

Working Papers in Health Policy and Management

Volume 6

Annette Zentner, Marcial Velasco Garrido, Reinhard Busse

Aktuelle internationale Initiativen der evidenzbasierten Bewertung von Arzneimitteln

Implikationen für Zulassung und
Health Technology Assessment
in Deutschland und Europa

Januar 2011

Department of Health Care Management

Annette Zentner¹, Marcial Velasco Garrido¹, Reinhard Busse²

**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

Januar 2011

¹ Dr. Annette Zentner und Marcial Velasco Garrido sind wissenschaftliche Mitarbeiter am Fachgebiet Management im Gesundheitswesen der Technischen Universität Berlin.

² Prof. Dr. Reinhard Busse ist Leiter des Fachgebiets Management im Gesundheitswesen der Technischen Universität Berlin.

Dieser Bericht wurde im Auftrag des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. erstellt.

EDITOR-IN-CHIEF / HERAUSGEBER DER SCHRIFTENREIHE

Prof. Dr. med. Reinhard Busse

EDITOR / REDAKTEUR

Matthew Gaskins

PUBLISHER AND DISTRIBUTOR / VERLAG UND VERTRIEB

Universitätsverlag der Technischen Universität Berlin

Universitätsbibliothek

Fasanenstr. 88 (im VOLKSWAGEN-Haus), D-10623 Berlin

Tel.: +49 30 314 76131; Fax.: +49 30 314 76133

e-mail: publikationen@ub.tu-berlin.de

<http://www.univerlag.tu-berlin.de/>

ISBN 978-3-7983-2298-1 (Druckausgabe)

ISBN 978-3-7983-2297-4 (Onlineversion)

ISSN 1867-6287

© FG Management im Gesundheitswesen, Technische Universität Berlin Januar 2011

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Zusammenfassung

International sind in den letzten Jahren mehrere Initiativen entstanden, die sich mit der Weiterentwicklung der evidenzbasierten Bewertung von Arzneimitteln nach der Marktzulassung befassen, um Entscheidungssituationen in der gesundheitspolitischen oder klinischen Praxis zu unterstützen. Der Bericht analysiert Ziele, Arbeitsweise und Ergebnisse des von der Europäischen Kommission initiierten Arzneimittelforums mit seiner Arbeitsgruppe zu Relative Effectiveness, des europäischen Netzwerks für Health Technology Assessment EUnetHTA und des nationalen Programms für Comparative Effectiveness Research in den USA. Gemeinsamkeiten und Unterschiede der drei Initiativen und mögliche Implikationen für die Zulassung und HTA von Arzneimitteln in Deutschland und Europa werden abgeleitet. Abschließend werden Themen und Fragestellungen für weitere vertiefende Forschung identifiziert.

Schlüsselwörter

Arzneimittel, Nutzenbewertung, Health Technology Assessment, evidenzbasierte Medizin, international

Abstract

Over the past years several initiatives have developed internationally that address the further development of evidence-based assessments of pharmaceuticals after licensing in order to support decision making in policy and clinical practice. The report analyzes objectives, procedures, and results of the Pharmaceutical Forum initiated by the European Commission and its Working Group on Relative Effectiveness, of the European network for Health Technology Assessment EUnetHTA, and of the national US-program for Comparative Effectiveness Research. Similarities and differences of the three initiatives are highlighted. Finally, issues and questions for further research areas are identified.

Key words

pharmaceuticals, relative effectiveness, comparative effectiveness research, health technology assessment, evidence-based medicine, international

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Phasen von EUnetHTA	7
Abbildung 2 EUnetHTA Organigramm.....	8
Abbildung 3 HTA Core Model Struktur	14
Abbildung 4 Efficacy/ Effectiveness – Spektrum	22
Abbildung 5 Strategischer Rahmen für Investition in Comparative Effectiveness Research	33
Abbildung 6 Empfohlene Prioritäten für Comparative Effectiveness Research.....	35
Abbildung 7 Modell zur Abgrenzung von HTA und Marktzulassung.....	46

Verzeichnis der Boxen

Box 1 Auszug aus dem Arbeitsprogramm zur Gesundheit 2008-2013 der EU-Kommission.....	6
Box 2 Arbeitsdefinitionen der Arbeitsgruppe zu Relative Effectiveness.....	19
Box 4 Ziele des Federal Coordinating Council for Comparative Effectiveness Research	30

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Von der EU geförderte HTA-Projekte	5
Tabelle 2 Funktionen von EUnetHTA (2009)	10
Tabelle 3 EUnetHTA Joint Action Aufgaben	11
Tabelle 4 Zusammensetzung des Steuerungskomitees des Arzneimittelforums	18
Tabelle 5 Netzwerke und Kollaborationen zu Relative Effectiveness Assessment	25
Tabelle 6 Priorisierungskriterien des Federal Coordinating Council	32
Tabelle 7 Säulen des Effective Health Care Programms der AHQR.....	37
Tabelle 9 AHQR-Kriterien für die Priorisierung von CER-Projekten	39
Tabelle 10 Gebiete der Forschungsförderung zu CER durch die NIH	41
Tabelle 11 Themengebiete (Broad Challenge Areas) für Forschungsförderung der NIH.....	42

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Verzeichnis der Boxen	IV
Tabellenverzeichnis	IV
Einleitung.....	1
Hintergrund	1
Methodik der Berichtserstellung.....	2
I. EUnetHTA – European Network for Health Technology Assessment	3
Ziel von EUnetHTA	3
Hintergrund von EUnetHTA	4
Struktur und Arbeitsweise	7
Ergebnisse von EUnetHTA	12
II. Relative Effectiveness Assessment und das Arzneimittelforum der Europäischen Kommission.....	16
Ziel des Arzneimittelforums.....	16
Hintergrund des Arzneimittelforums.....	17
Struktur und Arbeitsweise des Arzneimittelforums	17
Zielstellung der Arbeitsgruppe zu Relative Effectiveness.....	18
Ergebnisse der Arbeitsgruppe zu Relative Effectiveness.....	19
A Kernprinzipien von Relative Effectiveness Assessments	19
B Nutzbarkeit von Daten zur Durchführung von Relative Effectiveness Assessments	21
C Netzwerkentwicklung und Kollaboration für Relative Effectiveness Assessments	25
Schlussfolgerungen und Empfehlungen des Arzneimittelforums	26
III. Das nationale US-Programm für Comparative Effectiveness Research	28
Ziel des nationalen Programms für Comparative Effectiveness Research	28
Hintergrund zu Comparative Effectiveness Research in den USA.....	29
Struktur des nationalen Programms für Comparative Effectiveness Research.....	29
Federal Coordinating Council for Comparative Effectiveness	30
A Definition von Comparative Effectiveness Research	30
B Priorisierungskriterien des Federal Coordinating Council	31
C Strategischer Rahmen für Aktivitäten und Investition.....	32
D Empfehlungen an das Gesundheitsministerium zu prioritär zu fördernden Themen.....	34
Empfehlungen des Institutes of Medicine.....	34
Agency for Healthcare Research and Quality (AHQR)	36
Aktivitäten und Produkte der AHQR zu Comparative Effectiveness Research	36

AHQR-Kriterien zur Priorisierung von Projekten zu Comparative Effectiveness Research.....	38
National Institutes of Health (NIH)	40
Aktivitäten und Produkte der NIH zu Comparative Effectiveness Research.....	40
Office of the Secretary of Health and Human Services (OS)	42
Diskussion.....	43
Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Initiativen	43
Implikationen für Europa und Deutschland.....	47
Anhang und Literatur	54
Anhang A: Informationssuche	54
Anhang B. EUnetHTA Gründungsagenturen.....	55
Anhang C: Empfehlungen des Arzneimittelforums zu Relative Effectiveness.....	56
Anhang D: Empfehlungen des Federal Coordinating Council.....	57
Literatur	58

Einleitung

International steigt die Anzahl der Länder kontinuierlich an, die Arzneimittel einer systematischen, vergleichenden Bewertung unterziehen. Das Ziel dieser Evaluationen nach der Marktzulassung ist es, wissenschaftlich fundierte Erkenntnisse zum „Mehrwert“ eines Arzneimittels im Vergleich zu möglichen Therapiealternativen zu erhalten. Denn dazu liefern die Marktzulassungsbehörden in der Regel keine Informationen¹. Die Ergebnisse dieser evidenzbasierten Bewertungen dienen dazu, Entscheidungssituationen in der gesundheitspolitischen oder klinischen Praxis zu unterstützen.

In den letzten Jahren sind international mehrere Initiativen entstanden, die sich mit der Weiterentwicklung der evidenzbasierten Bewertung von Arzneimitteln befassen. Dazu zählen das 2005 von der Europäischen Kommission initiierte Arzneimittelforum mit seiner Arbeitsgruppe zu Relative Effectiveness Assessment (REA), das 2006 gegründete europäische Netzwerk für Health Technology Assessment (EUnetHTA) und das 2009 etablierte nationale Programm für Comparative Effectiveness Research (CER) in den USA.

Ziel dieses Berichts ist es, die Inhalte der aktuellen Initiativen zu analysieren und potentielle Implikationen für die Weiterentwicklung von Health Technology Assessment (HTA) in Europa und insbesondere in Deutschland zu identifizieren. Der Bericht hat einen explorativen Charakter, d.h. er dient der Generierung von weiteren Fragestellungen bzw. Hypothesen, die ggf. in weiteren Projekten vertieft werden können.

Hintergrund

Das Konzept Health Technology Assessment wurde 1972 in den USA eingeführt, wo das nationale HTA-Programm jedoch mit der Schließung des Office of Technology Assessment in den 1990er Jahren wieder in den Hintergrund geraten ist². Seit Schweden 1987 die erste europäische nationale HTA-Agentur (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, SBU) gründete³, etablieren immer mehr Länder, insbesondere im europäischen Raum HTA-Programme. Deutschland installierte im Jahr 2000 am Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) die nationale HTA-Agentur DAHTA@DIMDI. In jüngster Zeit lässt sich der Trend der kontinuierlichen Zunahme der Anzahl von HTA-Institutionen auch in Ostasien und Lateinamerika beobachten⁴.

Besonders relevant aus der Perspektive der pharmazeutischen Industrie ist die zunehmende Formalisierung des Zugangs von pharmazeutischen Produkten zum Gesundheitssystem, insbesondere zum mit öffentlichen Mitteln finanzierten Versorgungssystem. Die Entscheidung über die Verfügbarkeit eines Medikamentes als Teil des Leistungskatalogs eines Landes (also über die öffentliche Finanzierung) ist in immer mehr Ländern von einer positiven Evaluation nach der Marktzulassung abhängig. Diese regulatorischen Systeme erfordern ein Assessment von Nutzen bzw.

Kosten-Nutzen und anderen Aspekten von pharmazeutischen Produkten und können so gesehen als ein spezieller Fall von HTA verstanden werden^a.

Diese Entwicklungen finden auch in Deutschland statt. Im Jahr 2004 wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) etabliert, dessen gesetzlicher Auftrag der Nutzenbewertung ausgewählter Arzneimittel im Jahr 2008 um den der Kosten-Nutzen-Relation erweitert wurde. Der aktuelle Gesetzentwurf des Bundeskabinetts zur Neuordnung des Arzneimittelmarkts in der gesetzlichen Krankenversicherung (AMNOG) schließlich sieht ab 2011 die Bewertung des „Zusatznutzens im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ bei allen neuen Wirkstoffen vor⁵.

Methodik der Berichtserstellung

Angesichts der beschriebenen Entwicklungen in der evidenzbasierten Bewertung von Arzneimitteln und anderen Technologien stellten sich folgende Fragen:

- Welches sind die Inhalte der drei aktuellen internationalen Initiativen
 - (I.) EUnetHTA Collaboration,
 - (II.) Europäisches Arzneimittelforum und Relative Effectiveness Assessment und
 - (III.) Nationales US-Programm für Comparative Effectiveness Research?
- Welche Implikationen könnten die Initiativen sowohl auf europäischer Ebene sowie national für Deutschland haben?

Für die Beschreibung der jeweiligen Initiativen wurden öffentlich zugängliche Dokumente (im Internet verfügbare Informationen, Protokolle, Berichte etc.) sowie aktuelle Publikationen (2005-2010) herangezogen, die mittels einer selektiven Informationsrecherche identifiziert wurden (Suchstrategie siehe Anhang A).

In der Beschreibung wurden folgende Aspekte beleuchtet:

- Ziele und Hintergrund zur Etablierung der Initiative
- Struktur und Arbeitsweise der Initiative
- Aktivitäten und Ergebnisse der Initiative

In einer abschließenden Diskussion wurden die potentiellen Implikationen dieser Initiativen insbesondere für die Zulassung und HTA von Arzneimitteln in Europa und Deutschland analysiert. Dabei wurden insbesondere auch zusätzliche Fragestellungen identifiziert, die in weiteren vertiefenden Projekten adressiert werden können.

^a Speziell weil einerseits die Technologiedefinition in HTA sich nicht nur auf Arzneimittel bezieht, sondern auch auf Medizinprodukte, diagnostische Verfahren, chirurgische und andere Prozeduren (einschließlich organisatorische Interventionen). Andererseits berücksichtigt ein umfassendes Assessment neben Nutzen und Kosten auch organisatorische, soziale und ethische Aspekte der Anwendung (bzw. Nicht-Anwendung) einer Technologie.

I. EUnetHTA – European Network for Health Technology Assessment

Health Technology Assessment (HTA) is a multidisciplinary process that summarises information about the medical, social, economic and ethical issues related to the use of a health technology in a systematic, transparent, unbiased, robust manner. Its aim is to inform the formulation of safe, effective, health policies that are patient focused and seek to achieve best value. Despite its policy goals, HTA must be firmly rooted in research and the scientific method. Health technology is the application of scientific knowledge in health care and prevention (e.g. diagnostic and treatment methods, medical equipment, pharmaceuticals, rehabilitation and prevention methods, organisational and supportive systems within which health care is provided). EUnetHTA 2010⁶

Ziel von EUnetHTA

Die EUnetHTA Collaboration hat in den von ihren Mitgliedern zugestimmten Grundsätzen folgende Ziele formuliert⁷:

- Sicherstellung der Qualität der Gesundheitsversorgung durch die Verwendung der besten verfügbaren Evidenz, gemeinsamer methodologischer Standards und guter Review-Prozesse,
- Förderung der methodologischen und wissenschaftlichen Unabhängigkeit, um zu der Integrität von HTA Produkten beizutragen,
- Erhöhung der Transparenz von HTA-Analysen und Vereinfachung des Informationsaustausches,
- dem Bedarf von Entscheidungsträgern an zeitgerechten und qualitativ hochwertigen HTAs zu wichtigen Gesundheitstechnologien nachzukommen,
- Erhaltung der Unabhängigkeit der jeweiligen HTA-Agenturen und -Institutionen in der Durchführung und Anwendung von HTAs und in der Formulierung von Schlussfolgerungen,
- Förderung des Informationsaustausches bezüglich nationaler Systeme bzw. Rahmenbedingungen zur Einbeziehung von Stakeholdern (einschl. und Konsumenten) in HTA,
- Umfassender Einschluss von Informationen, um die Einbeziehung aller relevanten Informationen in HTAs zu gewährleisten,
- Unterstützung des wissenschaftlichen und medizinischen Fortschrittes.

Darüber hinaus setzt sich die EUnetHTA Collaboration zum Ziel, kulturelle, sprachliche oder kontextuelle Barrieren für den Informationsaustausch zu identifizieren und möglichst zu überwinden. Die Collaboration soll nationale Lösungen und die Produktion von kontextspezifischen HTAs unterstützen⁷.

Im Rahmen ihres Zweiten Gesundheitsprogrammes (2nd Health Programme 2008-2013) bewilligte die EU Executive Agency for Health and Consumers (EAHC) Ende 2009 die Förderung der EUnetHTA Joint

Action, wobei die EUnetHTA Collaboration mit der Konzipierung und Durchführung der Joint Action betraut wurde^b. Das übergreifende Ziel der EUnetHTA Joint Action ist die nachhaltige Etablierung einer funktionierenden und effektiven HTA Zusammenarbeit in Europa⁸. Die Joint Action knüpft an die o.g. Ziele der EUnetHTA Collaboration an und stellt eine Implementierungsform der EUnetHTA Ziele dar. Die durch die Collaboration und Joint Action erreichte Zusammenarbeit soll einen Mehrwert auf europäischer, nationaler und regionaler Ebene darstellen. Die Förderung der Joint Action erstreckt sich auf den Zeitraum von 2010 bis 2012. Damit werden die im Rahmen des vorhergegangenen EUnetHTA Projektes (2006-2008) durchgeführten Aktivitäten fortgesetzt und weiterentwickelt. Darüber hinaus soll die Joint Action die Arbeit des Arzneimittelforums bezüglich Relative Effectiveness integrieren und weiterentwickeln.

Wie im technischen Anhang der Beschreibung der Joint Action dargelegt, sollen während der EUnetHTA Joint Action folgende Aufgaben erfüllt werden⁸.

- Entwicklung eines detaillierten *business models* und einer detaillierten Strategie für die nachhaltige Zusammenarbeit in HTA auf europäischer Ebene.
- (Weiter)Entwicklung von Instrumenten, methodologischen Empfehlungen und Regeln bzw. Leitlinien als Rahmen für eine effektive und transparente Zusammenarbeit.
- Erprobung und Anwendung der Instrumente im Rahmen von spezifischen, kollaborativen Assessments.

Als Ergebnis der Joint Action sollen schließlich (i) die Gebiete, bei denen eine Zusammenarbeit zwischen europäischen HTA-Agenturen möglich und wertvoll ist, identifiziert, und (ii) diese im Rahmen von kollaborativen Assessments bzw. koordinierter Evidenzgenerierung konsolidiert werden. Eine solche Zusammenarbeit zwischen den HTA Agenturen der EU-Staaten soll schließlich Doppelarbeit vermindern und den Anforderungen bzw. Bedürfnissen der lokalen Entscheidungsträger besser gerecht werden (z.B. durch eine der Geschwindigkeit von Entscheidungsprozessen zeitgerechte Verfügbarkeit der Assessments).

Hintergrund von EUnetHTA

Die Anfänge von HTA in Europa sind auf die 1970er Jahre zurückzuführen, wobei die erste nationale Agentur (das schwedische SBU) 1987 etabliert wurde, gefolgt von einer ersten Welle weiterer Agentur-Gründungen zwischen Ende der 1980er und Ende der 1990er Jahre⁹. Der potentielle Nutzen der internationalen Zusammenarbeit in HTA wurde in der HTA Community früh erkannt. Schon Anfang der 1990er gab es intensive Kontakte zwischen den existierenden HTA-Agenturen und der

^b Joint Action ist ein Förderungsinstrument der EU, das dem Prinzip der Cofinanzierung folgt. Joint Actions stellen Aktivitäten dar, die von der EU und den Mitgliedstaaten bzw. den zuständigen nationalen Behörden zusammen durchgeführt werden. Die Ausschreibung für Joint Actions ist nicht offen wie beispielsweise die Ausschreibungen für Projekte, sondern nur an die zuständigen Behörden bzw. Institutionen adressiert.

Bedarf an Koordinierung der HTA Arbeit auf europäischer Ebene – u.a. um Doppelarbeit zu minimieren – wurde bereits identifiziert¹⁰.

Die Europäische Kommission hat durch ihre Förderung einer Reihe internationaler HTA-Projekte die Entwicklung einer solchen Zusammenarbeit – wenngleich teilweise mit Unterbrechungen – unterstützt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1 Von der EU geförderte HTA-Projekte

Projekt	Laufzeit	Ziele / Fokus
EUR-ASSESS ¹¹	1994-1997	Harmonisierung der HTA-Methodologie Prioritätensetzung Dissemination von HTA-Ergebnissen Verbindung von HTA und Leistungskatalog
HTA-EUROPE ¹²	1997-1998	Bestandsaufnahme von HTA in der EU International koordinierte Assessments Outcomes in HTA Rolle von HTA in der europäischen Gesundheitssysteme Aufkommende (<i>emerging</i>) diagnostische und therapeutische Technologien
ECHTA/ECAHI ¹³	2000-2002	Europäische Zusammenarbeit in HTA HTA für Prävention und Gesundheitsförderung Systeme für Informationsaustausch zwischen Agenturen Identifizierung von potentiellen <i>joint assessments</i> Entwicklung und Dissemination von Best Practice in der Durchführung und Berichterstattung von HTAs Ausbildung in HTA Verlinkung zwischen HTA und Entscheidungsfindung
EUnetHTA Project	2006-2008	Etablierung eines nachhaltigen Netzwerks und Zusammenarbeit Entwicklung von Instrumenten, um die Zusammenarbeit zu ermöglichen und zu fördern

Quelle: eigene Darstellung mit Angaben aus Banta et al.¹⁰

Das EUnetHTA Projekt wurde als Antwort zur Empfehlung des ECHTA/ECAHI Projektes bezüglich der Etablierung einer nachhaltigen Zusammenarbeit konzipiert und war insbesondere eine Antwort auf die Forderung seitens der EU Mitgliedstaaten (High Level Group on Health Services and Medical Care) zur Etablierung eines nachhaltigen europäischen Netzwerks für HTA. Die Notwendigkeit einer Zusammenarbeit bzw. eines Netzwerkes für HTA in Europa wurde von der EU-Kommission bzw. von den Mitgliedstaaten (High Level Reflection Group) seit 2003 wiederholt unterstrichen¹⁴. Das Projekt (2006-2008) wurde von der dänischen HTA-Agentur geleitet und schloss alle Agenturen sowie akademischen Institutionen ein, die an früheren EU geförderten HTA-Projekten teilgenommen

hatten, sowie Institutionen aus neueren Mitgliedstaaten und solchen ohne langjährige HTA-Tradition. Insgesamt nahmen mehr als 60 Institutionen an dem im Rahmen des Public Health Programms des EU kofinanzierten Projekts teil¹⁵.

In Anschluss an das Projekt verpflichtete sich eine Gruppe von HTA-Agenturen (insgesamt 25 „Gründer-Agenturen“ aus 15 Ländern, siehe Anhang B) dazu, die im Projekt entstandene Kooperationen fortzuführen, wobei diese weitere Zusammenarbeit ohne externe Finanzierung erfolgte. Die Gründer-Agenturen stellten durch Arbeitskraft und finanzielle Mittel sicher, dass die im Projekt gestarteten Strukturen und Aufgaben vorübergehend weitergeführt werden konnten¹⁶. Damit entstand die EUnetHTA Collaboration. In dieser Zeit (2009) wurde ein Antrag für eine Joint Action verfasst. Der Antrag war eine Antwort auf den im zweiten Gesundheitsprogramm (2nd Health Programme 2008-2013) der EU Executive Agency for Health and Consumers veröffentlichten Aufruf bzgl. der Generierung und Dissemination von Informationen und Wissen zu Gesundheit (siehe Box 1). Die Joint Action soll nicht nur die Arbeit der EUnetHTA weiterhin ermöglichen, sondern auch die Arbeit des Arzneimittelforums bzgl. Relative Effectiveness integrieren und weiterentwickeln.

