittelneuerordnungsgesetz (AMNOG) seit 1.1.11 den wissenschaftlich bewerteten Zusatznutzen von neuen Arzneimitteln zur Grundlage für Verhandlungen über den Erstattungspreis machte.

So umfassend das Länderspektrum, so zahlreich sind redundante Bewertungen von identischen Produkten. Im Detail gestalten sich die methodischen Vorgehensweisen und gesundheitspolitischen Zielsetzungen jedoch variantenreich. Eine herausfordernde Ausgangssituation für die EUnetHTA Joint Action 2010-2012. Denn deren Arbeitsbereich REA (WP 5) hat zum Ziel, eine gemeinsame europäische Methodologie zu entwickeln. Anknüpfen soll dies an Vorarbeiten des High Level Pharmaceutical Forums einer Initiative der Europäischen Kommission bestehend aus Vertretern der EU-Mitgliedstaaten, der Pharmaindustrie, der Krankenversicherungsträger und PatientInnenvereinigungen, welche den Begriff REA und dessen Kernprinzipien 2008 erstmals europaweit definierte [2].

Bemerkenswert ist, dass REA nunmehr unter der Ägide eines Netzwerks für Health Techno-

logy Assessment weiterentwickelt und somit klar als eine Disziplin von HTA verstanden wird. Denn nicht in allen Ländern wird dies so praktiziert. So halten neben Australien, Kanada und Neuseeland auch europäische Länder, wie Schweden, Finnland, Norwegen, Belgien oder Österreich, Einrichtungen für die Postlizenzierungsevaluation vor, die strukturell unabhängig von den jeweiligen HTA-Institutionen agieren. Zum zweiten greift REA im Verständnis von HTA zu kurz, das bekanntermaßen den Nutzen nur als eine von vielen Bewertungsdimensionen von Technologien versteht.

Stoßrichtung und Motiv der Europäischen Kommission ist indes klar und schlägt sich in Artikel 20 der im März in Kraft getretenen PatientInnenrechte-Richtlinie nieder: Die europäische Zusammenarbeit bei der Bewertung marktlicenzierter Arzneimittel und anderer Technologien ist unabdingbar und in Form eines dauerhaften, europäischen Netzwerks von jeweils durch die Mitgliedsländer nominierten HTA-Agenturen gewollt [3]. Zweierlei macht die Richtlinie, die bis 2013 in nationales Recht umgesetzt werden muss, deutlich: Die Kommission verfolgt nicht die Absicht, eine neue zentraleuropäische Bewertungsinstitution für ihr kontrovers diskutiertes Ziel zu schaffen, den Arzneimittelmarkt zu integrieren und die Wettbewerbsfähigkeit der europäischen Pharmaindustrie gegenüber außereuropäischer Konkurrenz zu erhalten. Und: Die Hoheit der Mitgliedsländer bleibt bei gesundheitspolitischen Entscheidungen über Leistungskatalog oder Erstattungspreis von Seiten der EU unangetastet.

Die zukünftige Frage lautet daher: In welchem Maß kann eine europäische Kollaboration bei Assessments umgesetzt werden, die von den nationalen gesundheitspolitischen Rahmenbedingungen entkoppelt ist? EU-Euphoriker und EU-Skeptiker sind weiterhin auf den Plan gerufen.

**Dr. Annette Zentner, MPH**

Fachgebiet Management im Gesundheitswesen, Technische Universität Berlin

#### Quellen:

[1] EUnetHTA Collaboration (2011). REA Background Review public consultation. [www.eunethta.net](http://www.eunethta.net) -> Activities -> EUnetHTA Joint Action 2010-12 -> EUnetHTA JA Public Consultation -> REA Background Review public consultation

[2] Zentner A, Velasco Garrido M, Busse R (2011). Aktuelle internationale Initiativen der evidenzbasierten Bewertung von Arzneimitteln: Implikationen für Zulassung und Health Technology Assessment in Deutschland und Europa. Working Papers in Health Policy and Management Volume 6. Berlin: Universitätsverlag der Technischen Universität Berlin. <http://www.ub.tu-berlin.de/index.php?id=2606#c12641>

[3] Richtlinie 2011/24/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 9. März 2011 über die Ausübung der Patientenrechte in der grenzüberschreitenden Gesundheitsversorgung. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:088:0045:0065:DE:PDF>

