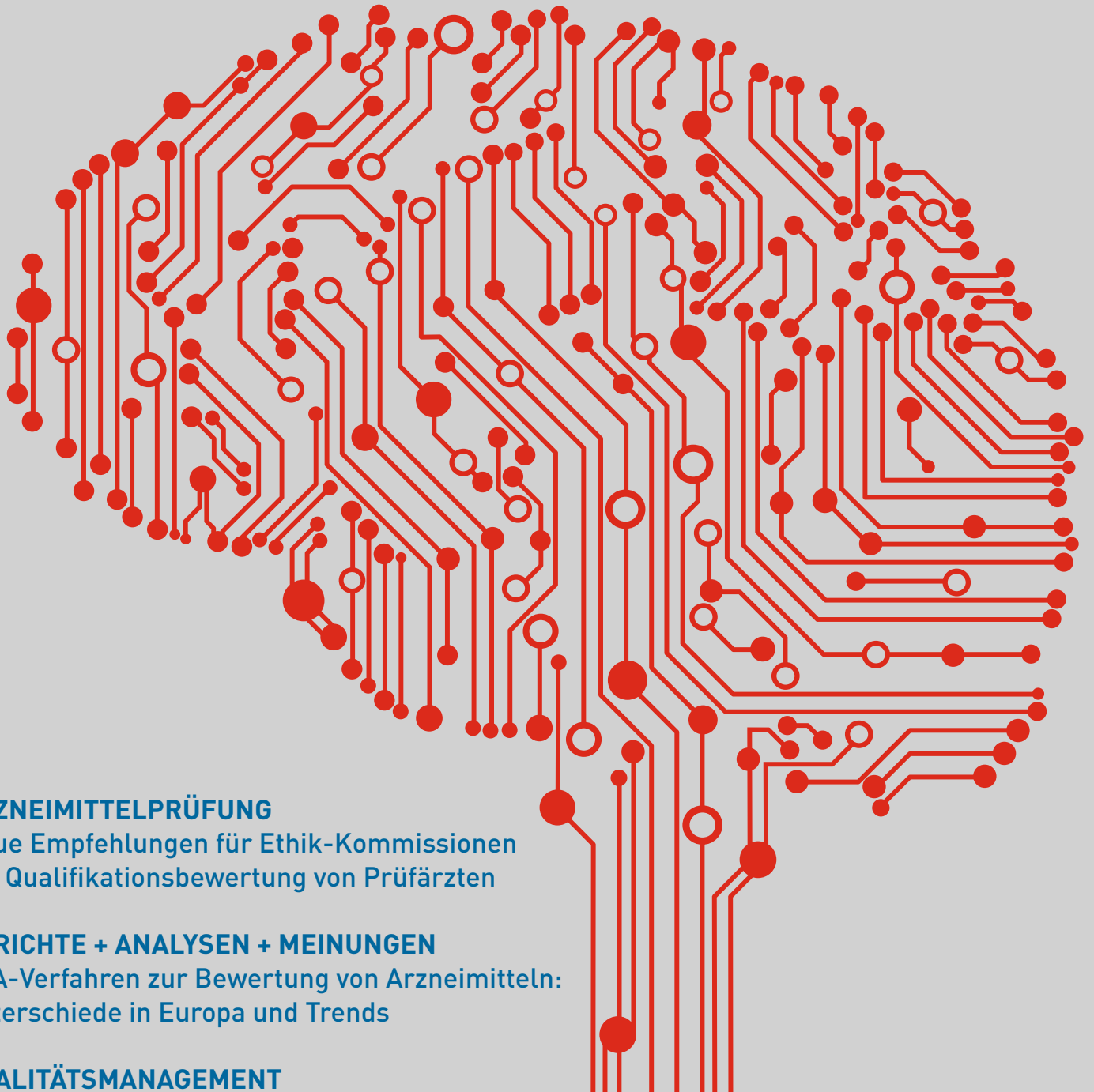


PM QM

Fachzeitschrift für
pharmazeutische Medizin
und Qualitätsmanagement

1



ARZNEIMITTELPRÜFUNG

Neue Empfehlungen für Ethik-Kommissionen
zur Qualifikationsbewertung von Prüfärzten

BERICHTE + ANALYSEN + MEINUNGEN

HTA-Verfahren zur Bewertung von Arzneimitteln:
Unterschiede in Europa und Trends

QUALITÄTSMANAGEMENT

GDP trifft GMP – eine sinnvolle „Zweck-Ehe“
im Sinne der Arzneimittelsicherheit



DGPharMed
Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.