Box 1 Auszug aus dem Arbeitsprogramm zur Gesundheit 2008-2013 der EU-Kommission.

Priority Actions for the 3rd objective
 „Generate and disseminate health information and knowledge“:
 [...]
 3.4.1 Exchange knowledge and best practice
 Building on the expertise already developed in the field of health technology assessment, ensure the continuation and development of Health Technology Assessment (HTA) in the EU, including work on relative effectiveness (RE) of drugs.
 [Joint Action]
 [...]

Quelle: EU-Kommission¹⁷

Die EUnetHTA Collaboration wurde von der Kommission ausdrücklich aufgefordert, die Joint Action zu konzipieren und den Antrag zu stellen¹⁶. Die Joint Action wird von der EU mitfinanziert und startete im Januar 2010. Nach ihrem Abschluss im Jahr 2012 soll die Joint Action endgültig in einer permanenten und nachhaltigen Zusammenarbeit münden.

Die verschiedenen Phasen, die EUnetHTA bisher durchlaufen ist und noch durchlaufen soll, sind in Abbildung 1 dargestellt.

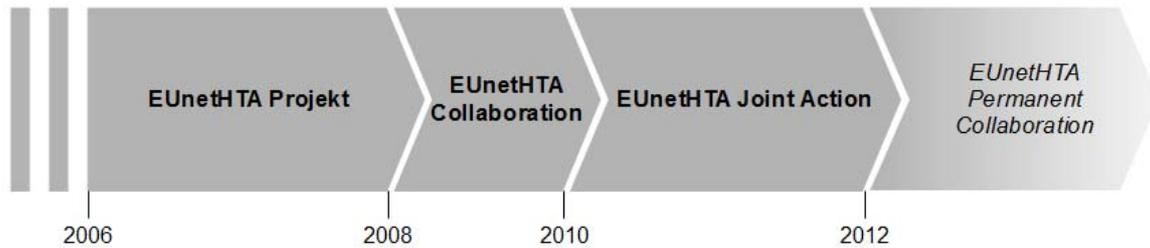


Abbildung 1 Phasen von EUnetHTA

Quelle: eigene Darstellung

Struktur und Arbeitsweise

Das EUnetHTA Projekt hatte eine typische EU-Projektstruktur mit einem Steuerungsausschuss (*steering committee*), einem geschäftsführenden Ausschuss (*executive committee*) und einem koordinierenden Sekretariat. Die Arbeit wurde auf acht Work-Packages verteilt und erfolgte in Arbeitsgruppen. Auf die Struktur und Arbeitsweise des 2008 abgeschlossenen Projektes^{16,18} wird hier nicht näher eingegangen, da diese durch die Struktur der Collaboration bzw. der Joint Action abgelöst wurden.

Die 25 Gründer-Agenturen gaben sich eine organisatorische und Management-Struktur, die die EUnetHTA Collaboration steuern soll. Mitglied der Collaboration sind solche Agenturen bzw. Institutionen, die von den Gesundheitsministerien ihrer Staaten mit der Teilnahme an EUnetHTA beauftragt wurden. Dabei handelt es sich einerseits um Gründerinstitutionen und um Institutionen, die nicht zur Gründergruppe gehörten, aber später von deren Gesundheitsministerien ein Mandat zur Teilnahme an der Joint Action erhielten. Die Nominierung bzw. das Mandat seitens der jeweiligen Gesundheitsministerien soll alle drei Jahre erneuert werden. Neben diesen „Vollmitgliedern“ (*collaboration partner*) gibt es so genannte „assozierte Mitglieder“, bei denen es sich um Institutionen handelt, die zwar nicht von den Gesundheitsministerien mandatiert wurden, aber eine Rolle in der Entwicklung von HTA spielen und Interesse an einer Zusammenarbeit bekundet haben. Der Status dieser Organisationen wird vom Exekutivkomitee der EUnetHTA Collaboration erteilt und jährlich überprüft.

Die Struktur der EUnetHTA Collaboration ist in der folgenden Abbildung 2 dargestellt⁷. Es gibt eine **Vollversammlung**, in der alle Partner (Vollmitglieder) vertreten sind und eine Stimme pro Organisation erhalten. Deren wichtigsten Aufgaben sind:

- Zustimmung der Zusammensetzung des Stakeholder-Forums
- Entscheidung bzgl. des Inhalts der Arbeitsgruppen bzw. -pakete
- Wahl der Mitglieder des Exekutivkomitees und Supervision ihrer Arbeit
- Zustimmung der Arbeitspläne, der strategischen und finanziellen Pläne
- Aufnahme bzw. Ausschluss von Mitgliedern

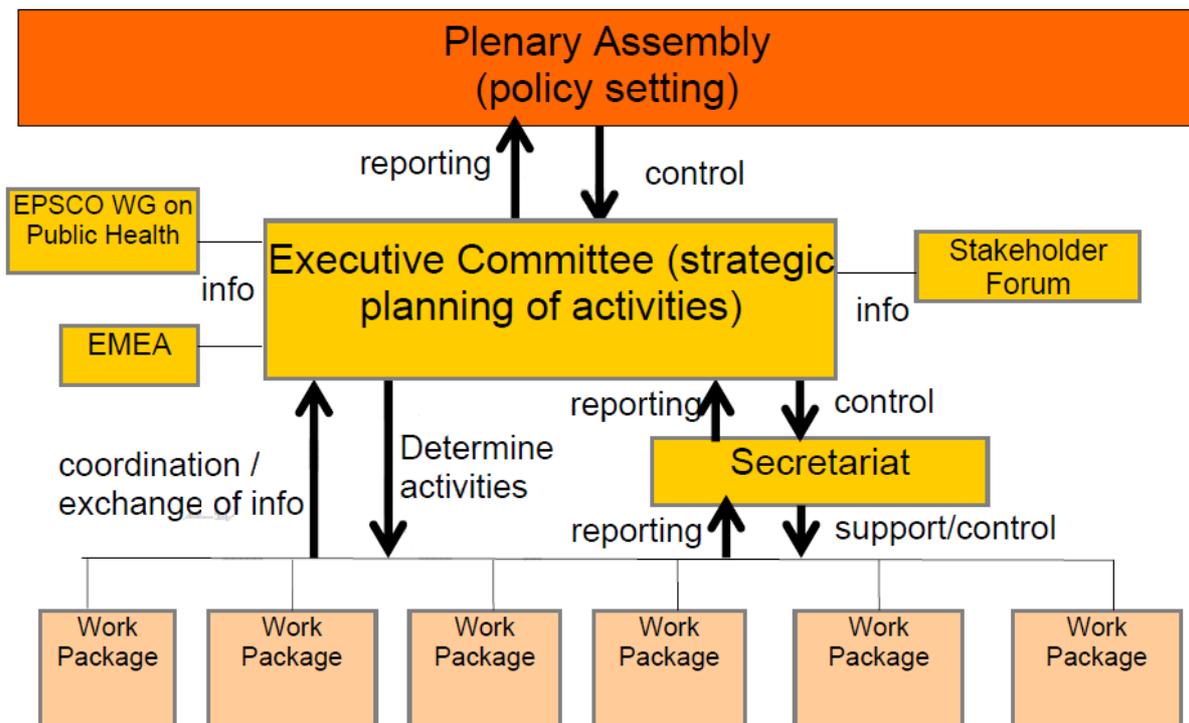


Abbildung 2 EUnetHTA Organigramm
Quelle: EUnetHTA⁷

Im Exekutivkomitee sind die Institutionen vertreten, die die Federführung eines Arbeitspaktes bzw. einer Funktion inne haben. Weitere Mitglieder sind die Vertreter von drei weiteren Partnern, Mitglieder des Sekretariats sowie der Vorsitzende der Vollversammlung. Die Aufgaben des Exekutivkomitees sind unter anderem:

- Supervision des Sekretariats
- Entwicklung der strategischen Pläne und der Arbeitspläne
- Verantwortung für den Informationsaustausch mit dem Stakeholder-Forum und weiteren externen Akteuren
- Evaluation der Erfüllung von Zielen und der Zusammenarbeit

Das **Sekretariat** besteht aus einem Direktor, einer Managerin sowie weiterem, administrativem Personal. Die wichtigsten Aufgaben des Sekretariats sind:

- Koordination und Kommunikation
- Finanzielles Management
- Entwicklung der strategischen Pläne in Zusammenarbeit mit dem Exekutivkomitee
- Vorbereitung der Arbeitspläne
- Organisation aller notwendigen Treffen (Vollversammlung, Exekutivkomitee)

Die EUnetHTA Collaboration ermöglicht den Informationsaustausch mit relevanten Interessengruppen durch ein **Stakeholder-Forum**. Im Forum soll den verschiedenen Interessengruppen Gelegenheit gegeben werden, sich in einer transparenten Form zu engagieren. Durch das Forum werden die Akteure über die Entwicklungen der Collaboration bzw. der Joint Action informiert und können dort ihre Ansichten darüber äußern. Die Kommunikation erfolgt durch das Exekutivkomitee. Die Mitglieder des Stakeholder-Forums werden von EUnetHTA zur Teilnahme eingeladen und ihr Status wird alle 3 Jahre erneuert. Die endgültige Entscheidung bzgl. der Mitglieder des Forums hat die Vollversammlung, die den Vorschlägen des Exekutivkomitees zustimmen muss. Relevante Stakeholder im Sinne von EUnetHTA sind insbesondere Vertreter von europäischen Dachverbänden von Entscheidungsträgern bzw. *policy makers*, Patientenorganisationen, Gesundheitsberufen, Kostenträgern, Industrie und gesundheitsbezogenen Medien.

Die Arbeit der EUnetHTA erfolgt in so genannten Arbeitspaketen bzw. Funktionen. Die Anzahl und der Inhalt dieser Pakete bzw. Funktionen können sich entsprechend des Bedarfes mit der Zeit ändern. Jedes Arbeitspaket bzw. jede Funktion wird von einer der Mitgliedsorganisationen geführt. Diese Organisationen sind dafür verantwortlich, die Arbeit zu organisieren und die vereinbarten Ziele zu erreichen. Im Arbeitsplan des Jahres 2009 wurden acht Arbeitspakete bzw. Funktionen vorgesehen (siehe Tabelle 2). Neben spezifischen Aufgaben hatten alle Funktionen auch die Aufgabe, sich an der Konzipierung und Vorbereitung der Joint Action zu beteiligen. Alle Funktionen mit Ausnahme der letzten bzgl. Relative Effectiveness setzen die Arbeit des EUnetHTA Projektes fort. Das Arbeitspaket zu Relative Effectiveness ist im Vergleich zum EUnetHTA Projekt (2006-2008) neu.

Tabelle 2 Funktionen von EUnetHTA (2009)

Funktion	Leading Partner	Hauptziele bzw. -aufgaben
Koordinierung	Exekutivkomitee und Sekretariat	Erstellung des Arbeitsplans für 2010-2012 Strategische Positionierung von EUnetHTA Konsolidierung des Netzwerkes Vorbereitung der Joint Action
Evidenzgenerierung	HAS	Toolkit für die Zusammenarbeit in der Evidenzgenerierung Test eines webbasierten Tools Entwicklung von Prioritätensetzungskriterien
Neue Technologien	LBI-HTA	Förderung des Informationsaustauschs zwischen Agenturen über neue Technologien (nach Marktzulassung und vor Kostenübernahme) Aktive Informationssammlung und Erstellung einer Datenbank
Core HTA	FinOHTA	Entwicklung eines Online-Tools für die Anwendung des Core Modells und Core HTAs Formulierung von Regeln für die Durchführung von Core HTAs Weiterentwicklung des HTA Core Modells
Adaptation Toolkit	NETSCC	Online Version des Adaptation Toolkits Adaptation Glossar (Online Version) Weiterentwicklung derselben
HTA Capacity Building	AETS/ CAHTA	Identifizierung von Organisationen und Akteuren, die die Institutionalisierung von HTA in Europa weiter vorantreiben können Indikatoren für die Evaluation der Institutionalisierung von HTA.
Kommunikation	SBU	Pflege und Weiterentwicklung der EUnetHTA Website Etablierung eines Informationssystems für Mitglieder Öffentlichkeitsarbeit (z.B. Vorstellung von EUnetHTA in Konferenzen)
Relative Effectiveness of Pharmaceuticals	CVZ	Etablierung einer Arbeitsgruppe Definition von Zielen und Auswahl der Methodologie

Quelle: eigene Zusammenstellung nach EUnetHTA 2009¹⁹

Die Struktur der Collaboration wird in der Joint Action beibehalten. Bei der Joint Action beteiligen sich insgesamt 33 Organisationen aus 23 Ländern. Die Funktionen des Arbeitsplans 2009 finden sich im Design der Joint Action überwiegend wieder, wobei die Aufgaben und Ziele sich teilweise weiterentwickelt haben. Die Joint Action folgt drei Arbeitslinien:

1. Entwicklung eines detaillierten Business-Modells für eine nachhaltige und permanente Zusammenarbeit,
2. Weiterentwicklung von Instrumenten zur Förderung und Vereinfachung der Zusammenarbeit,
3. Erprobung und Anwendung der Kooperations-Instrumente.

Die Joint Action hat acht Arbeitspakete, deren Hauptaufgaben in Tabelle 3 dargestellt sind.

Tabelle 3 EUnetHTA Joint Action Aufgaben

Arbeitspaket	Lead Partner	Hauptaufgabe	Produkte
Koordinierung	DACEHTA	Management und Koordinierung der Joint Action	Interim- und Endberichte
Dissemination	SBU	Unterstützung des Informationsaustausches und Öffentlichkeitsarbeit	Disseminations- und Kommunikationsplan
Evaluation	NETSCC	Monitoring und Verifizierung der Zielerreichung	Evaluationsplan mit Indikatoren und Evaluationsberichte
Core HTA	FinOHTA	Entwicklung eines Core Models für Screening-Technologien Formulierung von Regeln und Leitlinien für die Erstellung und Anwendung von Core HTA Information Berücksichtigung der methodologischen Entwicklungen bzgl. Relative Effectiveness	Online Tool für die Erstellung und Archivierung von Core HTA Information und für deren Recherche und Gewinnung 2 Core HTAs
Relative Effectiveness of Pharmaceuticals	CVZ	Zusammenfassung (Inventar/ Übersicht) existierender Ansätze und (Weiter)Entwicklung der Methodologie für REA Entwicklung und Erprobung eines Assessment-Modells	Methodologische Leitlinien für REA REA von einer Gruppe von Arzneimitteln
Information Management System	KCE	Entwicklung einer <i>single point of access</i> Plattform für die Collaboration	Information Management System sowie Dokumentations- und Anwendungsregeln/Leitlinien
Neue Technologien, Evidenzgenerierung, Pre-Coverage Assessments	HAS	Austausch von Informationen über geplante/laufende Projekte sowie über Entscheidungen auf der Basis von Evidenzgenerierungsprojekten Informationsaustausch über neue Technologien Vermittlung von Zusammenarbeit	Prospektive Datenbank über Evidenzgenerierung (Forschungsfragen, Daten, Entscheidung) Checkliste für punktuelle Zusammenarbeit
Strategie und Business Plan	DACEHTA	Planung einer nachhaltigen und permanenten europäischen Zusammenarbeit nach den Errungenschaften des EUnetHTA-Projektes. Entwicklung einer Strategie, die HTA in allen Mitgliedstaaten fördert und verstärkt.	Strategisches Plan, Business Model

Quelle: eigene Darstellung nach Angaben von EUnetHTA⁸, weitere Details siehe dort.

Ergebnisse von EUnetHTA

Das wichtigste Ergebnis des EUnetHTA Projekts (2006-2008) ist die Fortsetzung der Zusammenarbeit und insbesondere die Tatsache, dass die teilnehmenden HTA Agenturen bzw. Organisationen von den jeweiligen nationalen Gesundheitsministerien ein Mandat dafür erhalten haben. Frühere Kooperationsprojekte hatten die Etablierung eines solchen Netzwerkes zwar empfohlen, die notwendigen Strukturen für eine umfassende Zusammenarbeit wurden jedoch nicht geschaffen^c. Die im Rahmen des EUnetHTA Projekts entstandene Zusammenarbeit scheint jedoch den notwendigen Impuls zur Etablierung einer permanenten Kooperation gegeben zu haben. Die Etablierung der oben beschriebenen Struktur sowie die Verpflichtung zur Teilnahme und die formale Unterstützung durch die nationalen Gesundheitsministerien sind bedeutende Schritte in Richtung permanente und nachhaltige Zusammenarbeit. Die seit Anfang 2010 laufende Joint Action soll diese Zusammenarbeit verfestigen. EUnetHTA befindet sich deshalb jetzt in einer Phase der Konsolidierung.

EUnetHTA entwickelt Instrumente, die die Zusammenarbeit fördern und vereinfachen sollen. Die wichtigsten sind einerseits das Core Model und Core HTAs, Empfehlungen zur Anpassung (*adaptation*) von HTA Berichten aus einem Kontext in einen anderen, und Informationssysteme für die Zusammenarbeit bei aufkommenden (*emerging*) Technologien und bei der Evidenzgenerierung. Die erzielten Ergebnisse bzgl. der verschiedenen Instrumente während der Projektphase (2006-2008) wurden im International Journal of Technology Assessment in Health Care veröffentlicht (2009; 25 Supplement 2). Am weitesten wurde das Core Model entwickelt, auf das wir unten näher eingehen. Alle Instrumente werden zurzeit weiterentwickelt, wobei ihre Integration in Online-Informationssystem für die Mitglieder der Collaboration einen der wichtigsten Aspekte der Weiterentwicklung darstellt (siehe oben).

Das EUnetHTA Projekt entwickelte das HTA Core Model, das durch die Strukturierung und Standardisierung von HTA Information den Informationsaustausch und die Zusammenarbeit erleichtern soll²⁰. Das HTA Core Model folgt den methodologischen Empfehlungen früherer, europäischer HTA-Projekte (z.B. von ECHTA/ECAHI²¹), und entwickelt diese insbesondere um soziale, juristische, organisatorische und ethische Aspekte weiter. Das Core Model stellt ein Vorbildliches Beispiel dar, wie die Informationen von HTAs entlang der Forschungsfragen zu den verschiedenen Aspekten einer Technologie strukturiert werden können. Das Model beinhaltet neun Bereiche (*domains*), die jeweils in verschiedene Elemente herunter gebrochen werden (*assessment elements*), die wie Forschungsfragen aufgebaut sind. Für jede Forschungsfrage werden potentielle Datenquellen sowie methodologische Ansätze für deren Beantwortung vorgestellt und vorgeschlagen. Diese

^c EuroScan, das Netzwerk zur frühen Identifizierung neu aufkommender/*emerging* Technologien, schließt wenige Agenturen ein und beschränkt sich nur auf *emerging* Technologien.

Informationen sind für jede Forschungsfrage in der Form von Karteikarten strukturiert. Die Bereiche sind:

- Gesundheitsproblem und Benutzung der Technologie
- Beschreibung der Technologie
- Sicherheit
- Klinische Wirksamkeit
- Kosten und Ökonomische Evaluation
- Ethische Analyse
- Organisatorische Aspekte
- Soziale Aspekte
- Rechtliche Aspekte

Die Struktur des Core Model setzt voraus, dass ein HTA in kleinere Informationsteile geteilt und die traditionelle Struktur eines Reports verlassen wird. Das Core Model impliziert, dass für jeden Informationsteil bzw. jede Frage die Methodik, Datenquellen und Ergebnisse dargestellt werden und liefert somit einen Beitrag zur Erhöhung der Transparenz von HTAs.

Das Model kann sowohl bei den HTA Agenturen für die Strukturierung ihrer HTAs verwendet werden, als auch im Rahmen von so genannten Core HTAs. Idealerweise werden europäische Agenturen Information zu den einzelnen Elementen bzw. Forschungsfragen in dieser Form liefern, so dass dadurch ein durchsuchbarer Informationspool entsteht. Die Strukturierung der Information nach dem Core Model wird es ermöglichen, die Ergebnisse zu einzelne Aspekte eines HTAs in einer Datenbank zu sammeln und diese gezielt zu suchen.

Core HTAs sind multidisziplinäre Assessments, die idealerweise in Zusammenarbeit entstehen und die alle relevanten Elemente des Models enthalten. Die in Core HTAs zusammengefasste Information soll relevant für den europäischen Kontext sein und wiederum für lokale HTAs verwendet werden können. Die Core HTAs enthalten keine Schlussfolgerungen bzw. Empfehlungen, da diese in der Verantwortung der lokalen HTA-Agenturen liegen. Die Information eines Core HTAs kann von einer lokalen Agentur als Basis genommen werden, um Empfehlungen unter Berücksichtigung ihres Kontexts zu formulieren²⁰ (siehe Abbildung 3).