#### ☼ Inhalt

<b>Anti-VEGF</b>	<b>2</b>
<b>Perkutaner Vorhofohr-Verschluss</b>	<b>2</b>
<b>Perkutane renale Denervation</b>	<b>3</b>
<b>Mechanische perkutane transluminale Verfahren</b>	<b>3</b>
<b>SIRT</b>	<b>4</b>
<b>Perkutaner Aortenklappenersatz</b>	<b>4</b>
<b>Impressum</b>	<b>4</b>



## Anti-VEGF

bei diabetischem  
Makulaödem

**In Industrieländern ist die diabetische Makulopathie die Hauptursache für dauerhafte Sehminderung und Erblindung bei Menschen im erwerbsfähigen Alter. Neben der Laser-Photokoagulation, der Glukokortikoidgabe und der Vitrektomie werden VEGF-Inhibitoren zur Verbesserung der Sehschärfe eingesetzt.**

In die systematische Übersichtsarbeit wurden elf randomisiert kontrollierte Studien eingeschlossen. Die Ergebnisse zeigen, dass mit VEGF-Inhibitoren bei einem größeren Anteil von PatientInnen mit diabetischem Makulaödem (im Durchschnitt 25%) eine für PatientInnen relevante Visusverbesserung erreicht werden kann, als mit Laser- oder Scheinbehandlung. Allerdings sind sowohl die langfristige Anzahl notwendiger Dosen als auch die langfristige Wirksamkeit unbekannt.

Ein Produktvergleich zeigt eine etwas bessere Qualität der Evidenz für die Wirksamkeit von Ranibizumab (Preis pro Injektion ca. 320 €) im Vergleich zu Bevacizumab (Preis pro Injektion ca. 20 €), die Überlegenheit eines Produktes kann daraus aber nicht abgeleitet werden.

Zwar traten in keiner der Studien ernsthafte Nebenwirkungen auf, die derzeitige Evidenz reicht aber nicht aus, um die Produkte bereits als sicher für PatientInnen mit diabetischer Makulopathie anzuerkennen, da keine der Studien darauf angelegt war.

Bei einer Refundierungsentscheidung sollten die großen Preisunterschiede zwischen den Produkten und die Tatsache, dass zahlreiche Studien zu allen Produkten laufen, einbezogen werden. Eine Re-Evaluierung zu einem späteren Zeitpunkt wird empfohlen. IZ

**LBI-HTA/ Ö 2011:** Vascular-Endothelial-Growth-Factor-Inhibitoren (anti-VEGF) bei diabetischem Makulaödem. DSD 43. Ab 15. Juli online <http://eprints.hta.lbg.ac.at>

## Perkutaner Vorhofohr-Verschluss

bei Vorhofflimmern

**Der perkutane Verschluss des linken Vorhofohres stellt ein neues Verfahren zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern dar, welches vor allem bei PatientInnen zur Anwendung kommen soll, die für eine orale Antikoagulation nicht infrage kommen.**

Vorhofflimmern ist eine der häufigsten Herzrhythmusstörungen, deren wiederum häufigste Komplikation Thrombembolien darstellen, die in rund 90% der Fälle aus dem linken Vorhofohr stammen und meist zu ischämischen Schlaganfällen führen. Der derzeitige Goldstandard der antithrombotischen Behandlung dieser PatientInnen ist die orale Antikoagulation (OAK) mit Vitamin-K-Antagonisten, die jedoch auch Nachteile aufweist.

Der perkutane Verschluss des linken Vorhofohres ist eine nicht-pharmakologische Methode, um der Entstehung von Thromben im linken Vorhofohr sowie dem Auftreten von Schlaganfällen vorzubeugen.