**GERMAN QUALITY MANAGEMENT
ASSOCIATION E.V.**

Health Technology Assessment (HTA) als Instrument staatlicher Regulierungen

HTA-Verfahren zur Bewertung von Arzneimitteln: Unterschiede in Europa und Trends

Health Technology Assessment (HTA) Verfahren setzen Filter, um evidenzbasiert den Zustrom neuer Arzneimittel und vor allem finanzielle Konsequenzen daraus für das jeweilige Gesundheitssystem zu begrenzen. Mit die prominentesten HTA-basierten Marktregulierungen innerhalb Europas weisen Deutschland, Frankreich und das Vereinigte Königreich (UK) auf. Der folgende Beitrag beschreibt diese Verfahren. Er zeigt jüngste Trends bei den Bewertungsergebnissen und gibt einen Ausblick auf europäische Harmonisierungsbestrebungen.

| Professor Dr. Bertram Häussler, IGES Institut, Berlin

Einleitung

Viele Menschen, die sich mit der Entwicklung von Arzneimitteln befassen, haben kein Verständnis für die von verschiedenen nationalen Institutionen aufgebauten Hürden, die unter dem Kürzel „HTA“ („Health Technology Assessment“) adressiert werden. Sie fragen: Warum müssen bereits zugelassene Produkte weiteren Bewertungen unterzogen werden, wenn sie doch bereits von den zuständigen Zulassungsbehörden für die Vermarktung akzeptiert und zugelassen worden sind, nachdem ihre therapeutische Wirksamkeit, Sicherheit und Produktionsqualität demonstriert werden konnten? Warum muss es zu einer weiteren Hürde kommen, die manchmal auch als eine „Vierte Hürde“ bezeichnet wird, wenn diese Vierte Hürde dazu führt, dass ein Arzneimittel scheitern und trotz erreichter Zulassung einen nationalen Markt nicht betreten kann? Die Antwort liegt darin, dass staatliche oder staatsnahe Institutionen auf dem Standpunkt stehen, dass auch ein neues Arzneimittel fast nie auf einen jungfräulichen Markt trifft und dass die dadurch entstehende Erwei-



terung des vorhandenen Arzneimittelsortiments nicht notwendigerweise einen zusätzlichen Nutzen erzielt, der den meist deutlich höheren Preis rechtfertigt. Letztlich legen diese Entscheider einen Maßstab an, der sich auf eine Verbesserung des Verhältnisses von Nutzen und Kosten bezieht. Was sind die Hintergründe?

Warum es staatliche Regulierung gibt

Wir reden also von staatlicher Regulierung, die sich anschickt, den Markt des Verfügbaren zu begrenzen. Woher nimmt man die Legitimation dazu?

Der staatliche Regulierer stellt sich hier ganz einfach auf den Standpunkt, dass er zunächst dafür sorgt, dass es überhaupt einen Markt gibt. Dies trifft in der Tat zu, und zwar aufgrund von zweierlei Eingriffen, die Staaten mit entwickelten Wirtschafts- und Sozialsystemen ausüben:

Zum einen sorgen sie dafür, dass die Kaufkraft entsteht, derer es bedarf, um die vielfach hohen und sehr hohen Ausgaben für Arzneimittel bezahlen zu können. Dies wird von Sozialversicherungs- oder Steuersystemen erreicht, die von den vielen gesunden Beitrags- oder Steuerzahlern akzeptable Beträge einziehen, um sie den relativ wenigen kranken Bedürftigen zugutekommen zu las-

sen. Die Einkommen der meisten Menschen würden nicht ausreichen, um aus eigener Tasche eine aufwendige Behandlung bezahlen zu können. Dies ist die eine Regulierung zur Ermöglichung eines Pharmamarktes. Sie zieht als Folge nach sich, dass es denjenigen, die im Krankheitsfall ein Arzneimittel benötigen, mehr oder weniger egal ist, was ein solches Arzneimittel kostet, weil sie es ja nicht bezahlen müssen.