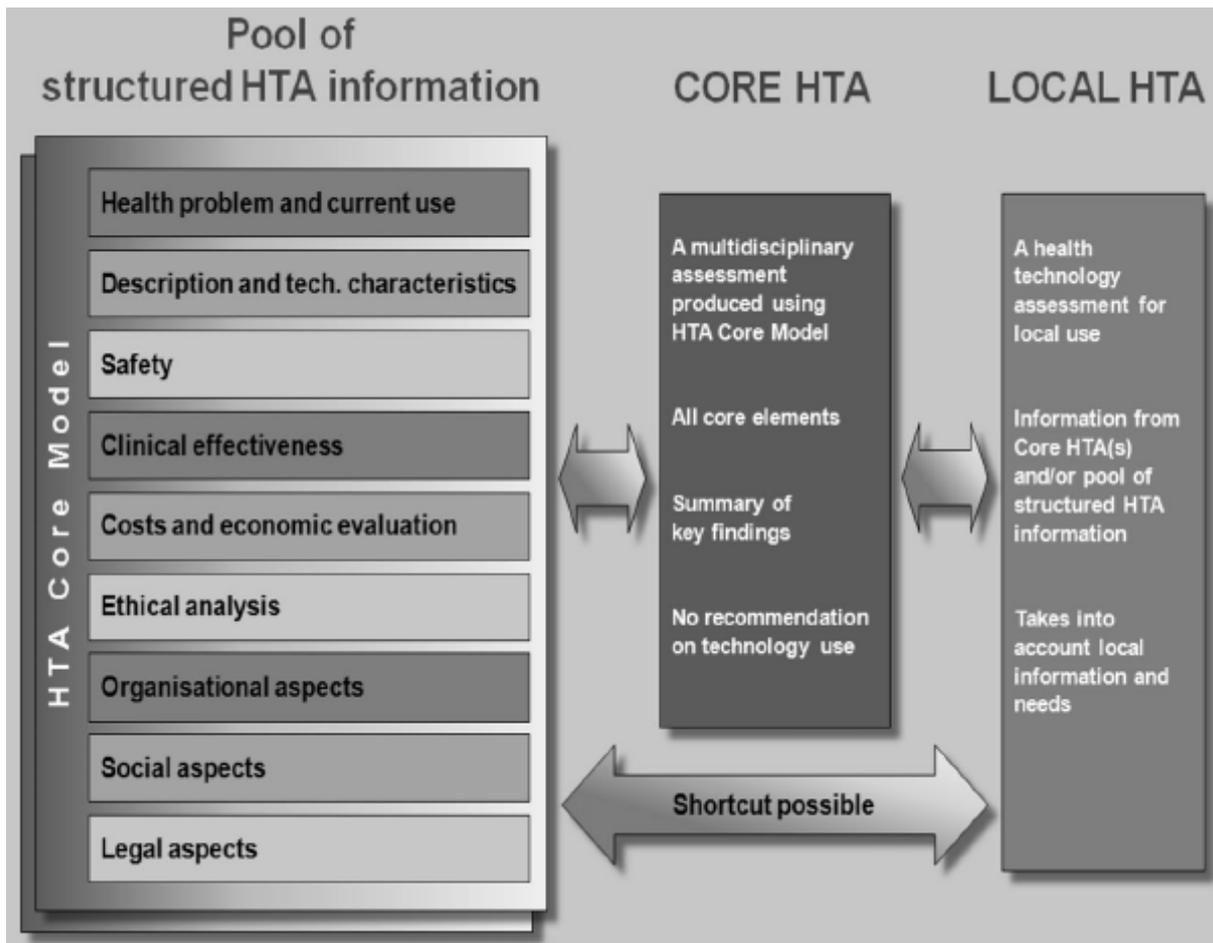


Abbildung 3 HTA Core Model Struktur
Quelle: EUnetHTA²⁰

Die inhaltliche Grundlagen für das Informationssystem sind während der Projektphase etabliert worden. Durch das System sollen alle Online Tools (Core Model, Core HTAs, Adaptation Toolkit, Evidenzgenerierung, neu aufkommende/*emerging* Technologien, etc.) verfügbar sein. Hinsichtlich neu aufkommender/*emerging* Technologien geht es darum, Information über geplante/laufende Assessments von Technologien zu sammeln, die zwar Marktzulassung erreicht haben, aber noch nicht in den Leistungskatalog eingeschlossen sind. Dadurch können den Mitgliedern Kooperationsmöglichkeiten aufgezeigt und vermittelt werden. Hinsichtlich der Evidenzgenerierung geht es darum, Information über laufende Projekte, zu sammeln, bei denen Technologien im Rahmen von *coverage with evidence development/ access with evidence generation* zum Einsatz kommen. Damit sollen auch Kooperationsmöglichkeiten erörtert werden und eventuell das Design der Evidenzgenerierung für mehrere Länder und die Datensammlung international koordiniert werden. Diese Art der Zusammenarbeit wird dann im Rahmen der Joint Action mit konkreten Assessments getestet. Bezüglich des Relative Effectiveness Assessments wird einerseits die Methodologie entwickelt und im Core Model integriert und andererseits durch das Assessment von einer Gruppe von Arzneimitteln erprobt.

Ergebnisse zu diesen Tools werden erst gegen Mitte bis Ende der Joint Action erwartet.

Ein vor kurzem erschienenes, weiteres Ergebnis ist der Entwurf der Leitlinien zum Engagement von Stakeholdern in der EUnetHTA Collaboration²². In diesem Dokument werden die Prinzipien vorgestellt, die die Teilnahme von Interessengruppen am Stakeholder Forum regeln, sowie die Teilnahme von individuellen Experten aus nicht EUnetHTA Institutionen, die sich in Arbeitsgruppen engagieren können, organisieren sollen (z.B. Erklärung zu potentiellen Interessenskonflikten). Das Dokument wurde bereits öffentlich gemacht sodass Stellungnahmen abgegeben werden können. Das Dokument wurde in Zusammenarbeit der Vollversammlung, des Exekutivkomitees und der Teilnehmer des Stakeholder Forums erstellt.

Wie oben schon erwähnt, werden in den nächsten Jahre weitere relevante Ergebnisse erwartet, die die Zusammenarbeit zwischen europäischen HTA-Agenturen formalisieren werden, da EUnetHTA sich momentan in der Konsolidierungsphase befindet.

II. Relative Effectiveness Assessment und das Arzneimittelforum der Europäischen Kommission

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. The Pharmaceutical Forum 2008³⁰

Ziel des Arzneimittelforums

Im Jahr 2005 richtete die Europäische Kommission das Arzneimittelforum (engl. *Pharmaceutical Forum*) ein. Ziel dieser auf drei Jahre angelegten europäischen Initiative war es, „praktische Lösungen zur Bewältigung von Herausforderungen im Arzneimittelsektor zu finden“²³. Das Arzneimittelforum stand unter dem gemeinsamen Vorsitz des damaligen Kommissars für Unternehmen und Industrie bzw. Kommissionsvizepräsidenten Günter Verheugen und des Kommissars für Gesundheit und Verbraucherschutz Markos Kyprianou (gefolgt von Androulla Vassiliou). Im Arzneimittelforum, dessen Mandat 2008 endete, kamen Vertreter der EU-Mitgliedstaaten, der Pharmaindustrie, der Krankenversicherungsträger und Patientenvereinigungen unter der Moderation der Kommission europaweit zusammen.

Das Arzneimittelforum befasste sich mit drei Hauptfragestellungen:

- Wie können Informationen für Patienten über Krankheiten und medikamentöse Behandlungsmethoden verbessert werden?
- Wie kann die Wirksamkeit von Arzneimitteln gegenüber alternativen Therapien bewertet werden (Relative Wirksamkeit, engl. Relative Effectiveness, RE)?
- Wie können Preisbildung und Kostenerstattung von Arzneimitteln und der Zugang zu Arzneimitteln gestaltet werden?

Ziel des dreijährigen Arbeitsprozesses im Arzneimittelforum war es, Erfahrungen zu bewährten Vorgehensweisen bei diesen drei Themen auszutauschen und Kooperationsmöglichkeiten zu identifizieren^d. Das Forum berührte damit auch Bereiche im Arzneimittelsektor, die unter nationales Recht der EU-Mitgliedsländer fallen²⁴.

Seine Schlussfolgerungen und Empfehlungen zur Bewältigung der Herausforderungen in den drei genannten Bereichen legte das Arzneimittelforum im Oktober 2008 in seinem Abschlussbericht vor²⁵.

^d Die Themen „Patienteninformation“ und „Preisbildung und Kostenerstattung“ des Arzneimittelforums sind nicht Bestandteil der vorliegenden Arbeit und werden daher nur am Rande berührt.

Hintergrund des Arzneimittelforums

Das Arzneimittelforum baute auf der Arbeit der 2001 eingesetzten G10-Arzneimittelgruppe (engl. *High Level Pharmaceutical Forum*) auf. Die G10-Arzneimittelgruppe hatte sich mit der Problematik befasst, dass die europäische Pharmabranche zwar als gesunder und innovationsstarker Wirtschaftszweig galt, aber gegenüber ihren außereuropäischen Konkurrenten an Boden verlor. Die Gruppe war mit hochrangigen Vertretern der damaligen EU-Mitgliedstaaten, der Industrie, der Patientenvereinigungen und der Krankenkassen besetzt. Sie beriet die Kommission und sprach in ihrem Schlussbericht von 2002 14 Empfehlungen aus, wie ohne Abkehr von den bisherigen gesundheitspolitischen Zielen die Wettbewerbsfähigkeit der europäischen Pharmaindustrie verbessert werden könne²⁵.

Als Antwort auf die G10-Empfehlungen veröffentlichte die Kommission die Mitteilung „Die pharmazeutische Industrie Europas zum Wohl der Patienten stärken: was zu tun ist“²⁶. Die Kommission legte darin klar, dass sie die europäische Integration des Arzneimittelmarkts zur Stärkung der Wettbewerbsfähigkeit der Pharmaindustrie sowie die Kostendämpfung im Gesundheitsbereich fortsetzen will. Um den Prozess voranzubringen und den G10-Empfehlungen folgend, schuf sie im Jahr 2005 das Arzneimittelforum.

Der Erhalt der Wettbewerbsfähigkeit der europäischen Arzneimittelbranche und die Nachhaltigkeit der europäischen Gesundheitssysteme waren somit die übergeordneten Motive der Kommission, die zur Einrichtung des Arzneimittelforums führten.

Struktur und Arbeitsweise des Arzneimittelforums

Im Arzneimittelforum kamen Delegierte der Mitgliedstaaten mit Patientenorganisationen, Angehörigen der Gesundheitsberufe, Vertretern der Industrie und der Versicherungswirtschaft am 29. September 2006 und 26. Juni 2007 zusammen²⁷. Zur inhaltlichen Vorbereitung der Treffen richtete das Forum drei Arbeitsgruppen entsprechend seiner drei Themenbereiche Patienteninformation, Relative Effectiveness sowie Preispolitik und Erstattungspraxis ein. Diese unterstanden der Führung eines Steuerungskomitees (siehe Tabelle 4) unter dem gemeinsamen Vorsitz der Generaldirektion (GD) Gesundheit und Verbraucher sowie der GD Unternehmen und Industrie. Die Arbeitsgruppen, die sich aus Vertretern der europäischen Mitgliedsländer, von Stakeholder-Organisationen und Netzwerken zusammensetzten, hielten zwischen den Forumstreffen mehrere Arbeitssitzungen ab. Am 25. März 2009 wurden der Öffentlichkeit die Ergebnisse des Arzneimittelforums im Rahmen einer Konferenz präsentiert²⁸.

Tabelle 4 Zusammensetzung des Steuerungskomitees des Arzneimittelforums

Gemeinsamer Vorsitz GD Gesundheit und Verbraucher / GD Unternehmen und Industrie	
EU	Stakeholderorganisationen
Vertreter des Europäischen Parlaments	– Europäischer Verband der Pharmazeutischen Industrie (EFPIA)
Vertreter aus sieben EU-Mitgliedsländern ^e :	– Vereinigung der Europäischen Selbstmedikationsindustrie (AESGP)
– Österreich	– Forum der europäischen Sozialversicherung (ESIP)
– Großbritannien	– Europäische Vereinigung der vollsortierten Pharmagroßhändler (GIRP)
– Portugal	– Zusammenschluss der Apotheker der Europäischen Union (PGEU)
– Frankreich	– Ständiger Ausschuss der Europäischen Ärzte (CPME)
– Finnland	– Europäisches Patientenforum (EPF)
– Slowenien	– Europäischer Generikaverband (EGA)
– Deutschland	– Europäischer Biotechnologieverband (EuropaBio)
	– Internationale Vereinigung der sozialen Krankenversicherer auf Gegenseitigkeit (AIM)

Quelle: High Level Pharmaceutical Forum 2005 – 2008²⁵

Zielstellung der Arbeitsgruppe zu Relative Effectiveness

Die Arbeitsgruppe zu Relative Effectiveness des Arzneimittelforums leitete aus der Empfehlung Nr. 7 der G10-Gruppe ihre Zielsetzung ab. Diese lautete wörtlich: *“The European Commission should organise a European reflection to explore how Member States can improve ways of sharing information and data requirements to achieve greater certainty and reliability for all stakeholders, even if the decisions they take may differ. The objective is to foster the development of health technology assessment (HTA), including clinical and cost effectiveness, in the Member States and the EU; to improve the value of HTA, to share national experiences and data while recognising that relative evaluations should remain a responsibility of Member States”*²⁹.

Das Steuerungskomitee formulierte als Ziel der Arbeitsgruppe zu RE, Mitgliedstaaten darin zu unterstützen, Verfahren zur Bewertung der relativen Wirksamkeit (engl. Relative Effectiveness Assessment, REA) anzuwenden, um sowohl Arzneimittelkosten zu begrenzen als auch eine faire Belohnung für Innovationen bereitzustellen³⁰. Dies wurde mit drei Aufträgen an die Arbeitsgruppe konkretisiert:

- (1) Entwicklung von Kernprinzipien für REAs
- (2) Analyse der Nutzbarkeit von Daten, um REAs durchzuführen
- (3) Analyse der bestehenden Netzwerke und Empfehlungen für die Entwicklung von Netzwerken und Kollaborationen für REAs

^e ausgewählt aus Mitgliedsländern mit ehemaliger, derzeitiger, zukünftiger Ratspräsidentschaft

Ergebnisse der Arbeitsgruppe zu Relative Effectiveness

Die Arbeitsgruppe zum Thema Relative Effectiveness konsentiert zunächst eine Arbeitsdefinition des Begriffs *relative effectiveness* und grenzte diesen von den Begrifflichkeiten *efficacy*, *relative efficacy* und *effectiveness* ab³⁰ (Box 2). Relative Effectiveness wird demnach als das Ausmaß definiert, in dem eine Intervention im praktischen Versorgungsalltag mehr Nutzen als Schaden im Vergleich zu einer oder mehrerer Alternativinterventionen bringt, um die gewünschten Ergebnisse zu erzielen.

Box 2 Arbeitsdefinitionen der Arbeitsgruppe zu Relative Effectiveness

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.*

Quelle: The Pharmaceutical Forum Working Group on Relative Effectiveness 2008³⁰

Entsprechend des Auftrags der Arbeitsgruppe zu RE entstanden auf Basis dieser Definition drei Papiere, die die Ergebnisse des Arbeitsprozesses dokumentieren: (A) Kernprinzipien von REA, (B) Nutzbarkeit von Daten für die Durchführung von REAs und (C) Entwicklung von Netzwerken und Kollaboration. Deren Kernaussagen werden im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

A Kernprinzipien von Relative Effectiveness Assessments

Ein Ziel der Arbeitsgruppe war es, auf einen europäischen Konsens über allgemeine Prinzipien und Verfahren von „guter Praxis“ bei der Durchführung von REAs hinzuarbeiten. Als Ergebnis präsentierte die Gruppe zwei Produkte³⁰. Das erste Produkt umfasst eine Reihe von *Good Practice*-Prinzipien für REA, auf das die EU-Mitgliedstaaten als Rahmenwerk in der Entwicklung ihrer eigenen REA-Verfahren zurückgreifen können (Core principles on Relative Effectiveness Assessments, siehe Box 3). Das zweite Produkt entspricht einer Checkliste, die entwickelt wurde, um die konsentierten Kernprinzipien für REA zu operationalisieren und Mitgliedsländer in der praktischen Anwendung der Prinzipien zu unterstützen.

Box 3 Kernprinzipien von Relative Effectiveness Assessments

1. Individuelle Mitgliedsländer können REAs für verschiedene Zwecke verwenden. Entscheidungen zu den operativen Details von REAs einschließlich seiner Methoden und Einbindung von relevanten Stakeholdern (die Patienten, Organisationen der Gesundheitsberufe, pharmazeutische Industrie und Sozialversicherungen einschließen), sind am besten auf nationaler Ebene zu treffen.
2. REA-Prozesse, Auswahl der zu bewertenden Produkte, Arbeitsmethodik und Qualitätssicherung sollten für alle Parteien transparent und evidenzbasiert sein.
3. Relevante Stakeholder sollten in der Lage sein, zur Entwicklung der Bewertungsmethoden beizutragen. Der Zweck von REA und die Organisation(en), die für seine Durchführung verantwortlich sind, sollten klar festgelegt sein.
4. REA-Prozesse sollten von Prozeduren der Marktzulassung der Produkte getrennt bleiben (was nicht meint, dass sie notwendigerweise durch unterschiedliche Organisationen durchgeführt werden).
5. REA-Prozesse sollten in einem zeitlichen Rahmen stattfinden und konsistent zu den maßgeblichen Anforderungen der Transparenzrichtlinie³¹ sein; unnötige prozedurale Verzögerungen sollten verringert oder vermieden werden.
6. REA-Prozesse sollten in der Lage sein, sich in transparenter Weise mit der Unsicherheit der Evidenzgrundlage und der methodischen Herausforderung zu befassen, Studienergebnisse zu Relative Efficacy und andere geeignete und zugängliche Daten in Schlussfolgerungen zu Relative Effectiveness zu übersetzen.
7. Evidenzquellen, die einen relevanten Beitrag für REA bilden, sollten eigens unter den identifizierten Schlüssel-Stakeholdern diskutiert werden und letztere sollten jeweils in der Lage sein, Evidenz oder Argumentationen für die Beurteilung einzureichen.
8. REA sollte den Vergleich mit der am besten geeigneten gesundheitlichen Intervention einschließen. Solche Vergleiche sollten auf den Ergebnissen von aktiv kontrollierten klinischen Studien aufbauen.
9. Bei Abschluss sollten die Ergebnisse des REAs klar und zeitgerecht an alle interessierten Parteien kommuniziert werden. Es wird die Kommunikation in Form von Publikation der unterstützenden Evaluation auf einer öffentlich zugänglichen Webseite empfohlen.
10. REAs sollten für nachfolgende Änderungen und Aktualisierungen geeignet sein, da sich die Evidenzgrundlage weiterentwickelt.
11. REAs sollten darauf zielen, Gebiete zu identifizieren, in denen es am nützlichsten wäre, die Evidenzgrundlage zu einer Intervention in der Zukunft weiterzuentwickeln.

Quelle: The Pharmaceutical Forum Working Group on Relative Effectiveness 2008³⁰

Die formulierten Prinzipien des Arzneimittelforums stützten sich auf die praktischen Erfahrungen der Mitgliedsländer und Stakeholder-Organisationen im Bereich REA oder angrenzender Gebiete. Sie stellen den Konsensus der Arbeitsgruppe und des Arzneimittelforums auf Basis eines Diskussionsprozesses dar. Das Arzneimittelforum empfiehlt den Mitgliedstaaten, die REA-Prinzipien anzuwenden, betont aber auch, dass sie keinen bindenden Charakter haben.

Um Behörden und Stakeholder bei der Entwicklung oder Durchführung von REA entsprechend der Prinzipien des Arzneimittelforums zu unterstützen, entwickelte die Arbeitsgruppe eine Checkliste. Zweck der Checkliste ist es, den Mitgliedsländern ein Rahmenwerk zur Verfügung zu stellen, mit dem das nationale REA-Verfahren und individuelle REA-Berichte beurteilt sowie auf die Übereinstimmung mit den europaweit konsentierten REA-Kernprinzipien überprüft werden können.

Die nationalen Institutionen, die für REA verantwortlich sind, haben die Möglichkeit, die Checkliste in Form einer Selbstevaluation ausfüllen; sie können damit zudem die Sichtweise der relevanten Stakeholder erfassen oder für internationale Vergleiche von REA-Verfahren und von individuellen REAs nutzen.

Die Checkliste wurde auf der methodischen Basis des AGREE-Instruments (*The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*)³² entwickelt – ein validiertes europäisches Werkzeug zur Qualitätsbewertung von klinischen Leitlinien. Sie besteht aus 22 Schlüsselitems. Die Items 1-14 beziehen sich auf das nationale REA-Verfahren (Zweck und Verantwortlichkeiten, Transparenz, Evidenzbasierung, Stakeholder, Prozesse). Die Items 15-22 dienen der Beurteilung von REA-Berichten zu individuellen Arzneimitteln (Qualität des Assessments, Kommunikation, andere Aspekte). Jedes Item wird auf einer Skala von 4 „strongly agree“ bis 1 „strongly disagree“ bewertet. Die Punkte zu den verschiedenen Items können zu einem Gesamtscore aufsummiert werden, um einen allgemeinen Hinweis auf die Qualität des REAs zu bekommen.

B Nutzbarkeit von Daten zur Durchführung von Relative Effectiveness Assessments

Die Arbeitsgruppe zu Relative Effectiveness wurde vom Arzneimittelforum beauftragt, Wege aufzuzeigen, die die Datengrundlage für REAs verbessern helfen. Sie führte Interviews bei Institutionen durch, die in den EU-Mitgliedsländern für die klinische Evaluation von Arzneimitteln für Erstattungsentscheidungen zuständig sind³³. Ziel der Befragung war es, anhand des Beispiels von fünf Arzneimitteln (Omalizumab, Clopidogrel, Sildenafil, Trastuzumab, Desloratadin) die Zugänglichkeit von Daten für REA zu untersuchen sowie mehr über den jeweiligen Prozess des REA und der Erstattungsentscheidung zu erfahren. Dabei ist zu bemerken, dass viele Länder die Bewertung der relativen Wirksamkeit offiziell nicht REA nennen, sondern dafür Begriffe wie *clinical evaluation*, *therapeutic (value) evaluation* oder *medical evaluation* verwenden.

Aus den Interviews leitete die Arbeitsgruppe folgende Ergebnisse ab:

1. Abgrenzung und Anwendung von Efficacy / Effectiveness-Konzepten

Klinische Daten zu Arzneimitteln liefern Informationen, die innerhalb eines Spektrums von Efficacy und Effectiveness liegen (Abbildung 4). Dabei verstehen die befragten Institutionen den Begriff *effectiveness* unterschiedlich. Manche beschreiben damit, was tatsächlich in der Alltagsrealität geschieht, während andere damit ausschließlich bestimmte klinische Studien beschreiben, die sich soweit als möglich auf der Effectiveness-Seite des Spektrums befinden und damit einer besten Schätzung entsprechen, was in der Versorgungsrealität passiert.

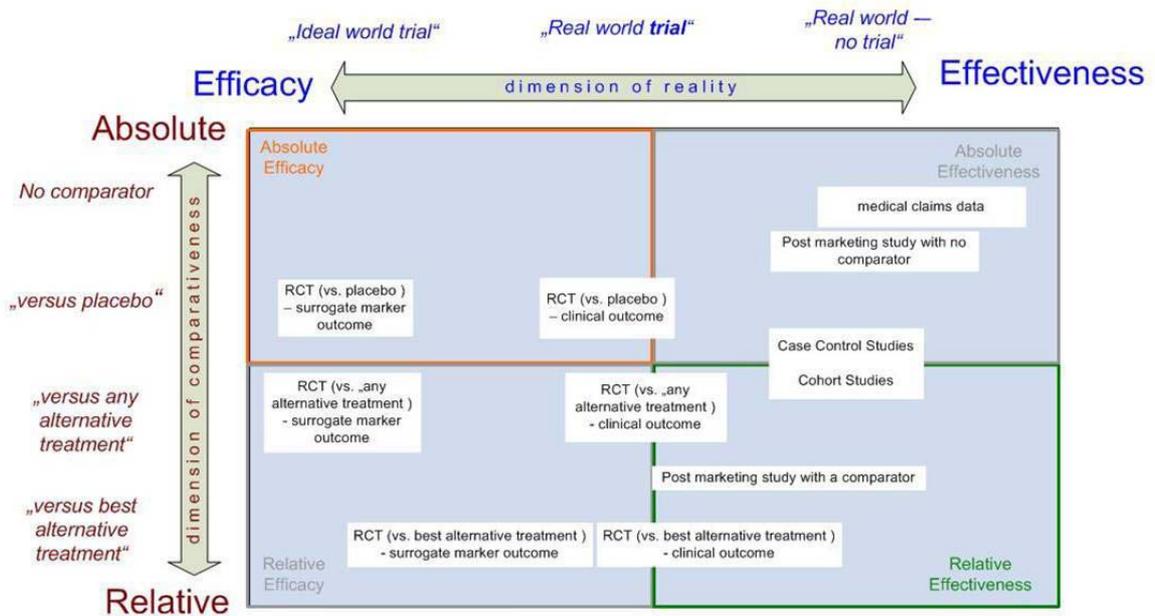


Abbildung 4 Efficacy/ Effectiveness – Spektrum

Quelle: The Pharmaceutical Forum Working Group on Relative Effectiveness 2008³⁰

Geeignete Quellen für Effectiveness-Daten

Übereinstimmend geben die Institutionen an, dass konventionelle klinische Studien vorwiegend Daten zu Efficacy liefern und dass Daten zu Effectiveness und Relative Effectiveness nicht ausreichend vorhanden sind. Aus den Interviews ergaben sich vier Ansätze, wie die Grundlage für Effectiveness-Daten verbessert werden könnte:

- Klinische Studien (große pragmatische Studien/Effectiveness-Studien im Sinne von „pragmatic RCTs“) liefern Daten, die eher auf der Effectiveness-Seite des Spektrums liegen und durchführbar sind.
- Anstelle von Effectiveness wird Efficacy evaluiert oder Effectiveness-Daten werden aus Efficacy-Daten ohne Modellierung extrapoliert.
- Relative Effectiveness-Daten werden aus Modellierungen als integraler Bestandteil von Kosten-Nutzen-Analysen gewonnen.
- Andere Typen von Daten (Post-Marketing-Studien, Beobachtungsstudien, Register und medizinische Abrechnungsdaten) können für REAs genutzt werden.