In der systematischen Übersichtsarbeit konnten insgesamt sieben Studien identifiziert werden: eine randomisiert kontrollierte Studie sowie sechs Fallserien. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der perkutane Vorhofohr-Verschluss der OAK bezüglich eines zusammengesetzten Endpunkts in der Wirksamkeit nicht unterlegen ist, jedoch vor allem aufgrund operations- und implantatassoziiierter Komplikationen weniger sicher ist als die OAK. Die Aufnahme des perkutanen Vorhofohr-Verschlusses in den Leistungskatalog wird derzeit nicht empfohlen. MW

**LBI-HTA/ Ö 2011:** Perkutaner Verschluss des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern. DSD 44. Ab 15. Juli online <http://eprints.hta.lbg.ac.at>

## Termine



### 05. – 10. September 2011

2. Public Health Summer School: „Health Impact Assessment“  
Medizinische Universität/ Graz  
<http://www.medunigraz.at/HIASummerschool2011>

### 17. – 21. September 2011

Network 'Towards Unity for Health'  
Conference 2011: „Integrating Public and Personal Health Care in a World on the Move“  
Medizinische Universität/ Graz  
<http://www.the-networktufh.org/conference>

### 22. September 2011

Tagung „Patientensicherheit Quo Vadis? - Krankenhäuser zwischen Kostendruck und Qualität“  
AKH/ Wien  
[http://www.termine-meduniwien.at/mediafiles/37/SIOP\\_ANetPAS\\_Kongress\\_22\\_9\\_2011\\_final.pdf](http://www.termine-meduniwien.at/mediafiles/37/SIOP_ANetPAS_Kongress_22_9_2011_final.pdf)

### 29. – 30. September 2011

14. wiss. Jahrestagung der ÖGPH  
„Geld und Gesundheit – der Wandel vom Gesundheitssystem zur Gesundheitswirtschaft“  
JKU/ Linz  
<http://www.oeph.at/>

### 06. – 08. Oktober 2011

47. ÖGU-Jahrestagung „Qualität für Behandelte und Behandler“  
Radisson Blue Hotel/ Salzburg  
<http://ogu11.unfallchirurgen.at/>

### 12. – 13. Oktober 2011

EUFEP 2011 „Krebsprävention - ungenutzte Möglichkeiten oder leere Versprechen?“  
Kloster Und/ Krems  
<http://www.eufep.at/>



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

## Perkutane renale Denervation

bei therapieresistenter Hypertonie

**Für PatientInnen, bei denen die medikamentöse Behandlung der Hypertonie keine (oder nicht die gewünschte) Wirkung zeigt und sich ein dauerhafter Bluthochdruck entwickelt hat, soll der neue therapeutische Ansatz der perkutanen renalen Denervation zum Einsatz kommen.**

Bei dieser Intervention, die sich aus Erfahrungen mit therapeutischen Nierentfernungen und Nierentransplantationen entwickelt hat, werden Nervenbündel an der Nierenarterie verödet, um das sympathische System der Blutdruckerhöhung auszuschalten. Die Verödung erfolgt katheterbasiert über einen arteriellen Zugangsweg (perkutan transluminal).

Die systematische Suche identifizierte zwei Studien, die dieses neue Verfahren untersuchten. Obwohl eine das Design einer randomisiert kontrollierten Studie aufweist (die andere Studie ist ein Vorher-Nachher-Vergleich), ist die Evidenzlage für die Abwägung der Nutzen-Schaden-Bilanz dennoch als unzureichend einzustufen. Die beiden Studien zeigen zwar eine gewisse Wirksamkeit hinsichtlich der Blutdrucksenkung, methodische Mängel (fehlende Verblindung, Ungleichheit der Gruppenzusammensetzung) schränken die Aussagekraft der Ergebnisse aber deutlich ein. Darüber hinaus bleiben wichtige Fragen zur Mortalität, Morbidität und zur Langzeitwirkung (> 6 Monate) unbeantwortet.

Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird aufgrund mangelnder Evidenz derzeit nicht empfohlen. Wenn aussagekräftige Langzeitdaten zur Blutdrucksenkung zur Verfügung stehen, erscheint eine Re-Evaluierung sinnvoll. SM/GH

**LBI-HTA/ Ö 2011:** Perkutane renale Denervation bei therapieresistenter Hypertonie. DSD 45. Ab 15. Juli online <http://eprints.hta.lbg.ac.at>

## Mechanische perkutane transluminale Verfahren

bei interzerebralen Blutgerinnseln

**Der Schlaganfall ist in vielen Industriestaaten die dritthäufigste Todesursache und Überlebende tragen häufig schwere neurologische Schäden davon. Bedeutende, früh ansetzende Behandlungsoptionen sind die systemische und die intraarterielle Lysetherapie. In einem neuen Therapieansatz werden Blutgerinnsel durch mechanische Manipulation entfernt.**

Es konnten keine Studien identifiziert werden, die die methodischen Voraussetzungen erfüllen, einen Nachweis für die überlegene Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Therapie zu liefern. Die drei größten einarmig geführten Studien zu den in den USA zugelassenen Produkten „Mercy Retriever™“ und „Penumbra System™“ lassen Hinweise auf einen Effekt erkennen. Allerdings weisen sie (möglicherweise mit Ausnahme von Situationen, in denen die Lysetherapie nicht indiziert ist) keine deutlichen Vorteile gegenüber der intraarteriellen Lyse auf.