Die andere Regulierung besteht darin, dass die benannten Staaten jedem Halter eines Patentes garantieren, dass kein anderer Hersteller innerhalb der Patentlaufzeit ein Produkt anbieten darf, das nur auf der Basis dieses Patentes erzeugt werden kann. Der Staat garantiert den Rechtsrahmen, innerhalb dessen sich ein Patentinhaber erfolgreich gegen eine eventuelle „Piraterie“ wehren kann. Damit schafft der Staat aber die ökonomische Grundlage für ein Monopol auf eine bestimmte chemische oder biologische Substanz, was dem Patentbesitzer ermöglicht, innerhalb der Patentlaufzeit einen Preis zu erzielen, der oft das Zwanzigfache von dem ausmacht, was ein Wettbewerber verlangen würde, wenn er das Patent ebenfalls nutzen könnte. Der Staat tut dies natürlich nicht aus einer Laune heraus, sondern weil er sich die Verantwortung

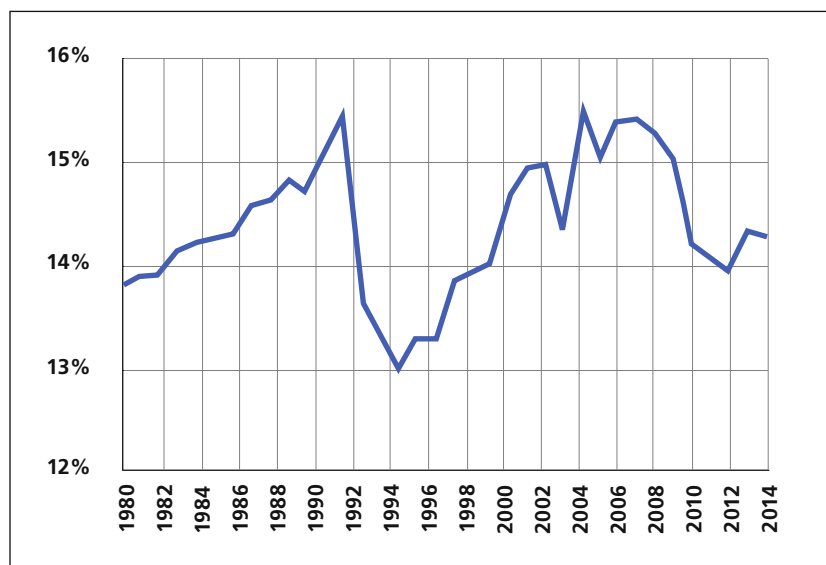


Abbildung 1: Anteil der Arzneimittelausgaben an den Gesamtausgaben für Gesundheit in Deutschland [4].

für die laufende Innovation des verfügbaren Arzneimittelsortiments nicht aufladen will und kann.

Dies bedeutet, dass der Staat durch seine eigenen Regulierungen Bedingungen schafft, die zum einen den Pharmamarkt erst ermöglichen, zum anderen aber dazu einladen, dass Patienten (und ihre Ärzte) wie auch die pharmazeutischen Hersteller keine (oder nur wenige) Anreize dazu haben, auf die Wirtschaftlichkeit der Behandlung zu achten. Dafür muss der Staat selbst sorgen, sodass er gegenüber den Herstellern zumeist in die Position des „Knauserers“ gerät,

weil er bei den beiden benannten Regulierungen die Position des „Spendablen“ eingenommen hat. Mit dem Alten Testament könnte man sagen „Der Herr hat’s gegeben, der Herr hat’s genommen“; ob man das Zitat noch komplettiert durch „der Name des Herrn sei gelobt“ [1], sei jedem selbst überlassen.

Neben vielen Instrumenten, die insbesondere in Deutschland entwickelt worden sind, um die staatlichen Ausgaben für Arzneimittel zu kontrollieren, spielt das Instrument „Health Technology Assessment“ (HTA) eine herausragende Rolle. Es ist ein Filter, der auf eine begründete („evidenzbasierte“) Art und Weise den Zustrom beziehungsweise und vor allem den „Budget Impact“ von neuen Arzneimitteln begrenzen soll.

Abbildung 1 zeigt für Deutschland deutlich, dass staatliche Regulierungen immer wieder zu einer relativen Absenkung des Ausgabenanteils von Arzneimitteln geführt haben, wodurch Phasen des Anstiegs immer wieder unterbrochen worden sind.