Die Ansätze wurden jedoch nicht von allen Institutionen befürwortet. Insbesondere wurde eine Modellierung und Einbindung von anderen Datenquellen als klinischen Studien nicht in allen Mitgliedsländern akzeptiert. Verallgemeinernd sank der Grad der Akzeptanz in der Liste genannten Ansätze von oben nach unten.

Fehlende Studien für REAs

Für REAs werden in den Ländern Studien bevorzugt, die ein Arzneimittel direkt mit einem relevanten Komparator vergleichen. In den Interviews wurde jedoch deutlich herausgestellt, dass es an diesen direkt vergleichenden Studien mangelt. Wenn für REAs keine direkten Vergleiche vorliegen, sind indirekte Vergleiche die bestmögliche Alternative, was aber viele Institutionen nicht befürworten. Ebenso sind in Studien die primären Endpunkte und Einschlusskriterien für REAs oftmals ungeeignet und die Beobachtungsdauern zu kurz. Die Hauptursache dafür liegt darin, dass die Studien nach wie vor zum Zwecke der Marktzulassung und nicht für die Erstattungsentscheidung durchgeführt werden. Beispielsweise werden Arzneimittel häufig nur mit Placebo verglichen, da Placebo-kontrollierte Studien im Rahmen der Marktzulassung akzeptiert und in manchen Fällen (z.B. von der US Food and Drug Administration, FDA) sogar gefordert werden. Aus Sicht des Arzneimittelforums wäre ein Ansatz, die Qualität von Studien für REAs zu verbessern, dass die zuständigen Behörden und Institutionen Unternehmen während des Entwicklungsprozesses eines Arzneimittels beraten.

2. Rolle von REAs im Prozess von Preissetzung und Erstattungsentscheidung

REAs sind ein wichtiger, aber nicht der einzige Faktor in einer Erstattungs- oder Preisentscheidung. In den meisten Ländern besteht der Entscheidungsprozess aus zwei Schritten. Der erste Schritt ist die Analyse der Evidenz als wissenschaftliche Grundlage für die Entscheidung und Schritt zwei beinhaltet die tatsächliche Entscheidung, die immer einen gewissen Grad an Werturteil beinhaltet^f. Nicht in allen Ländern ist die wissenschaftliche Bewertung klar vom Entscheidungsprozess getrennt. Aus Sicht der Arbeitsgruppe könnte eine klare Trennung von wissenschaftlicher Evidenzbewertung und nachfolgender Werteentscheidung die Transparenz des Entscheidungsprozesses erhöhen.

In fast allen Ländern bestehen die wissenschaftlichen Assessment-Berichte aus mindestens zwei Teilen – der klinischen und der ökonomischen Evaluation. Manche Länder trennen dabei den Bewertungsprozess der relativen Wirksamkeit klar von der ökonomischen Evaluation, während RE in anderen Ländern im Rahmen von Kosten-Nutzen-Studien geschätzt (d.h. modelliert) wird. Modellierungen von RE außerhalb von ökonomischen Studien sind theoretisch möglich, aber wenig erforscht – und werden daher trotz einiger Initiativen der European Medicines Agency (EMA) kaum angewandt.

3. Informationsfluss zwischen den Bewertungsinstitutionen

Der Grad des Informationsflusses von Bewertungsdaten zwischen den nationalen Behörden der Marktzulassung und den Institutionen, die für Erstattungsentscheidungen zuständig sind, variiert von Land zu Land. In Ländern, in denen eine Institution Bewertungen für beide Prozesse vornimmt, besteht oftmals ein freier Informationsfluss. In einer zweiten Gruppe von Ländern mit unterschiedlichen Institutionen für Marktzulassung und Erstattungsentscheidung ist der vertrauliche Datenfluss gesetzlich geregelt. In einer letzten Kategorie von Ländern ist der Datenaustausch zwischen Marktzulassungs- und den Erstattungsbehörden gesetzlich untersagt.

Auch der Austausch von Informationen zu REAs zwischen den Ländern ist wissenschaftlich bedeutsam und könnte eine Multiplikation von Bewertungen vermeiden. Aus Sicht des Arzneimittelforums bedarf die Möglichkeit des Informationsaustauschs auf EU-Ebene insgesamt einer rechtlichen Klärung. Es betont zugleich, dass die tatsächliche Entscheidungsbefugnis im nationalen Recht verbleibt. Aufgrund unterschiedlicher Werte, Budgets, Ziele oder Prioritäten im Gesundheitssystem kann eine ähnliche wissenschaftliche Grundlage unterschiedliche Erstattungs- und Preisentscheidungen nach sich ziehen.

^f In manchen Ländern folgt als dritter Schritt noch eine formaljuristische Entscheidung durch das Gesundheitsministerium oder den Sozialversicherungsträger.

C Netzwerkentwicklung und Kollaboration für Relative Effectiveness Assessments

In ihrem dritten großen Arbeitspaket analysierte die Arbeitsgruppe bestehende europäische Netzwerke zu Relative Effectiveness und entwickelte Empfehlungen zur weiteren Netzwerkbildung und Kollaboration.

Eine Befragung ergab, dass so gut wie alle EU-Mitgliedsländer über bilaterale oder multilaterale Kollaborationen miteinander kommunizieren. Die wichtigsten Netzwerke und Kollaborationen zum Thema REA sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Tabelle 5 Netzwerke und Kollaborationen zu Relative Effectiveness Assessment

Netzwerk	Zweck
AGREE Collaboration	Verbesserung der Qualität und Wirksamkeit von klinischen Leitlinien durch Etablierung eines gemeinsamen Rahmenwerks für ihre Entwicklung, Veröffentlichung und Bewertung
EUneHTA Collaboration	Etablierung eines wirksamen und nachhaltigen europäischen Netzwerks für Health Technology Assessment, das Informationen für politische Entscheidungen liefert
Guidelines International Network (G-I-N)	Förderung der systematischen Entwicklung von klinischen Leitlinien
Medical Evaluation Committee (MEDEV)	Austausch von Erfahrungen in der Arzneimittelbewertung
Networking of the Competent Authorities for Pricing and Reimbursement of Pharmaceuticals ("Slovenian Presidency initiative")	Identifizierung und Diskussion von hochrangigen Themen in Bereich der Preisbildung und Erstattung von Arzneimitteln
Nordic collaboration on medicines	Austausch in Bereich der Evaluation von erstattungsfähigen Arzneimitteln in Nordeuropa
Nordic Pharmaco Epidemiological Network (NorPEN)	Pharmakoepidemiologie-Netzwerk in Nordeuropa
Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information (PPRI)	Initiative zum Informationsaustausch zu brennenden Themen der Arzneimittelpolitik aus Public Health Perspektive
European Patients' Forum	Kollaboration von Patientenorganisationen
Transparency Committee	EU Institution zur Transparenzrichtlinie
UK-Germany-France – Collaboration	Austausch von Erfahrungen bei der Arzneimittelbewertung in Deutschland, Frankreich und Großbritannien
Working Group on Relative Effectiveness Assessment	Arbeitsgruppe des Arzneimittelforums (endete 2008)

Quelle: The Pharmaceutical Forum Working Group on Relative Effectiveness 2008³⁰

Die Arbeitsgruppe unterschied zwei unterschiedliche Ebenen der Kollaboration in Netzwerken: eine politisch-strategische Ebene und eine wissenschaftlich-technische Ebene. Aus Sicht der Arbeitsgruppe sollten Netzwerke folgende Zielstellung haben.

Politisch-strategische Netzwerke:

- Lernen aus den Faktoren für Erfolg und Misserfolg anderer Organisationen in Politik und Strategie
- Einvernehmliche Problemlösung
- Harmonisierung von Methodik, Politik oder Strategie, wo angebracht
- Ansprechpartner für Stakeholder

Wissenschaftlich-technische Netzwerke:

- Austausch von REAs mit dem Ziel, die Qualität der individuellen Assessments zu verbessern und voneinander zu lernen
- Führen einer Clearingstelle für REAs (ähnlich derer, die für Leitlinien und HTA existieren); Finanzierung und sprachliche Herausforderungen müssten dafür geklärt werden
- Austausch von Informationen aus Postmarketingstudien für RE (und möglicherweise Koordinierung, um Duplikationen zu vermeiden)

Um diese Aufgaben zu erfüllen kann nach Ansicht der Arbeitsgruppe auf bestehende Netzwerke zurückgegriffen werden; eine Neugründung zum Thema REA hält sie nicht für erforderlich. Sie schlägt das *Network of the Competent Authorities for Pricing and Reimbursement of Pharmaceuticals* ("Slovenian Presidency Initiative"), das *Medical Evaluation Committee (MEDEV)* und die *EUnetHTA Collaboration* vor. Sie empfahl, verstärkt in Ressourcen der Netzwerke (finanziell, zeitlich, IT-technisch) zu investieren. Für entscheidend hielt die Arbeitsgruppe auch, dass regulatorische Institutionen einschließlich der EMA und relevante Stakeholder Mitglieder der Netzwerke sind. Die Arbeitsgruppe schlug schließlich vor, dass die Netzwerke die von der Arbeitsgruppe entwickelten Definitionen und konsentierten Kernprinzipien für REAs aufgreifen.

Schlussfolgerungen und Empfehlungen des Arzneimittelforums

Das Arzneimittelforum konsentierte auf Basis der geschilderten Ergebnisse in der Arbeitsgruppe eine Reihe von Schlussfolgerungen und sprach spezifische Empfehlungen zum Thema Relative Effectiveness Assessments aus²⁵.

In seinen **Schlussfolgerungen** erinnerte das Arzneiforum zunächst daran, dass die Evaluation von Arzneimitteln und der Entscheidungsprozess bei Preisbildung und Erstattungsfähigkeit in der nationalen Befugnis der jeweiligen Mitgliedstaaten liegen. Nichtsdestotrotz betonte es die Wichtigkeit für die Mitgliedsländer, Informationen über ihre jeweiligen Kriterien, Verfahren und Aktivitäten bei REAs auszutauschen. Es sieht einen Zusatznutzen darin, gemeinsame Arbeitsdefinitionen und Prinzipien für REA zu nutzen und Informationen über die Entwicklung von Methoden zur Messung der relativen Wirksamkeit auszutauschen.

Das Arzneimittelforum formulierte zum Thema Relative Effectiveness zwei spezifische **Empfehlungen**, die es an die Europäische Kommission, die EU-Mitgliedsländer und Stakeholder (pharmazeutische Industrie, Sozialversicherungen, Angehörige der Gesundheitsberufe, Patientenorganisationen) richtete:

- (1) Es sollten abgestimmte Prinzipien für eine gute Praxis bei REAs implementiert werden und
- (2) es sollte der Austausch von Informationen für REAs gefördert werden, um die Nutzbarkeit und Übertragbarkeit von Daten zu verbessern.

In seinem Schlussdokument führt das Arzneimittelforum die Empfehlungen weiter aus, die in Anhang C nachzulesen sind.

Als übergreifendes und wesentliches Ergebnis des Arzneimittelforums kann der dreijährige Arbeitsprozess an sich gesehen werden, da er erfolgreich viele unterschiedliche Stakeholder zu den drei großen Themenkomplexen des Forums zusammenbrachte²⁴: Der Nutzen des Forums liegt somit vorrangig darin, dass die Zusammenarbeit in einem auf Konsens ausgerichteten Prozess das Verständnis für Positionen und Anliegen der beteiligten Parteien stärkte und es ermöglichte, Empfehlungen zu prioritären Themen für die zukünftige Arbeit in der Arzneimittelpolitik zu geben. Für die Öffentlichkeit intransparent bleibt allerdings, auf welcher methodischen Grundlage der Konsens im Arzneimittelforum und in den Arbeitsgruppen zustande kam und ob bzw. wie die Ergebnisse von einzelnen Interessengruppen geprägt sind.

III. Das nationale US-Programm für Comparative Effectiveness Research

Comparative effectiveness research is the conduct and synthesis of research comparing the benefits and harms of different interventions and strategies to prevent, diagnose, treat and monitor health conditions in “real world” settings. The purpose of this research is to improve health outcomes by developing and disseminating evidence-based information to patients, clinicians, and other decision-makers, responding to their expressed needs, about which interventions are most effective for which patients under specific circumstances. Federal Coordinating Council for Comparative Effectiveness Research 2009³⁵

Ziel des nationalen Programms für Comparative Effectiveness Research

Im Februar 2009 verabschiedeten die USA das Wirtschaftsförderungsgesetz „American Recovery and Reinvestment Act (ARRA)“ und stellten damit 1,1 Milliarden US-Dollar für Forschung der vergleichenden Wirksamkeit von Gesundheitsintervention bereit (engl. Comparative Effectiveness Research, CER)³⁴. Das Konjunkturpaket ist eine Antwort auf die Wirtschaftskrise und den Zusammenbruch der Finanzmärkte und umfasst mit einer Gesamtinvestition von 787 Milliarden US-Dollar verschiedenste nationale Maßnahmen und Programme u.a. in den Bereichen Arbeitsmarkt, Bildung, Gesundheit, Energieversorgung und Infrastruktur.

Obwohl die Förderung von Comparative Effectiveness Research innerhalb des Gesamtgesetzespakets einen vergleichsweise geringen Posten darstellt, erhöht es die finanzielle Ausstattung dieses Forschungsbereichs erheblich. Ziel der Initiative ist es, bestehende Forschungslücken zur Alltagswirksamkeit von Gesundheitsinterventionen im Vergleich zu Alternativen zu schließen. CER soll evidenzbasierte Informationen liefern, um Kliniker und Patienten darin zu unterstützen, fundierte medizinische Entscheidungen zu den wirksamsten und jeweils am besten geeigneten Behandlungsoptionen zu treffen. Dies schließt eine Analyse der vergleichenden Wirksamkeit für bestimmte Patientengruppen (z.B. ethnische Minderheiten, Personen mit Behinderungen, Kinder, Ältere, Patienten mit mehreren chronischen Erkrankungen) ein.

CER soll zudem der evidenzbasierten Information von Politikern oder anderen Entscheidungsträgern z.B. bei präventiven Maßnahmen dienen³⁵. CER wird als ein wesentliches Instrument verstanden, um die Versorgungsqualität im amerikanischen Gesundheitssystem zu verbessern, ungerechtfertigte Variationen in der Versorgung abzubauen und Kosten zu kontrollieren. Die Anwendung unnötiger, teurer oder veralteter Interventionen soll vermieden werden während sich zugleich die gesundheitlichen Ergebnisse verbessern.

Hintergrund zu Comparative Effectiveness Research in den USA

CER steht in einer langen Tradition der evidenzbasierten Gesundheitsforschung in den USA. Diese begann mit dem weltweit ersten nationalen Health Technology Assessment-Programm in der 1970er Jahren unter der Führung des Office of Technology Assessment, das 1995 wieder geschlossen wurde. In der 1980er Jahren entstanden evidenzbasierte Medizin (EbM) und Effectiveness Research aus der klinischen Epidemiologie heraus. Es folgte der Forschungszweig *Outcomes Research* in den 1990er Jahren. Seit Anfang des neuen Jahrtausends schließlich widmet sich die US-Gesundheitsforschung zunehmend dem Bereich Comparative Effectiveness Research, die ihre gesetzliche Verankerung in der Agency for Healthcare Research and Quality (AHQR) erstmals im Medicare Modernization Act von 2003 fand (siehe Abschnitt zu Agency for Healthcare Research and Quality).

Zu dieser Vielzahl an wissenschaftlichen Strömungen im Bereich der evidenzbasierten Forschung existiert in den USA eine Fülle von öffentlichen und kommerziellen Bewertungsinstitutionen und Entscheidungsträgern, die voneinander unabhängig agieren. Grund dafür ist das stark dezentralisierte und marktwirtschaftlich orientierte US-amerikanische Gesundheitssystem. In den USA ist traditionell eine allgemeine Abneigung gegen zentral gesteuerte Entscheidungsinstanzen weit verbreitet, was zuletzt die durch Präsident Barak Obama hart erkämpfte Gesetzgebung zur allgemeinen Versicherungspflicht in den USA verdeutlichte.

Im Ergebnis ist CER als solches keine neue Errungenschaft in den USA und viele US-Organisationen sind seit längerem in diesem Forschungsbereich aktiv. Jedoch waren die Initiativen bisher kaum koordiniert und die Ergebnisse dieser Forschung fanden keine große Verbreitung³⁶. Abhilfe sollen nun die durch das ARRA-Gesetz bereitgestellten Finanzmittel und geschaffenen Strukturen des nationalen CER-Programms schaffen.

Struktur des nationalen Programms für Comparative Effectiveness Research

Das ARRA-Gesetz verteilte die Mittel für das nationale CER-Programm auf drei föderale Behörden bzw. Agenturen: 300 Million US-Dollar ging an die Agency for Healthcare Research and Quality und je 400 Millionen US-Dollar an die National Institutes of Health (NIH) und das Office of the Secretary of Health and Human Services (OS). Zudem schuf das Gesetz als übergeordnetes, koordinierendes Organ den „Federal Coordinating Council for Comparative Effectiveness Research“. Schließlich erhielt das Institute of Medicine (IOM) – eine unabhängige Non-Profit-Einrichtung der US National Academy of Sciences für Gesundheit – das Mandat, Empfehlungen für national prioritäre Forschungsthemen für CER auszusprechen. Die in das Programm involvierten Einrichtungen und ihre Aktivitäten werden im Folgenden dargestellt.

Federal Coordinating Council for Comparative Effectiveness

Der Federal Coordinating Council for Comparative Effectiveness Research setzt sich aus 15 Mitgliedern zusammen – vorwiegend Ärzte, die in verschiedenen nationalen Gesundheitsagenturen oder -behörden der USA tätig sind. Der Rat hat den gesetzlichen Auftrag, jährlich an den US-Präsidenten und den Kongress über derzeitige Aktivitäten zu CER zu berichten. Er spricht zudem Empfehlungen an das OS, dem obersten und geschäftsführenden Organ des Gesundheitsministeriums, aus, welche CER-Projekte von diesem gefördert werden sollen³⁵. Dies betrifft insbesondere Projekte, die mit geringer Wahrscheinlichkeit von anderen Organisationen finanziert werden und daher einzig eine Förderungsmöglichkeit über das OS haben.

Das Gesetz schließt ausdrücklich aus, dass sich der Council mit Fragen zur Erstattung oder Preissetzung von Interventionen befasst. Sein Mandat bezieht sich daher auf die Anwendung von CER in der klinischen Praxis und in Präventionsprogrammen³⁷.

Als ersten Schritt konkretisierte der Council auf Basis des ARRA-Gesetzes seine Zielstellung, die er in seinem Bericht vom Juni 2009 an den Präsidenten und den Kongress veröffentlichte (s. Box 4)³⁵

Box 4 Ziele des Federal Coordinating Council for Comparative Effectiveness Research

1. Entwicklung einer Definition, Festlegung von Kriterien für die Prioritätensetzung, Schaffung eines strategischen Rahmens und Identifikation von Prioritäten, die das Fundament für CER bilden
2. Förderung einer optimalen Koordination von CER, die von den nationalen Behörden durchgeführt oder finanziert wird
3. Formulierung von Empfehlungen für die Investition von 400 Millionen US-Dollar an das OS

Quelle: Federal Coordinating Council for Comparative Effectiveness Research 2009³⁵

Entsprechend seiner Zielsetzung erarbeitete der Federal Coordinating Council (A) eine Definition für CER, entwickelte (B) Priorisierungskriterien und (C) einen strategischen Rahmen für Aktivitäten und Investition in CER sprach darauf basierend (D) Empfehlungen für vom OS zu fördernde Projekte aus. Die jeweiligen Ergebnisse des Rats werden im Folgenden dargestellt.

A Definition von Comparative Effectiveness Research

Als einen ersten Schritt legte der Council unter Berücksichtigung bereits bestehender Definitionen (beispielsweise vom IOM oder von der AHQR) fest, was unter Comparative Effectiveness Research in den USA zu verstehen ist. Demnach ist CER „die Durchführung und Synthese von Forschung, die den Nutzen und Schaden von verschiedenen Interventionen und Strategien unter Alltagsbedingungen vergleicht, um Krankheiten vorzubeugen, zu diagnostizieren, zu behandeln und zu überwachen“. Zu

vergleichende Interventionen umfassen Arzneimittel, Prozeduren, medizinische und technische Hilfsmittel und Geräte, diagnostische Tests, Verhaltensänderungen und Strategien des Versorgungssystems. Die Informationen sind unter Patienten, Klinikern und anderen Entscheidungsträgern entsprechend ihres geäußerten Informationsbedarfs aktiv zu verbreiten³⁵.

Die Schlüsselemente dieser Forschung sind also der unmittelbare Vergleich der Wirksamkeit von Interventionen, die Beobachtung von Patienten in typischen alltäglichen Versorgungssituationen und das Ziel, Entscheidungen auf den Bedarf von Patientengruppen bzw. von individuellen Patienten abzustimmen³⁸. Aus Sicht des Council sollten sich CER und das Konzept der personalisierten Medizin⁸ dabei gegenseitig ergänzen, da beide darauf zielen, eine Arzneimitteltherapie an die spezifischen Charakteristika eines individuellen Patienten und einer Krankheit anzupassen.

Zweck von CER ist es, gesundheitliche Ergebnisse zu verbessern, indem evidenzbasierte Informationen darüber generiert werden, welche Interventionen bei bestimmten Patienten unter bestimmten Bedingungen am wirksamsten sind. Um diese Informationen bereit zu stellen, muss CER einen umfassenden Bereich von gesundheitsbezogenen Ergebnissen für verschiedene Patientengruppen und Subgruppen beurteilen. CER umfasst daher viele Formen der Sekundär- und Primäranalyse von Daten und reicht von systematischen Übersichtsarbeiten (engl. *systematic reviews*), über randomisierte kontrollierte Studien und Beobachtungsstudien bis zur Auswertung von klinischen Registern und Routinedaten. Diese Forschung macht die Entwicklung, Erweiterung und Anwendung einer Vielfalt von Datenquellen und Methoden erforderlich.