Schlussfolgerungen dieser Art sind äußerst spekulativ, da keine Studie beide Verfahren direkt miteinander verglich. Hinweise auf einen PatientInnennutzen liefern zwei kleinere Fallserien zu mechanischen Stent-basierten Produkten. Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit nicht empfohlen. SM

**LBI-HTA/ Ö 2011:** Mechanische perkutane transluminale Verfahren zur Entfernung von intrazerebralen Blutgerinnseln bei akutem ischämischen Schlaganfall. DSD 46. Ab 15. Juli online <http://eprints.hta.lbg.ac.at>

### Rezente Assessments



**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)/ UK**

<http://www.nice.org.uk/>

#### Publications May 2011

<http://guidance.nice.org.uk/Date/2011/May>

- ✿ Common mental health disorders
- ✿ Endoscopic radiofrequency therapy of the anal sphincter for faecal incontinence
- ✿ External aortic root support in Marfan syndrome
- ✿ Percutaneous tibial nerve stimulation (PTNS) for faecal incontinence
- ✿ Peripheral arterial disease - cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate
- ✿ Preventing type 2 diabetes - population and community interventions
- ✿ Trabecular stent bypass micro-surgery for open angle glaucoma
- ✿ Trabeculotomy ab interno for open angle glaucoma

#### Publications April 2011

<http://guidance.nice.org.uk/Date/2011/April>

- ✿ Carotid artery stent placement for asymptomatic extracranial carotid stenosis
- ✿ Carotid artery stent placement for symptomatic extracranial carotid stenosis
- ✿ Endovascular stent-grafting of popliteal aneurysms
- ✿ Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma
- ✿ Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure in adults
- ✿ Lung cancer
- ✿ Ovarian cancer
- ✿ Ovarian cancer (relapsed) - trabectedin
- ✿ Psoriatic arthritis - golimumab
- ✿ Stent insertion for bleeding oesophageal varices
- ✿ Thrombocytopenic purpura - romiplostim



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

## SIRT

### bei Lebermalignomen

Bei selektiver interner Radiotherapie (SIRT) mit Yttrium-90 (Y-90) Mikrosphären, werden kleine, radioaktive Kügelchen in die Leberarterie gespritzt. Aufgrund der unterschiedlichen Blutversorgung von gesundem Lebergewebe und von Tumorgewebe gelangen diese Kügelchen so in den Tumor und bleiben dort „stecken“. Die an die Mikrosphären gebundene radioaktive Substanz, Y-90, ist ein  $\beta$ -Emitter und hat daher eine Reichweite von nur wenigen Millimetern. Dadurch können bösartige Lebertumore im Gegensatz zu herkömmlicher, externer Radiotherapie gezielt bestrahlt werden.

Zwei Y-90 Produkte sind kommerziell erhältlich, wobei die Kügelchen entweder aus Kunstharz (SIR-Spheres®) oder aus Glas (TheraSphere®) bestehen. Obwohl diese Produkte für zahlreiche primäre und sekundäre Lebertumore eingesetzt werden können, sind die häufigsten Indikationen das hepatozelluläre Karzinom und in die Leber metastasierte Kolorektalkarzinome.