HTA-basierte Regulierungsinstrumente in drei europäischen Ländern

Wenn man von reinen Kostendämpfungsmaßnahmen absieht, die nicht den Anspruch haben, das einzelne Produkt in seiner Leistungsfähigkeit zu berücksich-

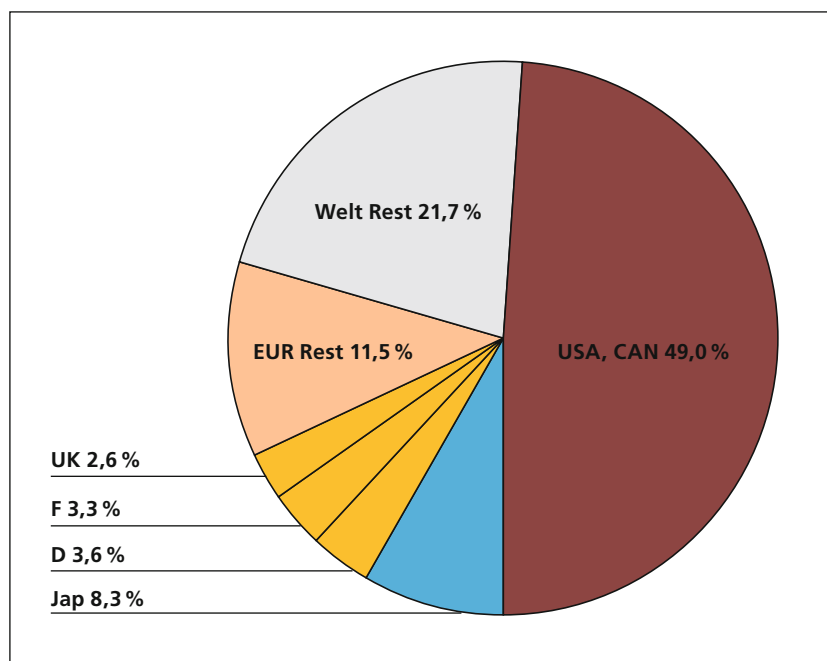


Abbildung 2: Anteile am weltweiten pharmazeutischen Markt nach Ländern und Regionen [5].

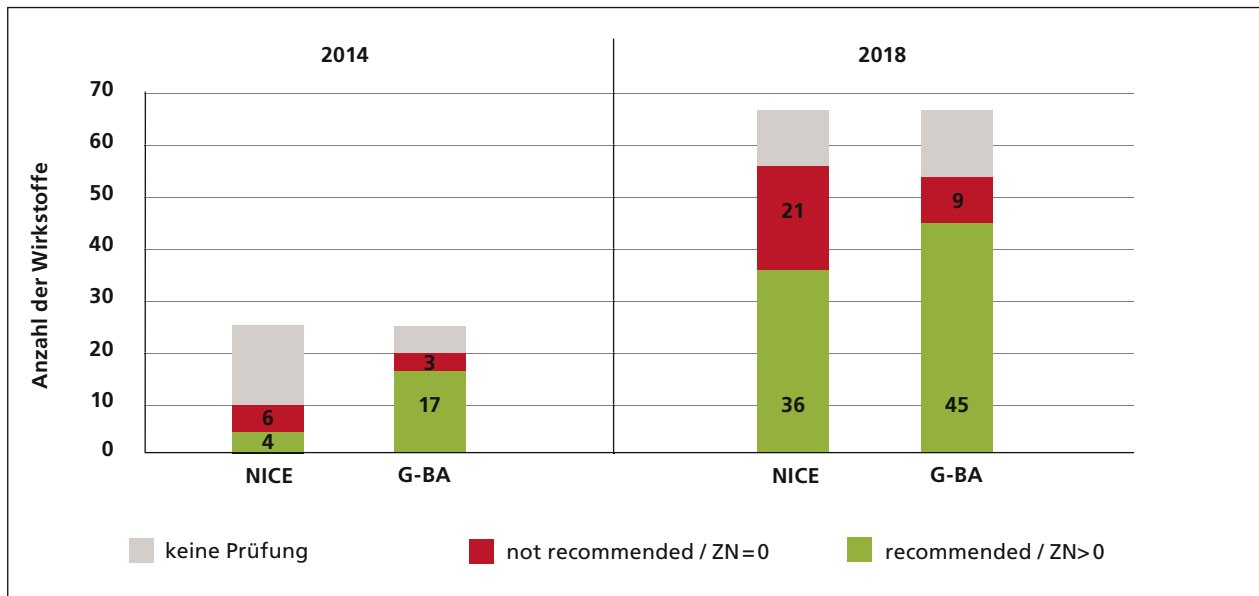


Abbildung 3: Bewertungen von 24 neuen onkologischen Wirkstoffen im Jahr 2014 und 66 neuen onkologischen Wirkstoffen im Jahr 2018 in England (durch das National Institute for Health and Care Excellence – NICE) und Deutschland (durch den Gemeinsamen Bundesausschuss – G-BA). Die englische Beurteilung „recommended“ wurde der deutschen Beurteilung „Zusatznutzen (ZN) ist vorhanden“ gleichgesetzt [6].

tigen, ist man in Europa mit den HTA-basierten Systemen in Deutschland, Frankreich und im Vereinigten Königreich (UK) konfrontiert. Auf diese entfällt zwar nur knapp ein Zehntel des Weltmarktes, sie haben aber die weltweit prominentesten HTA-basierten Marktregulierungen. Hierbei spielt sicherlich eine Rolle, dass die Einwohner dieser Länder einen weitgehend kostenfreien Zugang zu Arzneimitteln bzw. Gesundheitsleistungen haben (siehe Abbildung 2).

Die Regulierungssysteme der drei genannten Länder basieren auf drei verschiedenen Filtern, die sich jeweils durch transparente und sachlogische Begründungen auszeichnen:

Filter 1: Die Kostenerstattung kann komplett abgelehnt werden

Dieser Filter ist von zentraler Bedeutung in UK, wenn das Kriterium „Cost Effectiveness“ einen vorab gesetzten Schwellwert überschreitet, wobei der Preis des zu bewertenden Produktes wichtiger Bestandteil des Kriteriums ist. In Deutschland kann vonseiten des Regulierers eine Marktrücknahme allerdings provoziert werden, wenn in Preisverhandlungen keine Einigung auf einen für den Hersteller akzeptierten Preis

erzielt werden kann, auch nicht im Schiedsverfahren.

Filter 2: Preisverhandlung nach erfolgter Bewertung des Zusatznutzens

Dieses Instrument wird in Frankreich und Deutschland eingesetzt und führt in der Regel zu einem Preisnachlass gegenüber dem vom Hersteller initial gesetzten Preis.

Filter 3: Mengengrenzung

Dieser Filter wird in direkter Weise in Frankreich und indirekt in Deutschland eingesetzt, wobei in Deutschland eine Zunahme dieses Instrumentes in Verbindung mit einem mengenabhängigen Preis zu beobachten ist.

Neben diesen Filtern gibt es insgesamt vier Verfahrensschritte, die in den drei Ländern in der einen oder anderen Form durchlaufen werden:

Schritt 1: Das „Scoping“

Beim „Scoping“ wird entschieden, welches Produkt überhaupt einer eingehenden Evaluation unterzogen wird. In Deutschland gibt es hierzu praktisch keine Entscheidung, weil im Prinzip im Sinne fairer Wettbewerbsbedingungen alle Produkte einbezogen werden müssen. Es greifen inzwischen auch fast keine Ausnahmen mehr; so werden mittlerweile auch

Arzneimittel, die ausschließlich auf den stationären Versorgungsbereich beschränkt sind, einer frühen Nutzenbewertung unterzogen. In Frankreich existieren keine staatlichen Kriterien für ein Scoping; dort reichen Hersteller, die eine Technologie in die Erstattung bringen wollen, ein Dossier ein. In England erfolgt eine Auswahl, die sich an Kriterien wie potenzieller klinischer Nutzen, Bedeutung für die Versorgung oder zu erwartende Kosten orientiert.

Schritt 2: Das „Assessment“

Beim „Assessment“ wird eine Bewertung der zur Debatte stehenden Produkte anhand von mehr oder weniger explizierten Verfahrensgrundsätzen vorgenommen, wobei die Ausführlichkeit und Gründlichkeit variieren. Selbstverständlich ist das Verfahren in Deutschland besonders gründlich. Hier spielt auch die Wahl des Komparators, also des zum Vergleich herangezogenen Produktes, eine herausragende Rolle. Unterschiede gibt es aber auch in Bezug auf die Berücksichtigung einzelner Klassen von Datenquellen. So wird in Deutschland die Zulassung von Daten aus Beobachtungsstudien besonders restriktiv gehandhabt, wenn es um den Beleg von Nutzenaspekten geht.