B Priorisierungskriterien des Federal Coordinating Council

Der Council verfasste explizite Kriterien, die CER als Minimalstandard erfüllen muss, um Berücksichtigung im vom ARRA abgedeckten Förderprogramm zu finden. Er legte zudem Priorisierungskriterien fest, um zu entscheiden, in welche CER-Projekte investiert werden sollte (Tabelle 6).

⁸ Das Konzept der personalisierten Medizin ist ein Ansatz, der die systematische Anwendung von Informationen über einen individuellen Patienten nutzt, um präventive oder therapeutische Maßnahmen gezielt auszuwählen. Der Ansatz verwendet dabei molekulare Erkenntnisse sowie molekularidiagnostische Tests, um eine präzise Abstimmung der Therapie und Kontrolle der Krankheit zu erreichen.

Tabelle 6 Priorisierungskriterien des Federal Coordinating Council

Minimalstandards für CER

Die Forschung muss

- innerhalb der gesetzlichen Vorgaben des ARRA-Gesetzes erbracht werden und der CER-Definition des Councils folgen,
- das Potential besitzen, eine fundierte Entscheidungsfindung von Patienten, Ärzten und anderen Stakeholdern zu unterstützen,
- dem geäußerten Informationsbedarf von Patienten, Ärzten oder anderen Stakeholdern entsprechen,
- die Machbarkeit der Projekte zu bestimmten Themen (einschließlich zeitlicher Erfordernisse) ermöglichen.

Priorisierungskriterien für wissenschaftlich wertvolle Forschung und Investition in CER

- Potentieller Einfluss auf Prävalenz von Erkrankungen bzw. auf Krankheitslast, auf Variabilität von gesundheitlichen Ergebnissen, auf Kosten; Potential, den Nutzen für Patienten zu verbessern bzw. Schaden zu verringern
- Potential, Comparative Effectiveness bei verschiedenen Populationen und Patientensubgruppen zu bewerten (insbesondere bisher zu wenig beforschte Gruppen wie ethnische Minderheiten, Personen mit Behinderungen, Kinder, Ältere, Patienten mit mehreren chronischen Erkrankungen); Einbeziehung von Fachgesellschaften in die Forschung
- Unsicherheit der Entscheidungsträger in Managemententscheidungen im klinischen Alltag oder bei Public Health-Maßnahmen und zur Variabilität in der Versorgungspraxis
- Aufgreifen des Forschungsbedarf oder der Forschungslücken, welche wahrscheinlich nicht von anderen Organisationen abgedeckt werden
- Potential für einen vervielfältigenden Effekt (z.B. Legen der Grundlage für CER wie Aufbau der Dateninfrastruktur und Entwicklung von Methoden, Aus- und Weiterbildung oder Generierung von Investitionen außerhalb der Regierung)

Quelle: Federal Coordinating Council for Comparative Effectiveness Research 2009³⁵

C Strategischer Rahmen für Aktivitäten und Investition

Der Council entwickelte ein Rahmenwerk, um die derzeitigen CER Aktivitäten in den USA zu kategorisieren. Dies sollte Forschungslücken identifizieren helfen, um daraus Empfehlungen für Entscheidungen zu prioritären Forschungsgebieten bzw. deren Förderung abzuleiten. Demnach können Aktivitäten und Investitionen in CER in vier Kernkategorien unterteilt werden (Abbildung 5)

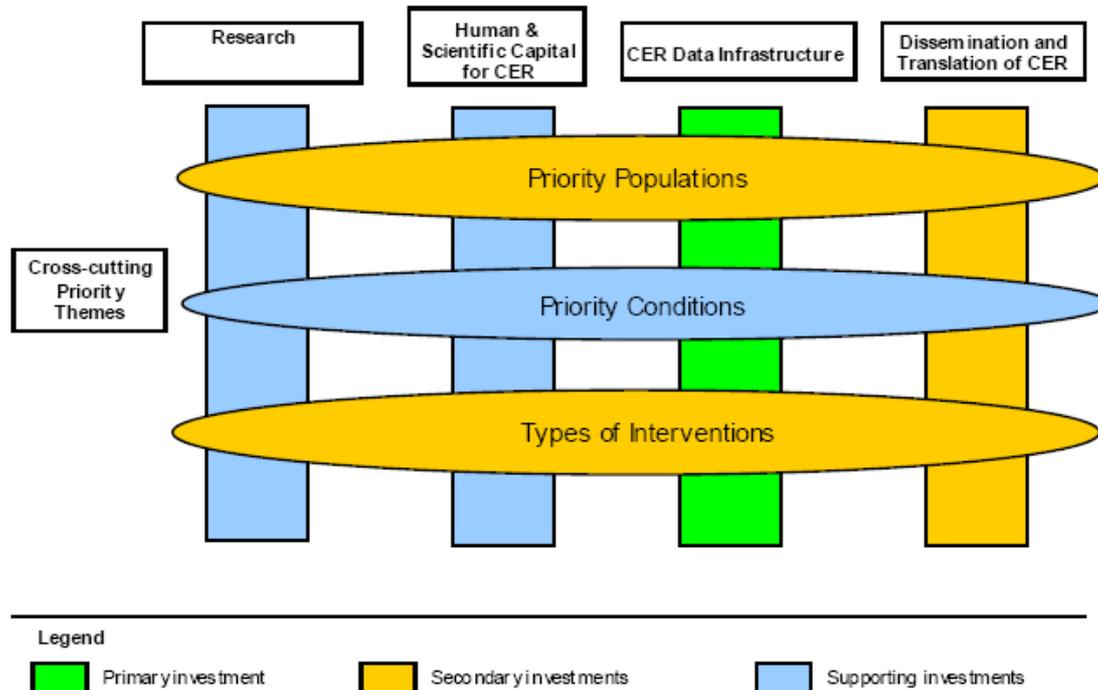


Abbildung 5 Strategischer Rahmen für Investition in Comparative Effectiveness Research
 Quelle: Federal Coordinating Council for Comparative Effectiveness 2009³⁵

- **Forschung** (z.B. Vergleich der medikamentösen Therapien bei einer bestimmten Erkrankung, Vergleich des Prozesses der stationären Entlassung von Patienten A mit einem Entlassungsprozess B)
- **Human- und Forschungskapital** (z.B. Ausbildung von Forschern, um CER durchzuführen, Weiterentwicklung der CER-Methodik)
- **Dateninfrastruktur** für CER (z.B. Entwicklung eines dezentralisierten, praxisbasierten Datennetzwerks, längsschnittlich angelegte administrative Datenbanken, elektronische Gesundheitsakten oder Patientenregister und deren Verknüpfung)
- **Verbreitung und Umsetzung** von CER (z.B. Aufbau von Instrumenten und Methoden, um die Ergebnisse von CER unter Klinikern, Patienten und anderen Entscheidungsträgern zu verbreiten und CER in die Praxis umzusetzen)

Investitionen oder Aktivitäten zu einer bestimmten Thematik können einer einzigen Kernkategorie zugeordnet sein oder aber mehrere Kernkategorien überschreiten. Die Thematik kann sich auf

- bestimmte **Erkrankungen** bzw. Situationen (z.B. Krebs, Herzinsuffizienz)
- bestimmte **Patientenpopulationen** und
- bestimmte **Arten von Interventionen** (z.B. Geräte, Verhaltensänderungen, Versorgungssysteme) beziehen.

Diese drei Bereiche bezeichnet der Council als Querschnittskategorien (querliegend in Abbildung 5).

D Empfehlungen an das Gesundheitsministerium zu prioritär zu fördernden Themen

Den strategischen Rahmen verwendete der Council für eine erste Bestandsaufnahme, um Themen zu identifizieren, die aus seiner Sicht prioritär beforscht und gefördert werden sollten. In diesen Priorisierungsprozess als auch in die Entwicklung des strategischen Rahmens band der Council die amerikanische Öffentlichkeit und unterschiedlichste Stakeholder ein^h.

Gemäß seinem Auftrag sprach der Council auf dieser Basis schlussendlich Empfehlungen an das OS des Gesundheitsministeriums aus, in welchen Gebieten es seine Mittel von 400 Millionen US-Dollar investieren sollte. Er unterteilte diese in primäre, sekundäre und unterstützende Investitionen in CER:

Als das Gebiet, in das **primär**, d.h. ein Großteil der Mittel des OS investiert werden sollte, identifizierte der Council die Kernkategorie „Entwicklung der Dateninfrastruktur von CER“, da in dieser die entscheidende Grundlage für eine erfolgreiche CER gesehen wurde (grün in Abbildung 5). Als **sekundäre** Gebiete (gelb in Abbildung 5), die ebenfalls wichtig sind, aber jeweils einer geringeren finanziellen Ausstattung bedürfen, empfahl der Council Investitionen in die Kernkategorie „Verbreitung und Umsetzung von CER“ und in die Querschnittskategorien „prioritäre Patientenpopulationen“ und „prioritäre Arten von Interventionen“. **Unterstützend** sollten schließlich Investitionen in die Kernkategorien „Human- und Forschungskapital“ und „Forschung“ sowie in die Querschnittskategorie „Erkrankungen“ getätigt werden. In Anhang D sind die Empfehlungen des Council genauer ausgeführt.

Empfehlungen des Institutes of Medicine

Wie der Federal Coordinating Council for Comparative Effectiveness betonte, richteten sich seine Empfehlung zu CER-Investitionen an das Gesundheitsministerium bzw. dessen ausführendes OS. Die AHQR und NIH setzen gemäß ihres Auftrags und ihrer Tradition andere Schwerpunkte innerhalb der CER (siehe dort). Eine wichtige Rolle spielte hierfür das Institute of Medicine (IOM) und sein Bericht „Initial National Priorities for Comparative Effectiveness Research“ vom Juni 2009³⁹. Das IOM formulierte darin gemäß seinem Mandat durch das ARRA-Gesetz Empfehlungen zu konkreten Forschungsthemen, die durch das nationale CER-Programm prioritär beantwortet werden sollten. Es schuf damit die strukturelle Grundlage für alle national zu fördernden CER-Projekte.

^h In Columbia und Chicago fanden drei öffentliche Anhörungen statt. Der Council wertete die über seine Webseite eingereichte Kommentare und Stellungnahmen zu seinen verschiedenen Arbeitsdokumenten aus und überarbeitete diese auf Basis die Rückmeldungen von über 300 Personen und Organisationen (Verbände und Fachgesellschaften, Wissenschaft, Verbraucher- und Patientenorganisationen, Kostenträger, Krankenhäuser, private Wirtschaft einschließlich Pharmaunternehmen, Stiftungen, Public Health Einrichtungen etc.). Die meisten Kommentare ließen sich den Bereichen „Priorisierung der Forschungsfelder“, „Entwicklung der Infrastruktur für CER“, „Methodik und Durchführung von CER“, „Versorgungssystem“, „Wissenstransfer“, „Kosten“, „gesundheitliche Ungleichheit“ und „Personalisierte Medizin“ zuordnen. Eine Zusammenfassung der Kommentare findet sich im Anhang des ersten Berichts des Councils vom Juni 2009.

Ähnlich dem Federal Council band das Institut die amerikanische Öffentlichkeit und verschiedene Stakeholder in den Prozess der Priorisierung ein, indem es um konkrete Vorschläge zu Forschungsfragen für CER bat. Aus den 1546 Antworten kondensierte das IOM hundert prioritäre Forschungsthemen für CER, die es wiederum in Gruppen von hochprioritären bis niedrig prioritären Themen unterteilte (Abbildung 6).

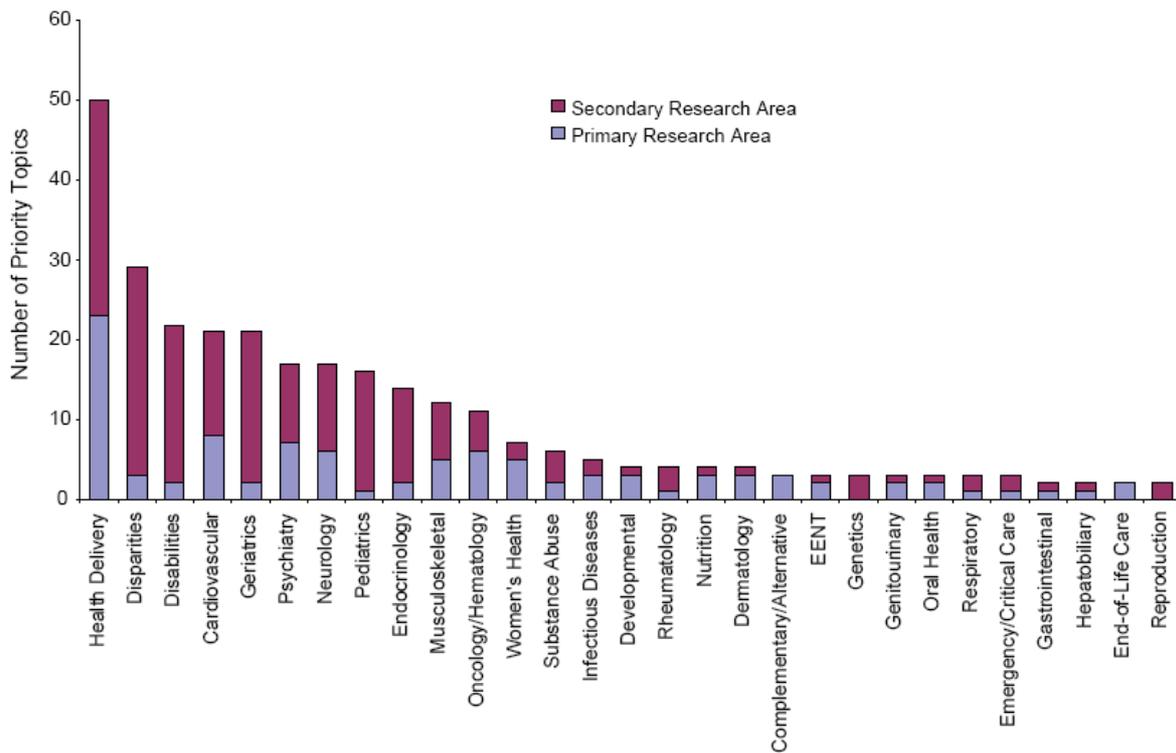


Abbildung 6 Empfohlene Prioritäten für Comparative Effectiveness Research
Quelle: Institute of Medicine 2009³⁸

Dass die Hälfte der hundert empfohlenen Forschungsthemen Fragestellungen zu bestimmten Aspekten des Versorgungssystems darstellen, macht den besonderen Stellenwert und Bedarf in diesem Forschungsbereich deutlich⁴⁰. Nahezu ein Drittel der anderen primären Forschungsthemen widmen sich Fragestellungen bei ethnischen Minderheiten; rund ein Fünftel bezieht sich auf funktionale Einschränkungen und Behinderungen. Andere Schlüsselthemen sind kardiovaskuläre Krankheiten, geriatrische Konditionen sowie psychiatrische und neurologische Störungen und pädiatrische Themen.

Die komplexe und langfristige ausgelegte Agenda des IOM und die Priorisierungskriterien des Federal Coordinating Council in ein Portfolio zu spezifischen Forschungsprojekten zu übersetzen ist der entscheidende Schritt, dem sich derzeit alle involvierten Behörden und Agenturen in den USA stellen müssen⁴¹. Denn auch mit seiner großzügigen Ausstattung kann das nationale CER-Programm nicht alle prioritären Themenfelder zeitgleich bearbeiten. Vor diesem Hintergrund und unter dem gemeinsamen Dach des nationalen CER-Programms setzen die drei nationalen Behörden AHQR, OS

und NIH daher jeweils eigene Schwerpunkte. Deren derzeitigen Aktivitäten im Bereich CER werden im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Agency for Healthcare Research and Quality (AHQR)

Die Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, ehemals Agency for Health Care Policy and Research) ist die führende nationale Institution für evidenzbasierte Entscheidungsunterstützung und Versorgungsforschung in den USA⁴². Als eine von zwölf Behörden ist sie dem nationalen Gesundheitsministerium (engl. *United States Department of Health and Human Services*) unterstellt⁴³.

Der Auftrag der AHQR umfasst die evidenzbasierte Bewertung gesundheitlicher Maßnahmen sowie die Durchführung und Unterstützung von Studien zur Wirksamkeit von diagnostischen, therapeutischen und präventiven Maßnahmen. Die Ergebnisse dieser Projekte sollen dazu dienen, medizinische Entscheidungsprozesse zu unterstützen. Bereits seit 2005 Jahren realisiert und fördert das Institut dabei Projekte im Bereich Comparative Effectiveness Research, die es unter dem Titel *Effective Health Care (EHC)* Programm führt. Er erhielt das Mandat für dieses Programm durch den Medicare Prescription Drug, Improvement, and Modernization Act von 2003⁴⁴.

Die AHRQ führt zudem ein HTA-Programm, dessen Zielgruppe die Centres for Medicare and Medicaid Services sind, welche den nationalen Leistungskatalog für diese beiden öffentlich finanzierten Gesundheitsprogramme in den USA spezifizieren⁴⁵. An der AHQR sind auch das National Guideline Clearinghouse⁴⁶ sowie die U.S. Preventive Task Force (USPSTF)⁴⁷ angesiedelt. Übergeordnetes Ziel dieses Instituts ist es, die Qualität, Sicherheit, Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit der Gesundheitsversorgung in den USA zu verbessern und evidenzbasierte Entscheidungsfindung zu fördern. Um seine Ziele umzusetzen nutzt es eine Vielfalt von Finanzierungsmechanismen wie Forschungszuschüsse, Verträge und Vereinbarungen unter Einbindung akademischer Einrichtungen, Forschungszentren in den USA und Kanada sowie nationaler, regionaler und lokaler Organisationen oder Agenturen.

Aktivitäten und Produkte der AHQR zu Comparative Effectiveness Research

Die Aktivitäten zu CER führt die AHQR wie erwähnt unter dem *Effective Health Care (EHC)* Programm, das seit 2005 besteht. Es wurde mit den 2009 durch das ARRA-Gesetz zusätzlich bereitgestellten Mitteln von 300 Millionen US-Dollar weiter ausgebaut.

Das Programm hat drei Säulen⁴⁸: die Synthese von vorhandenen Evidenz, die Generierung von neue Evidenz sowie die Kommunikation und Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse (Tabelle 7).

Tabelle 7 Säulen des Effective Health Care Programms der AHQR

Synthese von Evidenz:

Erstellung systematischer Übersichten auf Basis von publizierter und unpublizierter Literatur (Sekundärstudien) in Zusammenarbeit mit 15 akademischen Institutionen (*Evidence-based Practice Centers [EPC] Program*⁴⁹, durch das ARRA-Gesetz mit 25 Millionen US-Dollar zusätzlich ausgestattet)

Generierung von Evidenz:

Durchführung bzw. Förderung von Primärstudien in Bereichen mit Evidenzlücken in Form von vier Programmen bzw. Projekten (durch ARRA mit insgesamt 173 Millionen US-Dollar zusätzlich ausgestattet):

- *Developing Evidence to Inform Decisions about Effectiveness [DECIIDE] Program*⁵⁰: beschleunigte Durchführung von Studien zur Wirksamkeit, Sicherheit und Eignung von medizinischen Verfahren
- *Centers for Education and Research on Therapeutics [CERTs] Program*⁵¹: Initiative, um das Bewusstsein zu Nutzen und Schaden von neuen und bestehenden Therapien und von kombinierten Therapien zu erhöhen
- *Clinical and Health Outcomes Initiative in Comparative Effectiveness (CHOICE) Program*⁵²: erster US-weiter Ansatz einer Serie von pragmatischen klinischen Studien, die in Form von neuen Studiendesigns die vergleichende Alltagswirksamkeit von Interventionen messen
- Register zu bestimmten Krankheiten, diagnostischen Tests, Medizinprodukten oder chirurgischen Interventionen

Evidenzkommunikation und –umsetzung:

Übersetzung der Ergebnisse aus den Sekundär- und Primärstudien in sprachliche Formate, die für verschiedene Zielgruppen geeignet sind; Umsetzung der evidenzbasierten Erkenntnisse (in Zusammenarbeit mit dem Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science⁵³, durch ARRA zusätzlich ausgestattet mit rund 35 Millionen US-Dollar)

Quelle: Agency for Healthcare Research and Quality 2010⁴⁴

Dementsprechend entstehen im EHC Programm drei wesentliche Produkte:

1. *Research Reviews* bewerten systematisch und umfassend bereits abgeschlossene Studien zu direkten Vergleichen verschiedener Interventionen und synthetisierten deren Ergebnisse zu Effectiveness (Nutzen und Schaden). Zudem identifizieren sie Gebiete, in denen weiterer Forschungsbedarf besteht. Das Sonderformat *Technical Briefs* befasst sich dabei gezielt mit neu entstehenden diagnostischen oder therapeutischen Verfahren (*emerging technologies*).
2. *Original Research Reports* entsprechen Berichten zu Primärstudien unterschiedlichsten Designs, die Datenbanken mit Routinedaten und andere wissenschaftliche Quellen heranziehen, um praxisorientierte Fragen zur Wirksamkeit von Interventionen zu beantworten.
3. *Summary Guides* sind sprachlich abgestimmte Zusammenfassungen der obigen Berichte für Kliniker, Verbraucher und Patienten sowie politische Entscheidungsträger.

Seit Beginn des EHC Programms im Jahr 2005 hat die AHQR 18 systematische Übersichten (*Effectiveness Reviews*) und 11 Primärstudien (*Original Research Reports*) publiziert, die die Alltagswirksamkeit von Interventionen verglichen haben. Sie befassten sich mit Fragestellungen in neun Themengebieten (Kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebserkrankungen, Muskel- und Skeletterkrankungen, Diabetes mellitus, pulmonale Erkrankungen, neurologische Erkrankungen, Gastrointestinale Erkrankungen, psychiatrische Erkrankungen, Schwangerschaft und Geburt, Stand Juli 2010). Alle Produkte sind über die Website des EHC Programs in einer Datenbank recherchier- und abrufbar⁵⁴.

Weitere Aktivitäten

AHQR nutzt die Mittel des ARRA-Gesetzes für eine Reihe weitere Aktivitäten im Bereich CER. Dazu zählt die Weiterentwicklung der Methodik, die Identifikation von neuen und sich entwickelnden Themen (Horizon Scanning, rund 10 Millionen US-Dollar)⁵⁵, das Angebot von Aus- und Weiterbildungsmöglichkeiten für Wissenschaftler in diesem Forschungsbereich (rund 20 Millionen US-Dollar)⁵⁶ und die Einrichtung eines Bürgerforums (rund 10 Millionen US-Dollar)⁵⁷.