In der systematischen Übersichtsarbeit wurden die Wirksamkeit und die Sicherheit von SIRT für diese beiden Indikationen untersucht. Da die Evidenz für TheraSphere® zur Behandlung von hepatozellulären Karzinomen als „sehr niedrig“ (nach dem GRADE-Schema) eingestuft wurde, konnte keine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit abgegeben werden. Für die Behandlung von in die Leber metastasierten Kolorektalkarzinomen mit SIR-Spheres® zeigten sich Hinweise, dass diese Behandlung wirksamer und gleich sicher wie andere Therapiealternativen ist. Eine Re-Evaluierung nach Vorliegen neuer Studienergebnisse wird empfohlen. AN

**LBI-HTA/ Ö 2011:** Selektive interne Radiotherapie mit Yttrium-90 Mikrosphären bei primären & sekundären Lebermalignomen. DSD 47. Ab 15. Juli online <http://eprints.hta.lbg.ac.at>

## Perkutaner Aortenklappenersatz

### bei inoperablen PatientInnen

Die Standardtherapie bei schwerer Aortenklappenstenose (AS) ist der operative Aortenklappenersatz unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine. Da AS aber häufig bei älteren PatientInnen mit Komorbiditäten auftritt, und damit das operative Risiko erhöht ist, gelten etwa 1/3 der älteren PatientInnen als inoperabel. Der perkutane Aortenklappenersatz (TAVI/ Transcatheter Aortic Valve Implantation) ist wohl die sich im Augenblick am raschesten verbreitende Technologie in der Kardiologie.

Im Herbst 2010 wurde der erste RCT mit 358 PatientInnen, die mit TAVI behandelt wurden, veröffentlicht. Nur 12% der für den RCT gescreenten, als inoperabel definierten PatientInnen qualifizierten sich für TAVI, was als wesentlicher Hinweis für die große Bedeutung der Selektion der multimorbiden und hochbetagten PatientInnen gelten kann.

Dem nachgewiesenen Nutzen der Lindereung stehen aber gravierende Neben- und Folgewirkungen (Schlaganfall 10%, schwere Komplikationen 17%) gegenüber. In den vergangenen Jahren wurden die klinischen Daten von über 6.000 PatientInnen – in zum Teil kumulativen Publikationen – veröffentlicht. In diesen Beobachtungsstudien wurde eine nicht unbeträchtliche Inzidenz an mittel- bis höhergradiger Aorteninsuffizienz (nach Intervention) angegeben, die bis zu 20% beträgt.

Derzeit sind zwei Produkte zugelassen, sieben weitere Produkte befinden sich in der klinischen Erprobung (in Deutschland erfolgten 2010 bereits 25% aller Aortenklappeneingriffe mittels TAVI). Eine kontrollierte Einführung, statt unkontrollierter Verbreitung erscheint hier wichtig. CW

**LBI-HTA/ Ö 2011:** Minimal-invasiver perkutaner Aortenklappenersatz. DSD Nr. 18/ Update 2011. Ab 15. Juli online <http://eprints.hta.lbg.ac.at>

## LBI-HTA Veranstaltungen



### Seminarreihe „Entscheidungsunterstützung im Gesundheitswesen“

Zwei Vorträge mit anschließender Diskussion zum Thema

### „Gerechtigkeit im Gesundheitswesen: Ethische Kosten-Nutzen Überlegungen und Umsetzung in der Praxis“

#### Vortragende:

Prof. DDr. Heiner Raspe  
Dr. Christiane Druml

**Donnerstag, 07. Juli 2011**

15:00 bis 17:00 Uhr  
Gesellschaft der Ärzte in Wien  
Frankgasse 8, 1090 Wien

Anmeldungen bitte an:

[gerda.hinterreiter@hta.lbg.ac.at](mailto:gerda.hinterreiter@hta.lbg.ac.at)

## Themen-Vorschau Juli/Aug. 2011



- ❖ Health Literacy - Auswirkungen
- ❖ PET bei Gehirntumoren
- ❖ Protontherapie
- ❖ Varizen-Lasertherapie

## Impressum



**Redaktion:** Gerda Hinterreiter/GH

IZ: Ingrid Zechmeister  
MW: Marisa Warmuth  
SM: Stefan Mathis-Edenhofer  
AN: Anna Nachtnebel  
CW: Claudia Wild

**Graphik:** Florian Bettel

**Satz:** Darko Blagojevic

**Medieninhaber und Herausgeber:**

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH  
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien  
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

**Für den Inhalt verantwortlich:**

Priv. Doz. Dr. Claudia Wild  
Ludwig Boltzmann Institut für Health  
Technology Assessment (LBI-HTA)  
A-1090 Wien, Garnisongasse 7/20

Der HTA-Newsletter erscheint 10 x pro Jahr und ausschließlich auf der HTA-Website: <http://hta.lbg.ac.at/>  
ISSN: 1680-9602



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment