



© Andreas F. - Fotolia.com

Das Pharmazeutische Forum und die relative Wirksamkeit von Arzneimitteln

Der folgende Artikel beleuchtet die Ergebnisse der Arbeitsgruppe zur relativen Wirksamkeit (*relative effectiveness*, RE) von Arzneimitteln. Dieses Konzept wurde im Rahmen einer Arbeitsgruppe (WG) des Pharmazeutischen Forums diskutiert. Letzteres war eine Initiative der EU-Kommission, basierend auf Vorgängerinitiativen, und hatte neben dem Thema RE die Themen Patienteninformation (*Patient Information*, PI) und Erstattung (*Pricing and Reimbursement*, PR) zum Inhalt.

Die Europäische Union hat als eine ökonomische Union begonnen und traditionell die Arzneimittelindustrie als einen wichtigen ökonomischen Sektor identifiziert. Dies ist u. a. anhand des starken Interesses der Europäischen Kommission an der Preisbildung und Erstattung von Arzneimitteln ersichtlich, obwohl die Finanzierung der Kranken-

behandlung ja eigentlich dem Grundsatz der Subsidiarität unterliegt.

Die Europäische Kommission hat mehrere Initiativen mit dem Ziel eines einheitlicheren Marktes für Arzneimittel verfolgt. Die sogenannte „G-10“-Initiative¹ umfasste Beiträge und Input von verschiedenen Interessengruppen.¹

Hinsichtlich der relativen Wirksamkeit hat die G-10 sich in ihrer Empfehlung Nr. 7 geäußert:²

Empfehlung Nr. 7:

Die Kommission sollte einen Reflexionsprozess darüber organisieren, wie Mitgliedstaaten ihren Informationsaustausch und Datenanfragen verbessern können, um eine bessere Sicherheit und Zuverlässigkeit für alle Interessengruppen zu gewährleisten, auch wenn am Ende die getroffene Entscheidung unterschiedlich ausfällt.



Dr. Anna Bucsics

ist Leiterin der Abteilung „Vertragspartner Medikamente“ im Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger.

¹ European Commission High Level Group on innovation and provision of medicines recommendations for action (2002); http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/phabiocom/docs/g10-medicines_en.pdf

² Ebd., S. 7.

Das Ziel ist dabei, die Entwicklung von *health technology assessments* (HTA) zu fördern, inklusive der klinischen und Kosteneffektivität, sowohl in den Mitgliedstaaten als auch in der EU; den Stellenwert von HTA zu verbessern, nationale Erfahrungen und Daten untereinander bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Tatsache auszutauschen, dass das jeweilige Ergebnis am Ende immer noch in der Verantwortung der einzelnen Staaten liegt.

Das Pharmazeutische Forum³ wurde schließlich bei der EU-Kommission aus der Taufe gehoben, um sich mit drei der elf Themen, die durch die G-10 identifiziert wurden, auseinanderzusetzen. Diese drei Themen (RE, PI, PR) wurden jeweils Arbeitsgruppen anvertraut, in denen neben den Mitgliedstaaten auch relevante Interessenvertretungen repräsentiert waren. Nachstehend sind die Interessengruppen aufgelistet. Darüber hinaus nahmen auch Vertreter des Europäischen Parlaments und der europäischen Zulassungsbehörde EMA⁴ teil.

- European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
- European Generic Medicines Association
- European Self-Medication Industry
- European Association for Bioindustries (EuropaBio)
- European Association of Full-Line Wholesalers
- European Patients Forum
- Standing Committee of European Doctors
- Pharmaceutical Group of the European Union (community pharmacists)
- Association Internationale de la Mutualité
- European Social Insurance Platform