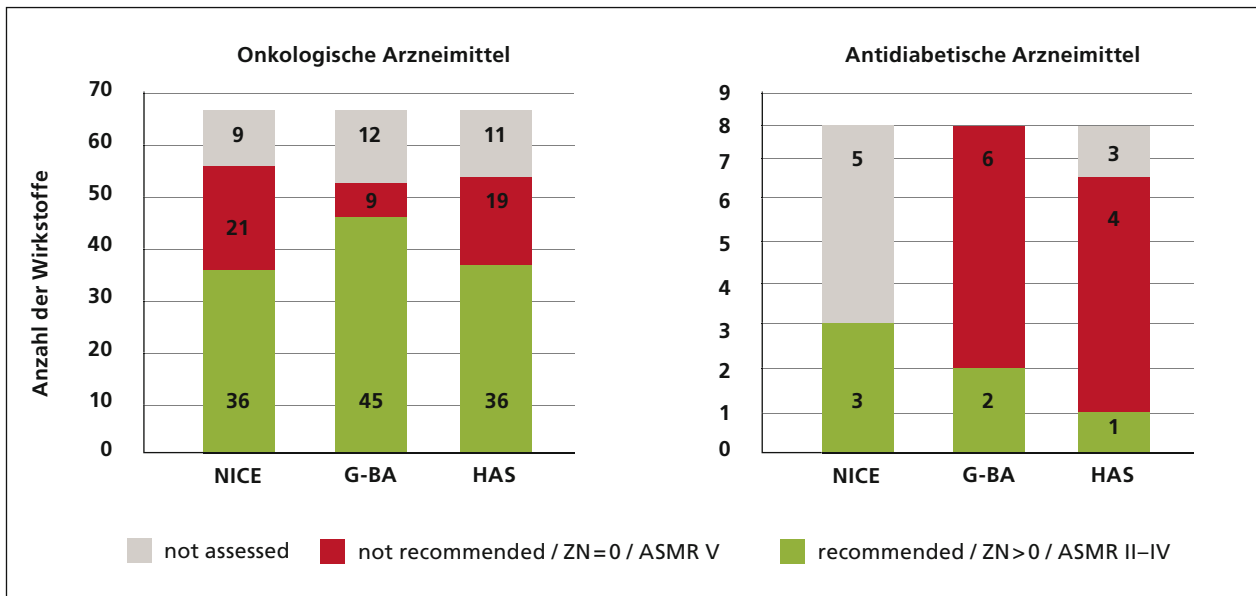


Abbildung 4: Bewertungen von 66 neuen onkologischen Wirkstoffen und acht antidiabetischen Medikamenten im Jahr 2018 in England (durch das National Institute for Health and Care Excellence – NICE) und Deutschland (durch den Gemeinsamen Bundesausschuss – G-BA) sowie in Frankreich (durch die Haute Autorité de Santé). Die englische Beurteilung „recommended“ wurde der deutschen Beurteilung „Zusatznutzen (ZN) ist vorhanden“ gleichgesetzt sowie der französischen ASMR II–IV (Amélioration du Service Médical Rendu – Grad des Zusatznutzens eines Arzneimittels im Vergleich zu anderen Therapieoptionen. I = wesentlicher therapeutischer Fortschritt, V = keine Verbesserung) [7].

Während das Vorgehen in Frankreich ähnlich ist wie in Deutschland, liegt in England ein deutlich anderer Ansatz zugrunde: Hier wird nicht nur eine klinische Bewertung vorgenommen, sondern auch eine ausführliche ökonomische Bewertung aller verbundenen Kosten, auch der indirekten. Alle Kosten werden dann mit einem einheitlichen Maß für den erzielbaren Zusatznutzen in Beziehung gesetzt, dem sogenannten „Quality-Adjusted Life Year“ (QALY). Dadurch wird eine Vergleichbarkeit zwischen allen verschiedenen Gesundheitsstörungen erzielt, sodass insbesondere auch häufige mit selteneren Erkrankungen verglichen werden. Als Folge werden seltener Erkrankungen systematisch benachteiligt, weil sich hier die Forschungs- und Entwicklungskosten auf eine kleinere Zahl von Patienten verteilen. In Deutschland und Frankreich kommt es zu solchen Vergleichen nicht, weil nur die klinischen Resultate innerhalb der betrachteten Indikation begutachtet werden.