AHQR-Kriterien zur Priorisierung von Projekten zu Comparative Effectiveness Research

Um zu entscheiden, welche CER-Projekte es innerhalb des EHC Programms durchführt bzw. auf Antrag fördert, folgt die AHQR einer Reihe von Priorisierungskriterien (Tabelle 8). Diese fußen auf den gesetzlichen Grundlagen der Agentur und wurden im Austausch mit der amerikanischen Öffentlichkeit und anderen nationalen Behörden entwickelt⁵⁸.

Tabelle 9 AHQR-Kriterien für die Priorisierung von CER-Projektenⁱ

Prioritäten für Versorgungsansätze

Priorität wird Versorgungsansätzen gegeben, die

- hohe Kosten für Medicare, Medicaid oder das Krankenversicherungsprogramm für Kinder (*State Children's Health Insurance Program* [SCHIP]) verursachen,
- zu stark oder zu wenig in Anspruch genommen werden,
- Prävention, Behandlung oder Heilung von jenen Erkrankungen und gesundheitlichen Zuständen deutlich verbessern können, die hohe direkte oder indirekte Kosten für Patienten oder die Gesellschaft verursachen,
- die eine hohe Belastung für Personen darstellen, insbesondere jene, die zu einer „prioritären Population“ zählen.

Prioritäten für Patientenpopulationen

Priorität wird Projekten gegeben, die auf bestimmte Patientenpopulationen fokussieren:

- Gruppen mit niedrigem Einkommen
- Minderheiten
- Frauen
- Kinder
- Ältere
- Individuen mit bestimmtem Bedarf an gesundheitlicher Versorgung, z.B. bei Behinderungen, Langzeitpflege oder Palliativversorgung oder Individuen, die in ländlichen oder innerstädtischen Gegenden leben

Prioritäten für Erkrankungen

Priorität wird Forschungsthemen gegeben, die auf bestimmte Erkrankungen oder medizinische Zustände fokussieren (alphabetische Listung):

- Arthritis und nichttraumatische Gelenkerkrankungen
- Demenz
- Depression und andere psychiatrische Erkrankungen
- Diabetes mellitus
- Drogenmissbrauch
- Funktionale Einschränkungen und körperliche Behinderungen
- Infektionskrankheiten einschließlich HIV/AIDS
- Krebs
- Kardiovaskuläre Erkrankungen
- Kindliche Entwicklungsstörungen, Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom (AHDS), Autismus
- Pulmonale Erkrankungen
- Schwangerschaft einschließlich Frühgeburt
- Übergewicht
- Ulkuserkrankung und Dyspepsie

Quelle: Agency for Healthcare Research and Quality 2010⁵⁸

ⁱ Die AHQR wendet eine Reihe weiterer Priorisierungskriterien an: Anwendung im U.S.-amerikanischen Gesundheitssystem, Wichtigkeit in der Öffentlichkeit bzw. bei Entscheidungsträgern, Duplikation von Forschung, Durchführbarkeit und Veränderungspotential. Diese können im Detail auf der Website des EHC-Programms eingesehen werden.

National Institutes of Health (NIH)

Die National Institutes of Health (NIH) sind mit einem jährlichen Budget von rund 30 Milliarden US-Dollar die wichtigste Behörde für medizinische Forschung in den USA und sind dem Gesundheitsministerium unterstellt. Schwerpunkt der NIH sind dabei die Durchführung und Förderung von Forschung im Bereich der Biomedizin. Zu den NIH zählen 27 Institute und Zentren, zu denen auch die weltgrößte medizinische Bibliothek, die National Library of Medicine (NLM) gehört. Das 2009 verabschiedete ARRA-Gesetz stellte den NIH noch nie dagewesene Mittel von insgesamt 8,2 Milliarden US-Dollar bereit, wovon 400 Millionen US-Dollar spezifisch für Forschung im Bereich Comparative Effectiveness vorgesehen sind⁵⁹.

Aktivitäten und Produkte der NIH zu Comparative Effectiveness Research

Die Aktivitäten der NIH im Bereich Comparative Effectiveness Research sind vielfältig. Ähnlich der AHQR förderten die NIH bereits in der Vergangenheit große klinische Studien und Beobachtungsstudien in diesem Forschungsgebiet. Dazu zählen beispielsweise die ALLHAT-Studie (Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack)⁶⁰ oder das Diabetes Prevention (DPP) Programm⁶¹.

Die für CER bis 2008 zur Verfügung stehenden finanziellen Mittel waren jedoch eher gering. Mit den Mitteln, die das ARRA-Gesetz 2009 zusätzlich und spezifisch für CER bereitstellte, fördert es nun CER-Forschung in Themengebieten, die in Tabelle 10 zusammengestellt sind⁶². Die aktuell zu diesen Themengebieten vom NIH unterstützten Projekte können auf der Website des NIH abgerufen werden⁶³.

Tabelle 10 Gebiete der Forschungsförderung zu CER durch die NIH

Titel der Gebiete der Forschungsförderung zu Comparative Effectiveness Research
Impact of Decision-Support Systems on the Dissemination and Adoption of Imaging-Related Comparative Effectiveness Findings
Administrative Supplements for Comparative Effectiveness Research Workforce Development
Behavioral Economics for Nudging the Implementation of Comparative Effectiveness Research: Clinical Trials
Behavioral Economics for Nudging the Implementation of Comparative Effectiveness Research: Pilot Research
Comparative Effectiveness Research on Upper Endoscopy in Gastroesophageal Reflux Disease, Eradication Methods for Methicillin Resistant Staphylococcus aureus and Dementia Detection and Management Strategies
Methodology Development in Comparative Effectiveness Research
Institutional Comparative Effectiveness Research Mentored Career Development Award
Competitive Revision Applications to Support Comparative Effectiveness Research for Eliminating Disparities (CERED)

Quelle: National Institutes of Health 2010⁶³

Daneben stellen die NIH aus dem ARRA-Paket rund 200 Millionen US-Dollar für die Initiative „*NIH Challenge Grants in Health and Science Research*“⁶⁴ bereit. Dieses neue Programm bezuschusst über zwei Jahre Forschungsprojekte in der biomedizinischen Forschung und Verhaltensforschung. Dabei müssen alle Projekte der Definition und Zielstellung von CER folgen. Die NIH definierten auch hier bestimmte Themengebiete, sogenannte *Broad Challenge Areas*, die sich auf bestimmte Forschungslücken, wissenschaftliche Möglichkeiten, neue Technologien, Generierung von Daten oder Forschungsmethoden konzentrieren. Tabelle 11 gibt einen Überblick über die 15 übergeordneten Themengebiete, innerhalb derer die NIH wiederum spezifische Forschungsfragestellungen (*Challenge Topics*) priorisiert haben. Das dabei eigens herausgestellte Gebiet Comparative Effectiveness Research ist mit Abstand die umfangreichste Rubrik innerhalb des Challenge-Programms und umfasst rund 70 spezifische Forschungsfragestellungen. Die dazugehörigen Projekte und durchführenden Forschungseinrichtungen sind im Detail veröffentlicht⁶⁵.

Tabelle 11 Themengebiete (Broad Challenge Areas) für Forschungsförderung der NIH

1. Verhalten, Verhaltensänderung und Prävention
2. Bioethik
3. Biomarkerentwicklung und -validierung
4. Klinische Forschung
5. Comparative Effectiveness Research
6. Technologische Voraussetzungen
7. Weiterentwicklung klinischer Studien
8. Genomik
9. Gesundheitliche Ungleichheit
10. Informationstechnologie für die Aufarbeitung von Gesundheitsdaten
11. Regenerative Medizin
12. Ausbildung in Wissenschaft, Technologie, Ingenieurwesen und Mathematik
13. Biomaterialien – Theranostik
14. Stammzellen
15. Translationswissenschaft

Quelle: U.S. Department of Health and Human Services 2009⁶⁵

Schließlich verankerte die medizinische Bibliothek National Library of Medicine (NLM) die Definition des Federal Coordinating Council zu Comparative Effectiveness Research in der weltweit größten medizinischen Literaturdatenbank MEDLINE. Sie nahm den Suchbegriff „comparative effectiveness research“ 2010 in den Index der MeSH (Medical Subject Heading)-Terms auf⁶⁶ und entwickelte spezielle Suchfilter für diesen Forschungsbereich⁶⁷.

Office of the Secretary of Health and Human Services (OS)

Das Office of Secretary ist die oberste und geschäftsführende Behörde des U.S.-amerikanischen Gesundheitsministeriums und hält 400 Millionen US-Dollar für CER bereit. Die Behörde griff die Empfehlungen des Federal Coordinating Council zu prioritären Fördergebieten im Wesentlichen auf und unterstützt derzeit Aktivitäten und Programme in vier Bereichen: (1) Aufbau und Weiterentwicklung einer Dateninfrastruktur für CER, (2) Verbreitung und Umsetzung von CER, (3) Forschung und (4) Bestandsaufnahme und Evaluation.

Durch Investitionen in die Dateninfrastruktur sollen die bestehende Infrastruktur ausgebaut und neue longitudinale Datenbanken für Abrechnungsdaten, dezentrale Datennetzwerke und Patientenregister entwickelt werden. Um öffentliche sowie private CER nachhaltig und vielfältig zu

ermöglichen, fördert das OS aktuell vierzehn Projekte zum Thema der Dateninfrastruktur mit einer Gesamtfördersumme von rund 220 Millionen US-Dollar⁶⁸.

Da ein Großteil der bisherigen Fördermittel in die Generierung von Evidenz und weniger in die Umsetzung der Erkenntnisse in die tägliche Praxis flossen, unterstützt das OS zum zweiten vier Programme zur Verbreitung der Ergebnisse aus CER und deren Implementierung mit rund 93 Millionen US-Dollar⁶⁹.

Rund 75 Millionen US-Dollar stehen für die Durchführung von sechs Studien zur Verfügung, die sich vorwiegend mit Fragen der Effektivität von Versorgungsstrukturen und -prozessen befassen⁷⁰.

Schließlich werden derzeit acht Millionen für zwei Projekte genutzt, die die Effekte des nationalen CER-Programms in den USA evaluieren, um auf Basis dieser Bestandsaufnahme zukünftig Prioritäten für CER festlegen zu können⁷¹.

Diskussion

International entstanden in den letzten fünf Jahren mehrere Initiativen, die bedeutend auf die politische und methodische Weiterentwicklung der evidenzbasierten Bewertung von Arzneimitteln nach der Marktzulassung Einfluss haben. In den vorherigen Kapiteln wurden die Inhalte der drei wichtigen Initiativen EUnetHTA, Relative Effectiveness Assessment des europäischen Arzneimittelforums und das nationale US-Programms für Comparative Effectiveness Research beschrieben. Im Folgenden werden Gemeinsamkeiten und Unterschiede der drei Initiativen beleuchtet und mögliche Implikationen für Europa und Deutschland abgeleitet. Dabei werden Forschungsbereiche mit weiteren Fragestellungen bzw. Hypothesen identifiziert, die in weiteren Projekten vertieft werden können.

Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Initiativen

Alle drei Initiativen widmen sich den Strukturen, Prozessen und Methoden, um wissenschaftlich fundierte Erkenntnisse zum Nutzen und Zusatznutzen von Arzneimitteln im Vergleich zu möglichen Therapiealternativen zu erhalten und Entscheidungsträger im Gesundheitswesen mit diesen evidenzbasierten Informationen zu unterstützen. Welche Gemeinsamkeiten und Unterschiede lassen sich auf politisch-struktureller und methodisch-wissenschaftlicher Ebene identifizieren?

Politisch-strukturelle Gemeinsamkeiten und Unterscheide

Gemeinsam ist allen Initiativen, dass die Bewertung von Arzneimitteln zusätzlich zur Marktzulassung, d.h. in der Regel nach der Erteilung der Vermarktungslizenz geschieht. Dabei fokussieren die Initiativen jedoch auf unterschiedliche Ebenen der Entscheidungsfindung im Gesundheitssystem: Im Zentrum des europäischen Arzneimittelforums stand die politische Ebene mit der Frage, wie vergleichende Bewertungen der Alltagswirksamkeit (Relative Effectiveness Assessments) genutzt

werden (sollten), um über Erstattungsfähigkeit von Arzneimitteln zu entscheiden und Preise zu regulieren. „Health Technology Assessment“ zielt allgemein auf evidenzbasierte Managemententscheidungen im Gesundheitssystem, wobei EUnetHTA klarlegte, dass dies politische Entscheidungen ebenso umfasst wie Entscheidungen auf der Mesoebene (z.B. im Krankenhaus). In den USA schließlich besteht die Zielgruppe des neuen Comparative Effectiveness Research-Programms primär aus Klinikern und Patienten und nur sekundär aus politischen Entscheidungsträgern (z.B. bei Präventionsprogrammen). Ziel ist, die Variabilität in der Versorgungspraxis zu verringern, um damit eine qualitative hochwertige und kosteneffiziente Versorgung zu erreichen. Eine Verknüpfung mit Entscheidungen zu Leistungskatalogen ist gesetzlich bisher ausgeschlossen, obwohl manche Interessensgruppen in der Initiative einen ersten Schritt sehen, um auf nationaler Ebene ein evidenzbasiertes Erstattungs- oder Preissetzungssystem US-weit zu etablieren.

Schließlich ist ein wesentliches Element aller drei Initiativen, dass ein breites Spektrum an Stakeholdern und die Öffentlichkeit eingebunden oder konsultiert wurden, um Erfahrungen und Standpunkte aus verschiedensten Perspektiven einzubinden und einen breit akzeptierten Konsens zu erreichen. Besonders deutlich wurde dies im aufwändigen Konsultierungsprozess in den USA, mit dem prioritäre Themen für zukünftige Investitionen in CER identifiziert wurden. Im europäischen Arzneimittelforum waren neben Vertretern der EU-Mitgliedsländer und des europäischen Parlaments Patientenorganisationen, Organisationen der Gesundheitsberufe, die pharmazeutische Industrie und Sozialversicherungen involviert. Ähnlich verfährt EUnetHTA mit seinem Stakeholder-Forum.

Methodisch-wissenschaftliche Gemeinsamkeiten und Unterschiede

Aktuell ist der internationale Trend deutlich, bei der Postmarketingevaluation bzw. bei HTA die Dimension der Wirksamkeit von Arzneimittel durch die Analyse von *patientenrelevanten Endpunkten (=Nutzen)*, im Vergleich zu realen Alternativen (=Zusatznutzen) und in der *Versorgungsrealität (Effectiveness = „Alltagsnutzen“ bzw. Relative/Comparative Effectiveness = „Alltagszusatznutzen“)* als einen entscheidenden Aspekt zu verankern.

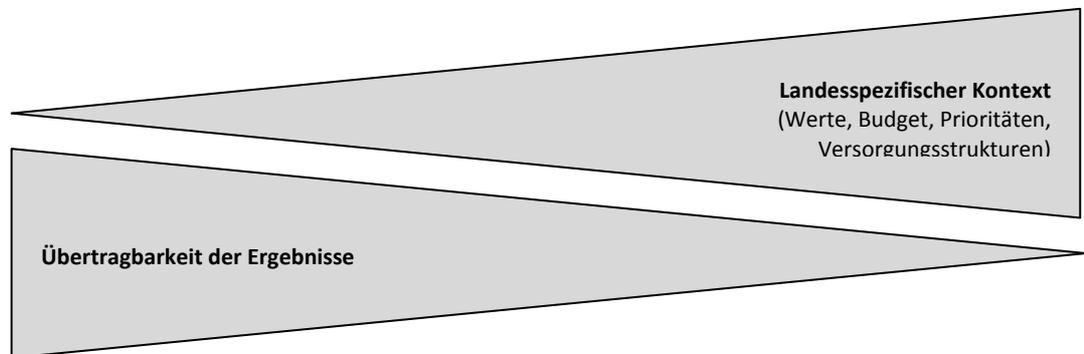
Wie das Modell in Abbildung 7 darstellt sind dies Kriterien, die HTA (fett umrandet) deutlich von der Bewertung im Rahmen der Marktzulassung (schwarz) von pharmazeutischen Produkten abgrenzt. Denn die Kernfrage bei der Zulassung lautet vereinfacht: „Wirkt das Arzneimittel und ist es sicher?“ Die Frage bei HTA ist dagegen: „Welches Arzneimittel (oder welches andere Verfahren) ist in der Alltagspraxis das wirksamste und das sicherste?“, wobei im Hintergrund die Frage nach dem „Wert“ eines Arzneimittels (oder eines anderen Verfahrens) steht, um es mit öffentlichen Mitteln zu finanzieren.

Wie die dargestellten Definitionen von EUnetHTA, des Arzneimittelforums und des Federal Council for Comparative Effectiveness Research demonstrieren, wird international unter dem Konzept der vergleichenden Alltagswirksamkeit bzw. des „Alltagsnutzens“ weitgehend dasselbe verstanden. Das Schlüsselement dieser Forschung ist der unmittelbare Vergleich des Nutzens und Schadens von Interventionen in alltagstypischen Versorgungssituationen. Das CER-Programm in den USA setzt dabei einen zusätzlichen Fokus, das sich auf bestimmten Bevölkerungsgruppen und gesundheitlichen Konditionen konzentriert, die bisher wenig erforscht sind. Interessant in der zukünftigen Entwicklung wird sein, wo sich dabei Synergien zwischen CER und dem Konzept der personalisierten Medizin ergeben bzw. wie sich die Ansätze voneinander abgrenzen.

Bei alle drei Initiativen erfolgt die Analyse der vergleichenden Alltagswirksamkeit auf Basis von Sekundäranalysen und Primärstudien. Den Schwerpunkt setzten die Initiativen jedoch unterschiedlich: REA und HTA verstehen sich eher als Ansätze, die bereits vorhandene Evidenz synthetisieren und nur in Einzelfällen Primärstudien durchführen oder initiieren. Das CER-Programm in den USA dagegen zielt von vorherein auf die Synthese bestehender *und* Generierung neuer Evidenz⁷².

	Qualität	Sicherheit	Wirksamkeit	Nutzen	Zusatznutzen	Ethische, soziale, organisatorische ... Implikationen	Kosten/ Kosten-Nutzen
			Klinische Endpunkte (vs. Placebo)**	Patienten-relevante Endpunkte***	head-to-head (Intervention A vs. B)		
Labor- und Studienbedingungen*	ZULASSUNG		<i>Efficacy****</i>				<i>RCTs mit Kostendaten</i>
Alltagsbedingungen				<i>Effectiveness</i> „Alltagsnutzen“	<i>Relative/ Comparative Effectiveness</i> „Alltagszusatznutzen“	<i>andere Datenquellen (z.B. Umfragen zu Präferenzen)</i>	<i>andere Datenquellen (z.B. Routinedaten zu Inanspruchnahme und Kosten), Modellierung</i>
				„reales“ Patientengut (z.B. auch mit Komorbidität) <i>pragmatic RCTs/ Beobachtungsstudien</i>			
				„reales“ Setting (z.B. Leistungserbringer) <i>pragmatic RCTs/ Beobachtungsstudien</i>			
				relevante Subgruppen <i>pragmatic RCTs/ Beobachtungsstudien</i>			
				längere Zeitperspektive <i>andere Datenquellen, z.B. Routinedaten), Modellierung</i>			

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT



* typischerweise selektierte Populationen (Zielerkrankung, Alter, Geschlecht, Komorbidität, Ethnie) und Setting (z.B. Studienzentren mit wissenschaftlich motivierten Leistungserbringern)

** z.B. Therapie mit Antihypertensiva: Surrogat = niedrigerer Blutdruck; Therapie mit Bronchodilatoren: Surrogat = FEV1 (Einsekundenkapazität)

*** z.B. Mortalität, Morbidität (z.B. Minderung von Symptomen oder Auftreten von Komplikationen), gesundheitsbezogene Lebensqualität

**** für Medizinprodukte üblicherweise nicht erforderlich (nur Nachweis der Funktionalität)

Abbildung 7 Modell zur Abgrenzung von HTA und Marktzulassung

Quelle: eigene Darstellung

Die Initiativen unterscheiden sich zudem darin, welche Arten von Technologie betrachtet werden. Das Arzneimittelforum befasste sich als einzige Initiative ausschließlich mit der vergleichenden Bewertung von Arzneimitteln (untereinander), wohingegen sowohl HTA als auch CER die Bewertung

weiterer Technologien wie Medizinprodukte, Prozeduren, diagnostische Tests, Präventionsmaßnahmen oder Versorgungsmodelle einschließen.

REA und CER beschränken sich auf den Aspekt der Alltagswirksamkeit von Interventionen im Vergleich zu Alternativen. Weitere Aspekte wie Kosten, Kosten-Nutzen-Relation, ethische, soziokulturelle, organisatorische Aspekte oder juristische Aspekte bleiben außen vor. Wie das HTA Core Models von EUnetHTA verdeutlicht, sind die letzteren Aspekte dagegen neben Wirksamkeit und Sicherheit weitere entscheidende Bewertungsdimensionen bei HTA, das damit dem umfassendsten Bewertungsansatz darstellt (Abbildung 7).

Zwischenfazit: Zusammenfassend ist festzuhalten, dass sich Begrifflichkeiten und Konzepte von Health Technology Assessment, Relative Effectiveness Assessment und Comparative Effectiveness Research überlappen und international teilweise synonym gebraucht werden. Aus unserer Sicht können alle Termini unter dem Dachbegriff HTA zusammengefasst werden. REA und CER verstehen wir als besondere Formen von HTA, die sich nur auf einer Technologie-Form (Arzneimittel) und auf wenige Bewertungsdimensionen (Nutzen, Kosten) beschränken, die unterschiedliche politische Strategien verfolgen und die zu untersuchenden Technologien und Bewertungsdimensionen wie dargestellt einengen.

Implikationen für Europa und Deutschland

Methodisch-wissenschaftliche Implikationen

Die an sich klare und basale Abgrenzung der Funktionen von Marktzulassung und HTA wie oben dargestellt hat vielfache Konsequenzen für das methodische Vorgehen⁷³. Insgesamt ist die Versorgungssituation im Alltag komplex und bildet sich nicht umfassend in Form von klassischen RCTs ab, die für die Zulassung durchgeführt werden, wobei dies nicht daran liegt, dass in RCTs die alltägliche Versorgungsrealität nicht abgebildet werden könnte. Im Unterschied zur Zulassung, bei der die **Studienpopulationen** hochselektioniert sind, ist die Forderung an HTA-Studien, dass die Einschlusskriterien der Studien so nah wie möglich ein „reales“ Patientengut abbilden, dass heißt möglichst so gefasst sein sollten, dass die ausgewählten Teilnehmer der Gruppe entsprechen, die in der alltäglichen Praxis das Medikament bekommen würden. Die CER-Initiative in den USA macht deutlich, dass dabei auch besonders wenig erforschte Gruppen wie Ältere, Kinder, Frauen, ethnische Minderheiten, Personen mit Behinderung, chronischen oder multiplen Krankheiten Berücksichtigung finden sollten. Zudem ist weniger von einer spezifischen und anhand expliziter Kriterien diagnostizierten Erkrankung auszugehen. Vielmehr steht im Vordergrund, in welchen gesundheitlichen und sonstigen Konditionen sich Personen im klinischen Alltag tatsächlich präsentieren.