Es war mit Sicherheit keine leichte Aufgabe, diese unterschiedlichen Interessengruppen dazu zu bringen, sich auf etwas so schwer Fassbares wie RE mit deren tiefgreifenden ökonomischen Folgen zu einigen. Die Empfehlungen der Arbeitsgruppe können daher lediglich als der kleinste gemeinsame europäische Nenner für dieses Thema gesehen werden. Wie unverbindlich das Resultat auch sein mag, es ist nicht ohne Wert: Es zeigt die Möglichkeiten und Umsetzbarkeiten der europäischen Kooperation zum Thema RE. Dass in einer solchen Kooperation Vorteile stecken, ist offensichtlich; die Probleme sind dagegen vielleicht weniger ersichtlich. Der Auftrag der Arbeitsgruppe zum Thema *Relative Effectiveness* (RE) lautete wie folgt:⁵



© Alexander Rath - Fotolia.com

„To help Member States apply relative effectiveness systems in order to allow containment of pharmaceutical costs as well as a fair reward for innovation. Relative effectiveness systems are relatively new for many Member States and rather complex. Nevertheless, the outcome of relative effectiveness is promising as they will help allow identify the most valuable medicines, both in terms of clinical efficiency as of cost-effectiveness, and will help set a fair price for these medicines. The Working Group will bring experiences of different Member States and of industry together in order to further develop this promising field.“

Es geht darum, Mitgliedstaaten bei der Anwendung von Systemen hinsichtlich RE zu unterstützen, mit dem Ziel, Arzneimittelkosten zu begrenzen und Innovation zu belohnen. Systeme der RE sind verhältnismäßig neu für viele Mitgliedstaaten und ziemlich komplex. Dennoch ist dieser Ansatz vielversprechend, weil er die wertvollsten Arzneimittel zu identifizieren helfen kann, sowohl was die klinische Effizienz betrifft als auch hinsichtlich Kosteneffektivität und der fairen Preisbildung für diese Arzneimittel. Die Arbeitsgruppe wird die Erfahrungen der einzelnen Mitgliedstaaten und der Industrie zusammenführen, um dieses vielversprechende Gebiet weiter zu entwickeln.

Das Projekt wurde mit Diskussionen rund um die Definition von RE begonnen. Die folgenden häufig

Der tatsächliche Nutzen eines Medikamentes für Patienten ergibt sich aus der Zusammenschau von erwünschten und unerwünschten Wirkungen unter Alltagsbedingungen.



Yvonne Schröder, MScPh ist wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Finanzwirtschaft an der Universität Wien.

³ Vgl. dazu die Informationen auf: <http://ec.europa.eu/pharmaforum>, wo neben den Informationen zum Pharmazeutischen Forum auch die Dokumente zur Vorgängerinitiative „G-10“ verlinkt sind.

⁴ European Medicines Agency.

⁵ http://ec.europa.eu/pharmaforum/effectiveness_en.htm

Einleitend wird festgehalten, dass das Ziel von *relative effectiveness assessment* ist, Maßnahmen zur Krankenbehandlung zu vergleichen, um diese gemäß ihrem praktischen therapeutischen Wert einordnen zu können.

benutzten Definitionen, basierend auf den Vorschlägen von Brian Haynes,⁶ wurden angenommen:

- *Efficacy* is the extent to which an intervention does more good than harm under ideal circumstances.
- *Relative efficacy* can be defined as the extent to which an intervention does more good than harm, under ideal circumstances, compared to one or more alternative interventions.
- *Effectiveness* is the extent to which an intervention does more good than harm when provided under the usual circumstances of health care practice.
- *Relative effectiveness* can be defined as the extent to which an intervention does more good than harm compared to one or more intervention alternatives for achieving the desired results when provided under the usual circumstances of health care practice.

Diese Definitionen weichen ein wenig von der Definition der *comparative effectiveness* (vergleichbare Effektivität) in der Verwendung von „*comparative effectiveness research*“ (CER) aus den USA⁷ ab, da sich das Pharmazeutische Forum speziell nur auf Arzneimittel fokussierte.