Schritt 3: Das „Appraisal“

Das „Appraisal“ ist die Würdigung des Assessment vor dem Hin-

tergrund aller möglicher anderer Gesichtspunkte. Hierbei können auch Entscheidungen gefällt werden, die aufgrund strikt methodischer Überlegungen nicht getroffen werden könnten. Dieser Schritt, der die eigentliche Entscheidung darstellt, führt bisweilen zu „milderen“ Ergebnissen.

Schritt 4: Das „Reimbursement“

Das letzte „Reimbursement“ wird in Deutschland und Frankreich verhandelt auf der Basis des vorangegangenen „Appraisal“. Natürlich führen bessere Bewertungen auch tendenziell zu höheren Preisabschlüssen, wobei allerdings hier ein breiter Verhandlungsspielraum existiert. Wenn einem Produkt „kein Zusatznutzen“ attestiert wurde, muss dies in Deutschland im Übrigen nicht bedeuten, dass mit einem Preisabschlag zu rechnen ist, wenn das Vergleichsprodukt aufgrund eines Patentschutzes bereits einen hohen Preis erzielen konnte. In England gibt es zu den Preisverhandlungen kein direktes Pendant. Der Hersteller kann jedoch in einem weiteren Schritt seinen Preis senken, um damit eine günstigere „Incremental Cost

Effectiveness Ratio“ zu erzielen und damit doch zur Verordnung zugelassen zu werden.

Unterschiede bei Bewertungsergebnissen

Bei einem Vergleich zwischen Deutschland und England konnten in Bezug auf onkologische Arzneimittel bis zum Jahr 2014 insgesamt 24 onkologische Arzneimittel gefunden werden, die in wenigstens einem Land einer Bewertung unterzogen worden waren. Das Ergebnis war, dass in England insgesamt deutlich weniger Arzneimittel bewertet worden waren und dass nur vier von zehn Bewertungen die Beurteilung „recommended“ bekommen haben. In Deutschland hatten dagegen 17 von 20 Arzneimittel einen Zusatznutzen in der einen oder anderen Ausprägung erhalten und konnten damit mit günstigen Voraussetzungen in die Preisverhandlungen gehen (siehe Abbildung 3). Dieses Ergebnis erstaunte damals nicht, weil die überwiegend teuren oder sehr teuren Krebsmedikamente häufig eine so ungünstige „Cost Effectiveness Ratio“ haben, dass sie über dem Schwellenwert für Arzneimittel lie-

gen, die vom englischen National Health Service noch bezahlt werden. Eine Wiederholung dieser Analyse im Jahr 2018 ergab ein verändertes Bild: Danach war der Anteil der bewerteten Arzneimittel wie auch der Anteil der mit „recommended“ bewerteten Arzneimittel in England deutlich gestiegen (siehe ebenfalls Abbildung 3), während die günstigen Verhältnisse in Deutschland weitgehend unverändert waren.

Der zeitliche Vergleich zeigt an, dass sich die Bewertung von teuren onkologischen Arzneimitteln offensichtlich angeglichen hat. Die relativ ablehnende Haltung in England von 2014 ist damit einer größeren Zustimmung in 2018 gewichen, wie sie in Deutschland bereits gegeben war. Eine weitere vergleichende Untersuchung wurde angestellt, indem zunächst in Bezug auf das Jahr 2018 die Ergebnisse für die Bewertung onkologischer Arzneimittel auch von der französischen Behörde Haute Autorité de Santé (HAS) herangezogen worden sind (siehe Abbildung 4, linke Seite). Das Ergebnis zeigt, dass die Bewertungen in Frankreich in etwa so ausfallen wie in England und damit ebenfalls nur geringfügig schlechter als in Deutschland.

Acht antidiabetische Arzneimittel wurden bis 2018 in wenigstens einem Land bewertet: in Deutschland alle acht, in England und Frankreich dagegen nur drei bzw. fünf. Für England ergab sich auf dieser schmalen Basis eine Quote für positive Bewertung von 100 Prozent, während Deutschland und Frankreich bei 25 bzw. 20 Prozent lagen.

Im Ländervergleich zeigt sich, dass sich die Bewertung onkologischer Arzneimittel vom Ergebnis her angleicht (siehe Abbildung 3 und 4). Dies muss im Zusammenhang gesehen werden mit einer Adjustierung der englischen Position gegenüber einer strikten Bewertung nach dem „Cost Effectiveness Model“, das – wie erläutert – hochpreisige Arzneimittel automatisch benachteiligt und damit kleine Patientengruppen (die z. B. gerade auch bei Krebserkrankungen zugrunde liegen). Ein Ausdruck der Umorientierung in England ist auch der 2011 geschaffene „Cancer Drug

Fund“, der den Zugang zu abgelehnten Arzneimitteln ermöglichen soll.