Ebenso entscheidend sind die **Umgebungsbedingungen**, in denen die Studien durchgeführt werden. Das Setting sollte dem Ort (z.B. stationär versus ambulant) und der Art der Versorgung (z.B. beteiligte Leistungserbringer) der Wirklichkeit entsprechen. Auch die Begleitinterventionen sollten der alltäglichen Versorgungsrealität entsprechen.

Die **Vergleichsintervention** ist ein weiteres entscheidendes Differenzierungskriterium. Mag bei der Marktzulassung der Vergleich mit Placebo die Frage nach der Wirksamkeit und Sicherheit grundsätzlich beantworten, ist dies für HTA (bzw. CER und REA) nicht zielführend. Komparatoren sind hier potentiell alle in der Versorgungsrealität angewandten Verfahren, seien es Arzneimittel, andere Technologien oder auch keinerlei Behandlung, die mit den zu evaluierenden Arzneimitteln konkurrieren. Da die Wahl der Komparatoren entscheidenden Einfluss auf die Ergebnisse hat, ist dies ein kritischer und im Vorfeld zu definierender Punkt. International gelten für den Wirksamkeitsvergleich *head-to-head*-Studien als Goldstandard, das heißt Studien, die Interventionen direkt miteinander vergleichen. Kein Konsens besteht jedoch, ob und welche Verfahren (z.B. Network-Metaanalysen) zu indirekten Vergleichen zur Anwendung kommen sollten, da deren Validität nicht gesichert ist⁷⁴.

Schließlich unterscheiden sich zwischen Marktzulassung und HTA die in den Studien betrachteten **Endpunkte**. Deutlich ist die Maßgabe, dass bei HTA, auch in Deutschland, patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität (z.B. Minderung von Symptomen oder Auftreten von Komplikationen) und gesundheitsbezogene Lebensqualität die zu bewerteten Ergebnisgrößen sind. Surrogatparameter, die im Rahmen der Marktzulassung als klinische Endpunkte gelten, sollten für HTA nur unter strengen methodischen Auflagen zum Nachweis des tatsächlichen Nutzens im Sinne von patientenrelevanten Endpunkten akzeptiert werden⁷⁵. Mit den zu bewertenden Endpunkten hängt unmittelbar die Frage zusammen, wie lange die **Beobachtungsdauer** in den Studien sein muss, um valide Aussagen zu erhalten. Der Ergebnisse der Arbeitsgruppe zu REA machen erneut deutlich, dass im Zusammenhang mit Wirksamkeitsanalysen bisher international nicht konsentiert ist, ob und unter welchen Bedingungen Modellierungen valide sind, um beispielweise zu kurz gemessene Zeithorizonte der Studien auf längere Beobachtungsdauern zu extrapolieren.

International intensiv debattiert und teilweise ungelöst sind zudem Fragen, wie sich die **Relevanz von Effektunterschieden**, insbesondere bei komplexen Skalen, methodisch fassen lässt. Neuere Entwicklungen basieren dabei auf dem Konzept der „Minimal Important Difference“ (MID), was in Deutschland das IQWiG seit 2009 anwendet⁷⁶.

Wie die Analyse der aktuellen Initiativen zur Arzneimittelbewertung zeigt, werden international verschiedene Ansätze diskutiert, welche **Studientypen und -designs** geeignet sind, um Ergebnisse zur vergleichenden Alltagswirksamkeit von Arzneimitteln und anderen Technologien zu generieren.

Dabei sind in der Wissenschaft zwei verschiedene Strömungen zu beobachten. (i) Ein Ansatz ist, bei der Planung und Durchführung von RCTs den komplexen Situationen der Versorgungsrealität möglichst nahe zu kommen. Diese werden pragmatische RCTs genannt und beispielsweise vom IQWiG favorisiert. (ii) Der andere Ansatz verlässt das Design von RCTs und damit das Grundprinzip der Randomisierung – d.h. der zufälligen Zuordnung zu den Interventionsgruppen – und setzt auf epidemiologische Beobachtungsstudien und auf die Auswertung von Routinedaten bzw. Registern.

In beiden Fällen weitestgehend ungelöst ist jedoch, mit welchem Grad an Unsicherheit die Ergebnisse dieser Ansätze einhergehen und wie verallgemeinerbar sie sind. Anders formuliert ist unklar, wie hoch die interne Validität, d.h. das Verzerrungspotential (engl. *Risk of Bias*), und die externe Validität, d.h. die Übertragbarkeit der Ergebnisse, sind. Eine Abgrenzung der **internen Validität** allein aufgrund des Studiendesigns (RCT versus Beobachtungsstudien, Routinedaten) ist methodisch nicht klar zu ziehen. Für allgemein akzeptierte Bewertungselemente der internen Validität existiert jedoch ein empirischer Nachweis bisher im Wesentlichen nur für das randomisierte kontrollierte Studiendesign⁷⁷. Die methodischen Weiterentwicklungen bei nicht-randomisierten Studien, beispielsweise mit dem Propensity Score-Ansatz, führen dazu, dass sich auch deren Validität erhöht⁷⁸.

Diesen Standpunkt vertritt beispielsweise auch die GRADE-Arbeitsgruppe (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Die Arbeitsgruppe hat ein Instrument entwickelt, wie Evidenz bei der Bewertung des Nutzens einer Technologie möglichst objektiv gewichtet und in einem strukturierten Abwägungsprozess als Empfehlungsstärke formuliert werden kann⁷⁹. Der Ansatz, der RCTs und Beobachtungsstudien einschließt, bezieht sich originär auf Leitlinienempfehlungen, findet aber auch bei HTA-Agenturen Anwendung⁸⁰.

Bei der **externen Validität** stellt sich die Frage, wie die auf nationaler Ebene entstehenden Bewertungsberichte besser international bzw. europaweit nutzbar gemacht werden können. Bisher gibt es keine konsentierten Methoden, um die Ergebnisse der Bewertung der Alltagswirksamkeit und anderer Bewertungsdimensionen von einem Land in einen anderen nationalen Kontext zu übertragen. Denkbar wäre ein auf Arzneimittel zugeschnittenes „Adaption Tool Kit“ nach dem Vorbild des EUnetHTA-Modells, welches einbezieht, dass es bei den Bewertungsdimensionen ein gegenläufiges Kontinuum zwischen Übertragbarkeit und dem landesspezifischem Kontext gibt (Abbildung 7).

Zwischenfazit: Zusammenfassend schlagen wir vor, die Dimension „Vergleichende Alltagswirksamkeit“ explizit in die Bewertungsverfahren von Arzneimitteln nach der Marktzulassung in Deutschland und Europa zu verankern, wie dies mancherorts in Teilen – einschließlich Deutschland – bereits erfolgt. Vorausgehen sollte jedoch eine intensive methodische Diskussion, die auf einen internationa-

len bzw. europäischen Konsens zielt, wie das Verzerrungspotential der Ergebnisse dieser Information zu bewerten und – noch entscheidender – bereits im Vorfeld in der Studienplanung und -durchführung zu verringern ist. Denn für Entscheidungsträger muss transparent sein, wie belastbar das Konzept der vergleichenden Alltagswirksamkeit ist und bis zu welchem Grad die Bewertungsergebnisse in den eigenen Kontext übertragbar sind. Daraus ergibt sich unmittelbar für zukünftige Forschungsprojekte die Frage: Welche Good-Practice-Standards für das Konzept der derzeit vergleichenden Alltagswirksamkeit entwickeln sich in anderen Ländern und in der internationalen Wissenschaftsszene derzeit oder sind bereits etabliert und wie kommen diese in Deutschland zur Anwendung.

Aktuelle Entwicklungen in Deutschland

In Deutschland soll ab 2011 erstmals die vergleichende Nutzenbewertung aller neu zugelassenen Arzneimittel als Grundlage für den GKV-Erstattungsbetrag (bzw. „Preis“) gesetzlich verankert werden. Kernpunkt des Entwurfs zur Neuordnung des Arzneimittelmarkts in der gesetzlichen Krankenversicherung (AMNOG) ist die Verpflichtung der Pharmaunternehmen, künftig den Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zu „zweckmäßigen“ Vergleichstherapien für neue Arzneimittel nachzuweisen und – sofern ein solcher belegt werden kann und vom G-BA anerkannt wird – innerhalb eines Jahres den Preis des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu vereinbaren⁵. Kommt keine Einigung zu Stande, entscheidet eine zentrale Schiedsstelle mit Wirkung ab dem 13. Monat nach Markteinführung über den Arzneimittelpreis. Für Arzneimittel ohne Zusatznutzen wird die Erstattungshöhe auf den Preis vergleichbarer Medikamente begrenzt.

Der Gesetzentwurf regelt auch grundsätzliche Maßgaben zum Prozess und Methodik der Bewertung. Der zeitlichen Rahmen zur Sichtung der Unterlagen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), das IQWiG oder Dritte ist ebenso auf drei Monate begrenzt wie die eigentliche Entscheidung zur An- oder Aberkennung eines Zusatznutzens durch den G-BA. Basis für die Bewertung sind Nachweise der pharmazeutischen Unternehmen einschließlich aller klinischen Prüfungen, die an den Gemeinsamen Bundesausschuss zu übermitteln sind. Weitere Details wird die Neufassung der Verfahrensordnung des G-BA oder eine Rechtsverordnung des Bundesministeriums regeln.

Auch in Großbritannien wird derzeit der Ansatz des *value based pricing* diskutiert, der nach Plänen der britischen Regierungskoalition ab 2013/14 die bisherige staatliche Gewinnkontrolle (Pharmaceutical Price Regulation Scheme) ablösen soll⁸¹. Unter *value based pricing* sind allgemein Mechanismen zu verstehen, bei denen der öffentlich finanzierte Arzneimittelpreis an den „Wert“ der Behandlung gekoppelt wird.

Ein weiterer Aspekt, den die analysierten Initiativen verdeutlichen, ist, dass eine frühe Kooperation der nationalen Agenturen mit Wissenschaft und Industrie, d.h. vor und während

Studiendurchführung, die Generierung von geeigneter Evidenz befördern könnte. Dabei ist weiterhin entscheidend, dass alle unter Finanzierung der Arzneimittelindustrie generierten Daten uneingeschränkt offen gelegt werden. Einige Länder erproben derzeit neue Anreizmechanismen der „bedingten“ Aufnahme in den Leistungskatalog, um Evidenzlücken zur Alltagswirksamkeit von neuen Arzneimitteln zu schließen und zugleich die Entwicklung von Innovationen zu fördern⁸². Welche Effekte diese Ansätze haben, die je nach Land „Coverage with Evidence Development“, „Conditional Pricing/Reimbursement“, „Evidence Development Schemes“ oder „Conditional Approval“ genannt werden, ist noch unklar und bedarf weiterer Forschung.

Vor diesem Hintergrund und ausgehend von der vorliegenden Analyse der aktuellen internationalen Initiativen ergeben sich weitere drängende Forschungsfragen: Wo steht Deutschland im internationalen Vergleich bei Prozess und Methoden der vergleichenden Arzneimittelevaluation? Zu welchem Grad sind internationale Trends, wie sie die drei Initiativen HTA (insbesondere Core Model), REA und CEA demonstrieren, in Deutschland bereits umgesetzt, wo kann die Erfahrung anderer Länder die Weiterentwicklung unterstützen? Und wo können im Umkehrschluss andere Länder von den in Deutschland praktizierten Ansätzen und Erfahrungen lernen?

Aktuelle Entwicklungen in der EU

Die EU-Kommission hat durch die Co-Finanzierung der oben dargestellten Projekte und Initiativen ein klares Signal gegeben: HTA und verwandte Aktivitäten sind als eine der Prioritäten im Bereich Gesundheit zu verstehen, und es besteht ein Interesse der EU, die internationale Kooperation in diesem Bereich zu fördern.

Das Mandat des Arzneimittelforums und das EUnetHTA-Projekt endeten 2008. Deren Empfehlungen haben bisher keine Rechtsverbindlichkeit für die EU-Mitgliedsländer bzw. deren Agenturen. Entscheidend wird daher sein, in welcher Form sich die europäische Kollaboration in Zukunft gestaltet und wie die Empfehlungen von den Mitgliedsländern, Stakeholdern und Netzwerken aufgegriffen und auf europäischer Ebene weiterentwickelt werden.

Als ein erster Schritt auf diesem Weg hat Schweden während seiner Ratspräsidentschaft 2009 einen Prozess initiiert, um die europäische Kooperation bei der Evaluation der Effekte von Arzneimitteln nach ihrer Marktzulassung zu vertiefen⁸³. Zu diesem Zweck lud die schwedische Ratspräsidentschaft Experten im Juli 2009 zu einer Konferenz in Stockholm. Das Ziel der Konferenz war, Wege zu identifizieren, wie EU-Mitgliedsländer bei der Erfassung von Daten kooperieren können, um die Wirksamkeit von Arzneimitteln in der klinischen Alltagspraxis zu bewerten. Die Konferenz kann als eine natürliche Fortsetzung des Prozesses gesehen werden, die mit Arzneimittelforum begann⁸⁴.

Die Eigenverpflichtung der Gesundheitsministerien einiger europäischer Länder ermöglichte die Fortsetzung des EUnetHTA-Projekts im Sinne einer Kollaboration (EUnetHTA Collaboration) ab 2009.

Das heißt, dass zumindest einige EU-Mitglieder den Empfehlungen zur Vernetzung im Bereich der HTA-Agenturen folgen. Die EU-Kommission zeigte noch einmal ihr Interesse an den Fortbestand des EUnetHTA Netzwerkes, indem sie innerhalb ihres *Health Action Plans* diese im Rahmen einer *Joint Action* für die Jahre 2010-2012 kofinanziert. Bei der *Joint Action* sind es die Gesundheitsministerien der teilnehmenden Länder, die ihre HTA-Agenturen mit der Teilnahme an dem Netzwerk beauftragt haben. Das Netzwerk von HTA-Agenturen in Europa, das während des EUnetHTA-Projekts entstand, besteht in Form einer Kollaboration somit weiter. Innerhalb der *Joint Action* befasst sich ein Arbeitspaket mit der relativen Alltagswirksamkeit von Arzneimitteln und baut auf der Arbeit des EUnetHTA-Projekts und des europäischen Arzneimittelforums auf. In diesem Zusammenhang begann im Februar 2010 eine Kooperation zwischen EUnetHTA und der EMA. Diese Initiative verfolgt das Ziel, die wissenschaftlichen Bewertungsberichte zu Nutzen und Risiken von Arzneimitteln (European Public Assessment Report, EPAR), die im Rahmen der Marktzulassung entstehen, besser für die Bewertungen durch HTA-Agenturen nutzbar zu machen⁸⁵. Die Kooperation greift u.a. die aktuellen Bestrebungen der EMA auf, Daten und Ergebnisse in EPARs transparenter darzustellen. So überarbeitete das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA kürzlich die Vorlagen für ihre Bewertungsberichte⁸⁶.

Ein entscheidender Meilenstein für die Weiterentwicklung von HTA in Europa ist die Position der EU-Kommission, die in ihrem Richtlinienentwurf zur grenzüberschreitenden Gesundheitsversorgung (EU-Patientenrechte-Richtlinie) von 2008 zum Ausdruck kommt⁸⁷. Die Richtlinie verankert die dauerhafte Einrichtung eines EU-Netzes für HTA, das „die Zusammenarbeit zwischen den zuständigen nationalen Behörden sowie die Bereitstellung objektiver, zuverlässiger, rechtzeitiger, transparenter und übertragbarer Informationen über die kurz- und langfristige Wirksamkeit von Gesundheitstechnologien unterstützen und einen wirksamen Austausch dieser Informationen innerhalb des Netzes fördern sowie politische Entscheidungen der Mitgliedstaaten begleiten soll“. Im April 2009 billigte das Europaparlament in erster Lesung die von der EU-Kommission vorgeschlagene Richtlinie mit zahlreichen Änderungen⁸⁸. Der Rat der Europäischen Union verabschiedete seine Position zum Kommissionsvorschlag am 13.09.2010⁸⁹. Da die Positionen von Europäischem Parlament und Rat voneinander abweichen, ist nunmehr eine zweite Lesung erforderlich. Das Europäische Parlament sah u.a. eine Änderung des Kommissionsvorschlags vor, der die Konsultation der Stakeholder bei der Arbeit des EU-HTA-Netzwerkes sicherstellen sollte. Diese Änderung wurde durch die Position des Rats nicht übernommen. Der Rat begründete dies damit, dass Bewertungen unabhängig durchgeführt werden und vor der Einbindung von Stakeholdern geschützt werden müssten. Vorgesehen ist aber, dass das Netzwerk Stakeholder konsultieren *kann*.

EUnetHTA unterstreicht die Rolle der lokalen (nationale, regionale) HTA-Agenturen, die nach wie vor die HTA-Berichte für ihre Entscheidungsträger produzieren sollen. HTA ist *per definitionem*

kontextspezifisch und ein System zur Unterstützung der transnationalen Zusammenarbeit in HTA muss diesen Aspekt berücksichtigen¹⁶. So ist es nicht Ziel der sogenannten Core HTAs, nationale bzw. lokale HTAs zu ersetzen und auch nicht die lokale Entscheidungsfindung überflüssig zu machen²⁰. Die im Rahmen der EUnetHTA produzierten Core HTAs sollen als Grundlage für lokale Berichte dienen, diese jedoch nicht ersetzen¹⁸. Dementsprechend enthalten die im Rahmen der EUnetHTA produzierten Core HTAs keine Empfehlungen bzgl. der Anwendung von Technologien, da deren Formulierung Aufgabe der jeweiligen Agenturen bleibt, die den Besonderheiten der jeweiligen Entscheidungsprozesse und -kontexte besser gerecht werden können^{18,20}. Das heißt, EUnetHTA folgt dem Prinzip der Subsidiarität, dass die europäische Gesundheitspolitik prägt.

Aus dem Vorschlag der EU-Kommission und in Zusammenhang mit dem Selbstbild und den Ansichten der EUnetHTA über ihre eigene Rolle, ergeben sich viele politische und wissenschaftliche Fragen, die entscheidend für die zukünftige Rolle von HTA in Europa sein werden: Auf welche europäischen Netzwerke und Strukturen soll für das HTA-Netz zurückgegriffen werden? Welche Kompetenzen und rechtliche Grundlage wird dieses erhalten? Wird die Entscheidungsbefugnis über Leistungskatalog und Versorgungsstrukturen weiterhin und langfristig in der Hoheit der Mitgliedsländer und ihrer Behörden mit dem Argument verbleiben, dass Werte, Budgets, Ziele oder Prioritäten im Gesundheitssystem stark divergieren? Oder wird sich auf Dauer eine paneuropäische Agentur für HTA vergleichbar der EMA für die Marktzulassung etablieren, um das Gebot des freien Binnenmarkts zu gewährleisten? Ist beispielsweise ein Prozess der gegenseitigen Anerkennung (mutual recognition) wie bei der Marktzulassung auch für HTA denkbar? Was sind gemeinsame Kriterien und Methoden für die Schaffung eines HTA-Datenbestands auf EU-Ebene?

Anhang und Literatur

Anhang A: Informationssuche

1. Suche in bibliografischer Datenbank MEDLINE/Pubmed

Suche mit den Suchbegriffen "relative effectiveness", "comparative effectiveness research"[Mesh], "comparative effectiveness research", "comparative effectiveness", Limits: published in the last 5 years

Erstsuche am 08.02.2010, letztes Update am 19.07.2010

2. Suche im Internet

Suche mit Internetsuchmaschine Google mit den Suchbegriffen „health technology assessment“, „HTA“, „relative effectiveness“, „pharmaceutical forum“, „comparative effectiveness research“, „comparative effectiveness“

Suche am 10.02.2010, Nachverfolgung der Links von identifizierten Schlüsselseiten

Anhang B. EUnetHTA Gründungsagenturen

AETS (ISCIII) – Agency for Health Technology Assessment, Instituto de Salud Carlos III, Spanien

AETSA – Andalusian Agency for Health Technology Assessment, Spanien

AGE.NA.S – National Agency for the Regional Health Services, Italien

AHTAPol – Polish Agency for Health Technology Assessment, Polen

ASSR Reg. Emilia Romagna – Regional Health and Social Agency of Emilia Romagna, Italien

Avalia-t – Galician Agency for Health Technology Assessment, Spanien

CAHTA – Catalan Agency for Health Technology Assessment, Spanien

CAST – Center for Applied Research and Technology Assessment of Univ. Southern Denmark, Dänemark

CVZ – College for Health Funds, Niederlande

DACEHTA – Danish Agency for Health Technology Assessment, Dänemark

DIMDI – Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, Deutschland

FinOHTA – Finnish Office for Health Technology Assessment, Finnland

HAS – High Health Authority, Frankreich

IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Deutschland

KCE – Belgian Health Care Knowledge Center, Belgien

LBI-HTA – Ludwig-Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, Österreich

NETSCC – National Coordinating Center for Health Technology Assessment, Großbritannien

NOKC – Norwegian Knowledge Center for the Health Services, Norwegen

OSTEBA – Basque Office for Health Technology Assessment, Spanien

Regional Directorate for Health and Social Planning and Programmes, Regione Veneto, Italien

SBU – Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, Schweden

SNHTA – Schweizerisches Netzwerk für HTA, Schweiz

Lithuanian Health Care Accreditation Agency, Litauen

UETS – Health Technology Assessment Unit Agency Lain Entralgo, Spanien

University Hospital „A. Gemelli“, Italien.

Anhang C: Empfehlungen des Arzneimittelforums zu Relative Effectiveness

Recommendation 5: Implement agreed good practice principles for Relative Effectiveness Assessments

5.1 Member States and stakeholders - the pharmaceutical industry, social insurers, health care professionals and patients' organisations - are encouraged to adopt the agreed working definitions on efficacy, relative efficacy, effectiveness and Relative Effectiveness and to use them in the scientific literature and reports of all kinds. The use of these common definitions will ensure a common understanding of the work done at national level and will facilitate the exchange of information between all parties involved.

5.2 Member States and stakeholders are encouraged to implement the agreed best practice principles for Relative Effectiveness assessment and to regularly communicate and exchange information on their adoption, where appropriate. Such implementation should also ensure medicines receive fast access to market and appropriate reward.^j

Recommendation 6: Promote the exchange of information on Relative Effectiveness assessments in order to improve the data availability and transferability

6.1 Member States and stakeholders are encouraged to regularly exchange information in order to achieve the objectives set out in the conclusions, namely: i) to consolidate the scientific evidence on Relative Effectiveness by collecting data, processes and conclusions reached at national level, for purposes of comparison, where appropriate, ii) to facilitate the work of the pricing and reimbursement authorities by providing them with this consolidated scientific evidence, focusing on their priority areas and iii) to inform health-care professionals and patients on the most effective drugs. This exchange should also aim to identify any barriers, whether scientific, technical or legal, that prevents all the parties involved from circulating the information easily.