Grundsätze der „Good Practice“

Das erste Ergebnis der Arbeitsgruppe für RE war die Erarbeitung von Grundsätzen für optimale Vorgehensweisen, die das *relative effectiveness assessment* (d. h. die Bewertung der relativen Wirksamkeit) leiten sollten. Dieser Leitfaden wurde um eine Checkliste ergänzt, welche speziell für die Beurteilung von RE entwickelt wurde.⁸

Einleitend wird festgehalten, dass das Ziel von *relative effectiveness assessment* ist, Maßnahmen zur Krankenbehandlung zu vergleichen, um diese gemäß ihrem praktischen therapeutischen Wert einordnen zu können. Der Unterschied zwischen den Grundsätzen und Prioritäten der verschiedenen nationalen Gesundheitssysteme könnte Abweichungen im Hinblick darauf bedingen, wie Gesundheitsinterventionen im jeweiligen Land re-

lativ zu anderen bewertet werden. Im EU-Kontext bedeutet dies, dass die Bewertung der RE höchstwahrscheinlich auf der nationalen (lokalen) Ebene aussagekräftiger ist. Allerdings hat die Anregung zum Austausch von Informationen, Methoden und Erfahrungen zwischen den relevanten nationalen Behörden einen beträchtlichen Wert.

Der erste Schritt in der Beurteilung von RE ist die Beurteilung der *relative efficacy* (Wirksamkeit im Vergleich zu Alternativen). Arbeitsdefinitionen dieser Begriffe wurden während der Beratungen der Arbeitsgruppe entwickelt. Auch wenn die Regeln und Prozesse innerhalb eines gegebenen Gesundheitssystems im Rahmen der Diskussion zwischen betroffenen lokalen Interessengruppen entwickelt werden sollten, können manche klassische Prinzipien der öffentlichen Verwaltung für alle relevant sein. Die Arbeitsgruppe schlug die folgenden Leitlinien für das Pharmazeutische Forum vor:

1. Einzelne Mitgliedstaaten können die Bewertung der RE für unterschiedliche Zwecke anwenden. Entscheidungen über die detaillierte Ausführung der Bewertung der RE, inklusive der Methoden und der Einbeziehung relevanter Interessengruppen, werden im Idealfall auf der nationalen Ebene getroffen.
2. Der Bewertungsprozess der RE, die Auswahl der Produkte, gebräuchliche und häufig benutzte Arbeitsmethoden sowie die Qualitätssicherung sollten für alle beteiligten Parteien nachvollziehbar und evidenzbasiert sein.
3. Relevante Interessengruppen sollten die Möglichkeit haben, zur Entwicklung der Verfahren und der Methoden beitragen zu können. Sowohl der Zweck und das Ziel der Bewertung der RE als auch die für diese verantwortliche Organisation(en) sollten genau und eindeutig definiert sein.
4. Der Bewertungsprozess der RE sollte weiterhin getrennt vom Zulassungsverfahren vorgenommen werden, was allerdings nicht bedeutet, dass diese Prozesse bei verschiedenen Organisationen durchgeführt werden müssen.
5. Der Bewertungsprozess der RE sollte in einem



Dr. Markus Toberer ist Vorstandsassistent und Mitarbeiter in der Abteilung „Vertragspartner Medikamente“ im Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger.

6 Haynes, B. (1999) Can it work? Does it work? Is it worth it? The testing of healthcare interventions is evolving. *BMJ* 319 (7211): S. 652 f.

7 Services, U.D.o.h.a.H. Federal Coordinating Council for Comparative Effectiveness Research. Report to the President and the Congress (2009); www.hhs.gov/recovery/programs/cer/cerannualrpt.pdf

8 Der folgende Absatz mit seinen elf Punkten entspricht diesen „Core principles on relative effectiveness“ und ist in englischer Sprache abrufbar unter: http://ec.europa.eu/pharmaforum/docs/rea_principles_en.pdf; die Checklist können Sie so auch einsehen.