Der Ruf Deutschlands, antidiabetische Arzneimittel eher ablehnend zu beurteilen, zeigt sich auch im Dreiländervergleich. Allerdings ist auch in Frankreich eine strenge Bewertung festzustellen, und die positive Bewertung in England ist eher auf den Umstand zurückzuführen, dass nur ein kleinerer Teil der neuen Arzneimittel überhaupt bewertet worden ist.

An diesen beiden Indikationsgruppen kann vom Resultat her angemerkt werden, dass – zumindest für den wichtigen Teilmarkt der onkologischen Arzneimittel – für die drei größten Märkte in Europa eine Konvergenz der Bewertung festzustellen ist. Dies gilt trotz aller Unterschiede, die im Einzelnen existieren, insbesondere im Hinblick auf die Methodik (vgl. z. B. [2]).

Europäische Harmonisierung in Arbeit

Eine Angleichung auf diesem Gebiet wurde nunmehr Anfang Oktober 2018 vom Europäischen Parlament befürwortet. Ein methodischer Rahmen hierfür soll für die Mitgliedstaaten verbindlich werden, sodass als Ziel eine für Europa vereinheitlichte Nutzenbewertung entstehen soll. Der methodische Rahmen wird vermutlich in starkem Ausmaß den methodischen Entwicklungen des Europäischen Netzwerks für Health Technology Assessment (European network for Health Technology Assessment – EUnetHTA) folgen [3].

Die nationalen Kompetenzen auf dem Gebiet der Preisverhandlungen sollen allerdings davon nicht berührt sein, obwohl der Bewertungsprozess hierfür entscheidende Weichen stellt. Inwiefern und wie weit sich einzelne Mitgliedstaaten wie Frankreich oder Deutschland diesem Vorhaben anschließen werden, ist daher noch offen.

Für die betroffene Pharmazeutische Industrie sind einerseits Vorteile zu erwarten, weil sie ihre Aktivitäten auf dem Gebiet der Bewertung des zusätzlichen Nutzens

vereinheitlichen kann. Andererseits besteht die Gefahr, dass sich aus einheitlichen Bewertungen auch bei den Preisverhandlungen eine zunehmende Vereinheitlichung ergibt. Dies kann negative Folgen haben, wenn es zu ablehnenden Bewertungen kommt, die dann für alle Länder gelten. Insbesondere für Anbieter von Arzneimitteln gegen seltene Krankheiten kann dies bedeuten, dass in Ländern wie Deutschland der Marktzugang deutlich erschwert sein könnte. |

Quellen

- [1] Altes Testament, Buch Hiob, Kapitel 1, Satz 21.
- [2] Akehurst RL et al.: Variation in Health Technology Assessment and Reimbursement Processes in Europe. In: Value in Health, 2017, Volume 20, Issue 1, 67–76.
- [3] European Network for Health Technology Assessment (eunetha – www.eunetha.eu).
- [4] Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD – <https://stats.oecd.org>).
- [5] European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations: The Pharmaceutical Industry in Figures – Key Data 2017. URL: ([efpia](https://www.efpia.eu/media/219735/efpia-pharmafigures2017_statisticbroch_v04-final.pdf))https://www.efpia.eu/media/219735/efpia-pharmafigures2017_statisticbroch_v04-final.pdf (letzter Aufruf: 25.01.2019).
- [6] Eigene Analysen der Daten der Internetseiten des National Institute for Health and Care Excellence (NICE – www.nice.org.uk) und des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA – www.g-ba.de).
- [7] Eigene Analysen der Daten der Internetseiten des NICE (www.nice.org.uk), des G-BA (www.g-ba.de) und der Haute Autorité de Santé (HAS – www.has-sante.fr).

AUTOR



Professor Dr. Bertram Häussler ist seit 2006 Vorsitzender der Geschäftsführung der IGES Institut GmbH, Berlin. Er lehrt als Honorarprofessor das Fach Ökonomik der pharmazeutischen Industrie an der Technischen Universität Berlin und ist Mediziner und Soziologe.

Kontakt:
Bertram.haeussler@iges.com