© diego cervo - Fotolia.com

- zeitlichen Rahmen geschehen, der Verzögerungen minimiert oder sogar vermeidet und konform mit der Transparenz-Richtlinie sein.
6. Die Bewertung der RE sollte es ermöglichen, in einer transparenten Art und Weise Unsicherheiten in der Evidenzbasis zu identifizieren und ebenso die methodischen Herausforderungen bei der Umsetzung der Evidenz in der Bewertung der RE anzunehmen.
 7. Die Quelle, die den entsprechenden Input für die Bewertung der RE bildet, sollte konkret unter den identifizierten Schlüsselakteuren bzw. Hauptinteressengruppen diskutiert werden, von denen jede/r einen Nachweis oder Argumente für die Beurteilung einreichen oder vorlegen kann.
 8. Der Bewertung der RE sollte im Vergleich mit der geeignetsten Alternative erfolgen. Wo es möglich ist, sollten solche Vergleiche auf Basis der Ergebnisse von kontrollierten klinischen Studien mit einer wirksamen Intervention aufbauen.
 9. Bei Abschluss sollten die Ergebnisse klar und in einer zeitgemäßen Weise allen Interessengruppen kommuniziert werden, wobei die Veröffentlichung auf einer öffentlich zugänglichen Webseite dringend empfohlen wird.
 10. Der Bewertungsprozess der RE sollte nachfolgende Veränderungen und Updates auf Basis einer sich entwickelnden Informationsgrundlage ermöglichen.

11. Das Ziel des Bewertungsprozesses der relativen Wirksamkeit sollte auch darin bestehen, diejenigen Gebiete zu identifizieren, in denen die Informationsgrundlage für die Intervention zukünftig weiter entwickelt werden sollte.

Probleme beim Datenaustausch für die Bewertung der relativen Wirksamkeit

Die Arbeitsgruppe, die mit RE beauftragt wurde, unternahm auch eine Untersuchung zur Datenverfügbarkeit für die Bewertungen der RE.⁹ Diese Untersuchung zeigte unter anderem die Komplexität, die das Themenfeld RE mit sich bringt, auf. Es existiert zum Beispiel keine klare, eindeutige Grenzlinie zwischen den Konzepten von *efficacy* und *effectiveness* – die Tatsache, dass innerhalb der EU nicht alle Sprachen zwischen den Konzepten von *efficacy*, *effectiveness* und *efficiency* unterscheiden, ist ein Beispiel dafür! Während es ziemlich unumstritten ist, klinische Studien, welche Parameter wie zum Beispiel Blutdruck, Blutzucker oder LDL¹⁰ messen, zur Kategorie *efficacy trials* zuzuweisen, war es weit weniger klar, ob man klinische Studien mit Endpunkten wie Morbidität oder Krankenhausaufenthalte der Kategorie von *effectiveness trials* zuordnet. Ein großes aktuelles Problem stellt das inverse Verhältnis zwischen der Robustheit der Datenbasis in Bezug auf interne Validität und der in Bezug auf externe

Für die Entscheidung über die Kostenübernahme eines neuen Arzneimittels muss dessen tatsächlicher Nutzen im Vergleich zu den bereits verfügbaren Therapie-Alternativen beurteilt werden.

⁹ Data availability to conduct on relative effectiveness assessments (2008); http://ec.europa.eu/pharmaforum/docs/rea_data_en.pdf

¹⁰ Low Density Lipoprotein.



© Schliemer - Fotolia.com

Auf Basis der Bewertung des zusätzlichen Nutzens erfolgt eine gesundheitsökonomische Bewertung.

Validität dar. Dabei sind randomisierte, kontrollierte Studien in Bezug auf interne Validität am höchsten einzustufen. Allerdings lassen – durch die strengen Methoden, um die Qualitätskontrolle zu gewährleisten, wie zum Beispiel die Ein- und Ausschlusskriterien oder die Überwachung – diese Studien im Hinblick auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die tägliche Praxis (externe Validität) zu wünschen übrig. Auf der anderen Seite sind sogenannte pragmatische Studien, welche die alltägliche Gesundheitsfürsorge wiedergeben, viel anfälliger in Bezug auf systematische Verzerrungen, welche dann wiederum die interne Validität gefährden.¹¹

Dies sind zwar keine neuen Fakten, aber es ist ermutigend zu sehen, dass diese Probleme als solche in hochrangigen Entscheidungsprozessen thematisiert werden.

Trotz der Definitionen, die bei der Arbeitsgruppe zum Thema RE angenommen wurden, beinhaltet bei manchen Mitgliedstaaten die Bewertung der RE auch die Bewertung von Kosteneffektivität, welche bei Haynes als *efficiency* beschrieben wird. Dies ist kein rein semantisches Problem, weil hierbei unterschiedliche Prozesse erforderlich sind, welche unterschiedliche Qualifikationen und Kompetenzen für spezifische Teilabschnitte des Beurteilungsprozesses voraussetzen. Es kann zum Beispiel sehr wohl einen Unterschied machen, ob *effectiveness* durch einen klinischen Pharmakologen auf Basis von klinischen Daten bewertet wird oder dies auf Basis von Kosteneffektivitätsdaten geschieht. Im letzteren Szenario ist es nicht ungewöhnlich, pharmakoökonomische

Modelle heranzuziehen. Es ist zwar verführerisch, aber gefährlich, solche Modelle zu akzeptieren, ohne die zu Grunde liegenden klinischen Annahmen zu hinterfragen. Eine Trennung der Effektivität (*effectiveness*) von Kosteneffektivität ist daher empfehlenswert, um eine solche Falle zu vermeiden. Außerdem ist es von Vorteil, wenn verschiedene Personen aus den unterschiedlichsten Disziplinen an der Überprüfung der Modelle beteiligt sind.

Zur Netzwerkarbeit

Es ist leicht ersichtlich, dass Networking und Informationsaustausch Vorteile für alle Interessengruppen bringen. Pharmakonzerne, die neue Arzneimittel entwickeln, haben einen begrenzten Datensatz, welcher für die Arzneimittelzulassung eingereicht wird. In vielen Fällen wird nur ein Teil des klinischen Datensatzes der Arzneimittelzulassung zur Erstattung eingereicht. Die Tatsache, dass im Moment viele kostenerstattende Institutionen ähnliche oder sogar die gleichen Teile des Datensatzes der Arzneimittelzulassungsdaten für Erstattungsentscheidungen bearbeiten, ist ein eindeutiger und offensichtlicher Grund, warum die Ergebnisse der ersten Bewertung von Interesse sind, da andere Institutionen nachfolgend mit den gleichen Daten konfrontiert werden könnten. Dabei gibt es Hürden verfahrensrechtlicher, gesetzlicher und politischer Natur. Für viele neue Arzneimittel mag es zwar theoretisch machbar sein, eine Bewertung der RE durchzuführen, die von den jeweiligen Ländern akzeptiert wird. In Situationen bzw. Ländern, in denen es keinen Konsens darüber gibt, womit die neue Gesundheitsintervention verglichen werden soll, stößt diese Vorgangsweise an die politischen, ökonomischen und soziologischen Grenzen.

Natürlich variieren in der EU, auf Grund der Kultur, der Demographie, Infrastruktur und natürlich der Ökonomie, die lokalen Werte von einem Land zum nächsten. Es gibt häufig Bedenken, dass eine einheitliche Bewertungsmethodologie Nachteile beim Entscheidungsprozess in der Hinsicht bringen wird, dass die lokalen Werte nicht ausreichend berücksichtigt werden können. Ein Beispiel hierfür ist ein System, in dem ökonomisch weniger entwickelte Länder Preise für Arzneimittel zahlen müssen, die sie nicht finanzieren können, auch wenn eine positive Bewertung der „reicheren“, besser entwickelten Länder vorliegt. Dennoch ist der Ansatz, das Rad nicht 27-mal neu zu erfinden, verfolgenswert.

¹¹ Eichler, H. G., Bloechl-Daum, B. et al. (2010): Relative efficacy of drugs: an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers. *Nat Rev Drug Discov* 9: S. 277–291.