6.2 In particular this exchange of scientific evidence should focus on the need to: i) improve the understanding of the scientific evidence generated that can be used for Relative Effectiveness by sharing best-practice in terms of data requirements and processes; ii) increase the understanding among those involved in Relative Effectiveness assessments of the possibilities and limitations in the generation of data that can be used for Relative Effectiveness assessments during and after the granting of marketing authorisation; iii) explore better avenues for dialogue between assessing bodies and/or decision-makers and the marketing authorisation holder to address point i); iv) strengthen the methodological quality and rigour of Relative Effectiveness assessments and identify any scope for common approaches in certain areas of assessment, as appropriate; v) inform health-care professionals and patients on the most effective medicines

6.3 National authorities and companies should also consider ways of having early dialogue during product development to improve the generation of appropriate data as far as possible.

6.4 Member States, with the involvement of the European Medicines Agency, should continue their efforts to consider how European Public Assessment Report and the National Public Assessment Report can further contribute to Relative Effectiveness assessments.

6.5 In an effort to streamline the exchange of such information and to ensure effective EU-wide coverage of Relative Effectiveness assessments, Member States and the Commission should identify how existing networks could be involved and any support that might be needed. Member States and the Commission should also address the issue of the involvement of stakeholders, while observing the above agreed principles.

Quelle: High Level Pharmaceutical Forum 2005 – 2008

^j Hinweis von AIM und ESIP: Der letzte Satz wurde von einigen Mitgliedern der Steuerungskommission vorgeschlagen und wurde nicht in der Arbeitsgruppe abgestimmt. Außerdem sind die Bereiche Marktzugang und Belohnung für Innovationen Themen der Arbeitsgruppe zu Preisbildung und nicht der der Arbeitsgruppe RE und sollten deshalb nicht Bestandteil der Empfehlungen der Arbeitsgruppe zu RE sein.

Anhang D: Empfehlungen des Federal Coordinating Council

Empfehlungen für primäre Investitionen:

Aufbau einer Dateninfrastruktur für CER:

- Erweiterung des Zugangs zu bestehenden Datenquellen, insbesondere jene, die von nationalen Agenturen verwaltet werden,
- Schaffung skalierbarer Plattformen durch Einbinden bestehender Daten und Kompetenzen im privaten Sektor,
- Aktivierung von Verknüpfungen zwischen IT-Investitionen im Gesundheitsbereich und CER-Infrastruktur, um die Evidenzgrundlage für fundierte Entscheidungsfindung zu weiterzuentwickeln,
- Sicherstellen, dass die Infrastruktur dem Bedarf von Patienten, Leistungserbringern und anderen Entscheidungsträgern entspricht und nicht davon abhängt, was am ehesten machbar ist.

Empfehlungen für sekundäre Investitionen:

Verbreitung und Umsetzung von CER:

- Investition in ein besseres Verständnis zu den wirksamsten Methoden, um Forschungsergebnisse zur Verbesserung von Patientenoutcomes zu verbreiten und umzusetzen,
- Identifizierung von Möglichkeiten, um Instrumente zur Umsetzung zu entwickeln und zu testen,
- Partnerschaften mit Organisationen der Leistungserbringern, privatem Sektor, nationalen und regionalen Behörden,
- Berücksichtigung von potentiellen „Surrogat“-Entscheidungsträgern wie z.B. Familien im Kontext von Entscheidungen bei patientenfokussierten Instrumenten,
- Sicherstellen, dass Programme dem spezifischen und artikulierten Bedarf der umsetzenden Organisation oder der Partner entsprechen, um den Erfolg und die Nachhaltigkeit der Aktivitäten zur Verbreitung zu unterstützen,
- Fokussierung auf sich entwickelnde Kommunikationsstandards,
- Erhöhung des Verständnisses zu den wirksamsten Methoden, um Ergebnisse unter Klinikern und Patienten für fundierte Entscheidungsfindung zu verbreiten.

Prioritäre Patientenpopulationen:

- ethnische Minderheiten
- Personen mit Behinderungen
- Ältere
- Kinder
- Patienten mit mehreren chronischen Erkrankungen

Prioritäre Arten von Interventionen:

- Medizinische und technische Geräte und Hilfsmittel (z.B. der Vergleich rehabilitativer Hilfsmittel)
- Prozeduren und chirurgische Verfahren (z.B. Vergleich verschiedenerer chirurgischer Optionen oder einer chirurgischen mit einer konservativer Behandlung)
- Diagnostische Tests (z.B. Vergleich verschiedener bildgebender Verfahren bei bestimmten Krebsarten)
- Verhaltensänderungen (z.B. vergleichende Bewertung von Programmen zur Raucherentwöhnung)
- Versorgungsstrategien (z.B. Vergleich zweier verschiedener Prozesse zur stationären Entlassung von Patienten in Bezug auf die Wiederaufnahmerate oder Vergleich zweier ambulanter Pflegemodelle bezogen auf eine Vermeidung von Krankenhausaufnahmen oder auf verbesserter Lebensqualität)
- Prävention (z.B. Vergleich zweier Interventionen um Übergewicht zu vermeiden bzw. zu verringern, Vergleich von Strategien zum Erreichen von Bevölkerungsgruppen mit präventiven Maßnahmen, die das medizinische Versorgungssystem nicht in Anspruch nehmen)

Quelle: Federal Coordinating Council for Comparative Effectiveness 2009

Literatur

- ¹ Zentner A, Velasco-Garrido M, Busse R (2005): Methoden zur vergleichenden Bewertung pharmazeutischer Produkte. Eine internationale Bestandaufnahme. HTA-Bericht im Auftrag des DIMDI. GMS Health Technol Assess 1 Doc09 (20051115). <http://www.egms.de/en/journals/hta/2005-1/hta000009.shtml> (zuletzt aufgerufen am 23.02.2010)
- ² Sullivan SD, Watkins J, Sweet B, Ramsey SD (2009). Health technology assessment in health-care decisions in the United States. *Value Health*. Jun;12 Suppl 2:S39-44.
- ³ The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU). Homepage. <http://www.sbu.se/en/> (zuletzt aufgerufen am 23.02.2010)
- ⁴ International Network of Agencies for Health Technology Assessment. List of Members. www.inahta.org (zuletzt aufgerufen am 23.02.2010)
- ⁵ Bundesministerium für Gesundheit (2010). Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung. http://www.bmg.bund.de/cln_151/nn_1168248/SharedDocs/Downloads/DE/Standardartikel/G/Glossar-Gesetze/amnog,templated=raw,property=publicationFile.pdf/amnog.pdf (zuletzt aufgerufen am 29.06.2010)
- ⁶ European Network for Health Technology Assessment (2008). HTA Definition. <http://www.eunetha.net/Public/HTA/> (zuletzt aufgerufen am 30.07.2010)
- ⁷ EUnetHTA (2009). EUnetHTA Collaboration Organisational Structure and Governance Guiding Principles. Endorsed by the EUnetHTA Plenary Assesmbly, September 2009 (zugänglich unter http://www.eunetha.net/upload/Joint%A20Action/JA%20WP1/Documents/EUnetHTAOrgGovStructure_Sept29, zuletzt aufgerufen am 31.07.2010).
- ⁸ European Network for Health Technology Assessment (2009). Joint Action on HTA: Description of the action [Technical Annex]. (Zugänglich unter http://www.eunetha.net/Public/Communication/Press_Releases/Starting-a-new-phase—European-network-for-HTA-Joint-Action/, zuletzt aufgerufen am 30.07.2010)
- ⁹ Velasco Garrido M, Blasco Amaro JA, Cichetti A, Integlia D, Norderhaug IN, Valentin B, Zentner A (2008). Health Technology Assessment in Europe: Overview of the producers. In: Velasco Garrido M, Kristensen FB, Nielsen CP, Busse R (Hrsg.): *Health Technology Assessment and health policy-making in Europe: Current status, challenges and potential*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 79-108.
- ¹⁰ Banta D, Kristensen FB, Jonsson E (2009). A history of health technology assessment at the European level. *Int J Technol Assess Health Care* 25 (Suppl. 1): 68-73.
- ¹¹ Banta HD (1997). Introduction to EUR-ASSESS Project. *Int J Technol Assess Health Care*: 13: 133-143.
- ¹² Banta HD, Oortwijn W (2000). Health technology assessment in the European Union. *Int J Technol Assess Health Care*; 16: 626-635.
- ¹³ Jonsson E, Banta HD, Henshall C, Sampietro-Colom L (2002), European Collaboration for Health Technology Assessment: developing an assessment Network. *Int J Technol Assess Health Care*; 18: 213-455,
- ¹⁴ Kristensen FB, Chamova J, Hansen NW (2006). Toward a sustainable European Network for Health Technology Assessment. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*; 49(3): 283-285.
- ¹⁵ EUnetHTA Project (2009). Overview of Results. Years 2006-2008. EUnetHTA Secretariat (zugänglich unter http://www.eunetha.net/Public/About_EUnetHTA/, zuletzt aufgerufen am 31.07.2010)
- ¹⁶ Kristensen FB, Mäkelä M, Allgurin-Neitker S, Rehnqvist N, Haheim LL, et al (2009). European network for Health Technology Assessment, EUnetHTA: Planning, development, and implementation of a sustainable European network for Health Technology Assessment. *Int J Technol Assess Health Care*; 25 (Suppl. 2): 107-116.

- ¹⁷ EU-Kommission (2009). Commission Decision of 23 February 2009 on the adoption of the Work Plan for 2009 for the implementation of the second programme of Community action in the field of health (2008-2013), and on the selection, award and other criteria for financial contributions to the actions of this programme (2009/158/EC). Official Journal of the European Union L53/41-73; 26.2.2009.
- ¹⁸ Kristensen FB, Lampe K, Chase DL, Lee-Robin SH, Wild C, et al (2009). Practical tools and methods for health technology assessment in Europe: Structures, methodologies, and tools developed by the European network for Health Technology Assessment, EUnetHTA. *Int J Technol Assess Health Care*; 25(Suppl. 2): 1-8.
- ¹⁹ EUnetHTA (2009). EUnetHTA Collaboration Work Plan 2009. Juni 2009 (zugänglich unter http://www.eunethta.net/upload/Founding%20Partners/EUnetHTA%20Collaboration%20Work%20Plan%202009_June292009_FINAL.pdf, zuletzt aufgerufen am 31.07.2010).
- ²⁰ Lampe K, Mäkelä M, Velasco Garrido M, Anttila H, Autti-Rämö, et al (2009). The HTA Core Model: a novel method for producing and reporting health technology assessments. *Int J Technol Assess Health Care*; 25 (Suppl. 2): 9-20.
- ²¹ Busse R, Orvain J, Velasco Garrido M, Perleth M, Wild C, et al (2002). Best practice in undertaking and reporting health technology assessments. *Int J Technol Assess Health Care*; 18: 361-422.
- ²² EUnetHTA (2010). Stakeholder Involvement Policy. EUnetHTA Joint Action 2010-2012 (zugänglich unter http://www.eunethta.net/upload/Joint%20Action/JA%20WP1/Stakeholder%20Involvement/2000712EUnetHTA_JA_Stakeholder%20Involvement%20Policy_DRAFT.pdf, zuletzt aufgerufen am 31.07.2010).
- ²³ Europäische Kommission. The Pharmaceutical Forum http://ec.europa.eu/pharmaforum/index_en.htm (zuletzt aufgerufen am 23.02.2010)
- ²⁴ The Pharmaceutical Forum (2009). Conference Report. Delivering for Patients. http://ec.europa.eu/pharmaforum/docs/report_pharma_forum_delivering_for_patients_25032009.pdf (zuletzt aufgerufen am 19.04.2010)
- ²⁵ High Level Pharmaceutical Forum 2005 – 2008 (2008). Final Report http://ec.europa.eu/pharmaforum/docs/ev_20081002_frep_en.pdf (zuletzt aufgerufen am 08.03.2010)
- ²⁶ Europäische Kommission (2003). Mitteilung der Kommission an den Rat, das Europäische Parlament, den Europäischen Wirtschafts- und Sozialausschuss und den Ausschuss der Regionen - Die pharmazeutische Industrie Europas zum Wohl der Patienten stärken: was zu tun ist. KOM(2003) 383 endgültig. http://eur-lex.europa.eu/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexplus!prod!DocNumber&lg=de&type_doc=COMfinal&an_doc=2003&nu_doc=383
- ²⁷ The Pharmaceutical Forum (2008). The three years process. http://ec.europa.eu/pharmaforum/process_en.htm (zuletzt aufgerufen am 09.03.2010)
- ²⁸ The Pharmaceutical Forum (2009). How to move from agreed principles to good practice and positive change across Europe. Conference co-organised by the European Commission and the European Patient's Forum. http://ec.europa.eu/pharmaforum/conference_en.htm (zuletzt aufgerufen am 08.03.2010)
- ²⁹ Europäische Kommission (2002). High Level Group on innovation and provision of medicines in the European Union. Recommendations for action. http://ec.europa.eu/health/ph_overview/Documents/key08_en.pdf (zuletzt aufgerufen am 19.04.2010)
- ³⁰ The Pharmaceutical Forum Working Group on Relative Effectiveness (2008). Core principles on relative effectiveness. http://ec.europa.eu/pharmaforum/docs/rea_principles_en.pdf (zuletzt aufgerufen am 18.08.2010)
- ³¹ Europäische Kommission. Transparency Directive 89/105/EEC. http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/competitiveness/pricing-reimbursement/transparency/index_en.htm (zuletzt aufgerufen am 19.04.2010)
- ³² AGREE Collaboration (2001). The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation. www.agreecollaboration.org (zuletzt aufgerufen am 21.04.2010)

- ³³ The Pharmaceutical Forum Working Group on Relative Effectiveness (2008). Availability of data to conduct relative effectiveness assessments. http://ec.europa.eu/pharmaforum/effectiveness_en.htm (zuletzt aufgerufen am 18.08.2010)
- ³⁴ American Recovery and Reinvestment Act of 2009. <http://www.recovery.gov/> (zuletzt aufgerufen am 07.07.2010)
- ³⁵ Federal Coordinating Council for Comparative Effectiveness Research (2009). Report to the President and the Congress. <http://www.hhs.gov/recovery/programs/cer/cerannualrpt.pdf>
- ³⁶ Wulsin L und Dougherty A (2008). A Briefing on Health Technology Assessment. California Research Bureau. <http://www.library.ca.gov/crb/08/08-019.pdf> (zuletzt aufgerufen am 07.07.2010)
- ³⁷ Holzer, J, Anderson G (2009). Comparative Effectiveness Research. Health Policy Monitor, April 2009. <http://hpm.org/survey/us/b13/4> (zuletzt aufgerufen am 07.07.2010)
- ³⁸ Institute of Medicine (2009). Report Brief June 2009. Initial National Priorities for Comparative Effectiveness Research <http://iom.edu/~media/Files/Report%20Files/2009/ComparativeEffectivenessResearchPriorities/CER%20report%20brief%2008-13-09.pdf>
- ³⁹ Institute of Medicine (2009). Initial National Priorities for Comparative Effectiveness Research. <http://www.iom.edu/Reports/2009/ComparativeEffectivenessResearchPriorities.aspx> (zuletzt aufgerufen am 23.06.2010)
- ⁴⁰ Iglehart JK (2009). Prioritizing Comparative-Effectiveness Research — IOM Recommendations. NEJM 361:325-328. <http://content.nejm.org/cgi/content/full/361/4/325> (zuletzt aufgerufen am 23.06.2010)
- ⁴¹ VanLare JM, Conway PH, Sox HC (2010). Five Next Steps for a New National Program for Comparative-Effectiveness Research. NEJM 362:970-73. <http://content.nejm.org/cgi/content/short/362/11/970> (zuletzt aufgerufen am 23.06.2010)
- ⁴² Agency for Healthcare Research and Quality (2010). AHQR at a Glance. <http://www.ahrq.gov/about/atagance.htm> (zuletzt aufgerufen am 23.06.2010)
- ⁴³ U.S. Department of Health and human Services (2010). About us. <http://www.hhs.gov/about/> (zuletzt aufgerufen am 23.06.2010)
- ⁴⁴ Agency for Healthcare Research and Quality (2010). Effective Health Care Program. <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/> (zuletzt aufgerufen am 23.06.2010)
- ⁴⁵ Agency for Healthcare Research and Quality (2010). Evidence-based Practice Centers. <http://www.ahrq.gov/clinic/epc/> (zuletzt aufgerufen am 23.06.2010)
- ⁴⁶ Agency for Healthcare Research and Quality (2010). National Guideline Clearinghouse. <http://www.guideline.gov/> (zuletzt aufgerufen am 23.06.2010)
- ⁴⁷ Agency for Healthcare Research and Quality (2010). About U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstfab.htm> (zuletzt aufgerufen am 23.06.2010)
- ⁴⁸ Agency for Healthcare Research and Quality (2009). Comparative Effectiveness News September 1, 2008, Issue #1. <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/newsletter/newsletter-archive-september-1-2008/> (zuletzt aufgerufen am 23.06.2010)
- ⁴⁹ Agency for Healthcare Research and Quality (2010). Effective Health Care Program. About Evidence-based Practice Centers (EPCs). <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/who-is-involved-in-the-effective-health-care-program1/about-evidencebased-practice-centers-epcs/> (zuletzt aufgerufen am 23.06.2010)
- ⁵⁰ Agency for Healthcare Research and Quality (2010). Effective Health Care Program. About the DEcIDE Network. <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/who-is-involved-in-the-effective-health-care-program1/about-the-decide-network/?keywords=DEcIDE> (zuletzt aufgerufen am 23.06.2010)

- ⁵¹ Agency for Healthcare Research and Quality (2010). Effective Health Care Program. About CERTs. <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/who-is-involved-in-the-effective-health-care-program1/about-certs/> (zuletzt aufgerufen am 23.06.2010)
- ⁵² Agency for Healthcare Research and Quality (2009). American Recovery and Reinvestment Act Investments in Comparative Effectiveness Research for Evidence Generation. . Fact Sheets on Recovery Act Investments in Comparative Effectiveness Research. <http://www.ahrq.gov/fund/cerfactsheets/cerfsevgen.htm> (zuletzt aufgerufen am 23.06.2010)
- ⁵³ Agency for Healthcare Research and Quality (2010). Effective Health Care Program. About the Eisenberg Center. <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/who-is-involved-in-the-effective-health-care-program1/about-the-eisenberg-center/> (zuletzt aufgerufen am 23.06.2010)
- ⁵⁴ Agency for Healthcare Research and Quality (2010). Effective Health Care Program. Search for Guides, Reviews, and Reports. <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-and-reports/> (zuletzt aufgerufen am 14.07.2010)
- ⁵⁵ Agency for Healthcare Research and Quality (2010). American Recovery and Reinvestment Act Investments in Comparative Effectiveness Research for Horizon Scanning. Fact Sheets on Recovery Act Investments in Comparative Effectiveness Research. <http://www.ahrq.gov/fund/cerfactsheets/cerfshoriz.htm> (zuletzt aufgerufen am 23.06.2010)
- ⁵⁶ Agency for Healthcare Research and Quality (2010). American Recovery and Reinvestment Act Investments in Comparative Effectiveness Research for Training and Career Development. Fact Sheets on Recovery Act Investments in Comparative Effectiveness Research. <http://www.ahrq.gov/fund/cerfactsheets/cerfstrain.htm> (zuletzt aufgerufen am 23.06.2010)
- ⁵⁷ Agency for Healthcare Research and Quality (2010). Reinvestment Act Investments in Comparative Effectiveness Research for a Citizen Forum. Fact Sheets on Recovery Act Investments in Comparative Effectiveness Research. <http://www.ahrq.gov/fund/cerfactsheets/cerfsforum.htm> (zuletzt aufgerufen am 23.06.2010)
- ⁵⁸ Agency for Healthcare Research and Quality (2010). Effective Health Care Program. How are topics chosen? <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/submit-a-suggestion-for-research/how-to-suggest-a-topic-for-research/> (zuletzt aufgerufen am 23.06.2010)
- ⁵⁹ National Institutes of Health (2009). Recovery Act Grant Information. <http://grants.nih.gov/recovery/> (zuletzt aufgerufen am 23.06.2010)
- ⁶⁰ National Institutes of Health (2008). Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial <http://www.nhlbi.nih.gov/health/allhat/>. <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/preventionprogram/> (zuletzt aufgerufen am 07.07.2010)
- ⁶¹ National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases of the National Institutes of Health (2008). Diabetes Prevention Program. NIH Publication No. 09–5099. <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/preventionprogram/> (zuletzt aufgerufen am 07.07.2010)
- ⁶² National Institutes of Health. Recovery Act Grant Information. <http://grants.nih.gov/recovery/> (zuletzt aufgerufen am 19.07.2010)
- ⁶³ National Institutes of Health (2010). NIH and the American Recovery & Reinvestment Act (ARRA). Research Projects. http://recovery.nih.gov/story_projects.php (zuletzt aufgerufen am 19.07.2010)
- ⁶⁴ U.S. Department of Health and Human Services (2009). NIH Challenge Grants in Health and Science Research (RC1). http://grants.nih.gov/grants/funding/challenge_award/ (zuletzt aufgerufen am 23.06.2010)
- ⁶⁵ U.S. Department of Health and Human Services (2009). National Institutes of Health American Recovery and Reinvestment Act of 2009. Challenge Grant Applications. Omnibus of Broad Challenge Areas and Specific Topics. http://grants.nih.gov/grants/funding/challenge_award/Omnibus.pdf (zuletzt aufgerufen am 23.06.2010)
- ⁶⁶ National Library of Medicine and National Institutes of Health. MeSH-Database searched for "Comparative Effectiveness Research" <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68057186> (zuletzt aufgerufen am 18.07.2010)

- ⁶⁷ National Information Center on Health Services Research and Health Care Technology (NICHSR) (2009). NLM Resources for Informing Comparative Effectiveness. <http://www.nlm.nih.gov/nichsr/cer/cerqueries.html> (zuletzt aufgerufen am 18.07.2010)
- ⁶⁸ Agency for Healthcare Research and Quality (2009). American Recovery and Reinvestment Act Investments in Comparative Effectiveness Research for Data Infrastructure. Fact Sheets on Recovery Act Investments in Comparative Effectiveness Research. <http://www.ahrq.gov/fund/cerfactsheets/osfsinfra.htm> (zuletzt aufgerufen am 18.07.2010)
- ⁶⁹ Agency for Healthcare Research and Quality (2009). American Recovery and Reinvestment Act Investments in Comparative Effectiveness Research for Dissemination, Translation, and Implementation. Fact Sheets on Recovery Act Investments in Comparative Effectiveness Research. <http://www.ahrq.gov/fund/cerfactsheets/osfsdti.htm> (zuletzt aufgerufen am 18.07.2010)
- ⁷⁰ Agency for Healthcare Research and Quality (2009). American Recovery and Reinvestment Act Investments in Comparative Effectiveness Research for Research. Fact Sheets on Recovery Act Investments in Comparative Effectiveness Research. <http://www.ahrq.gov/fund/cerfactsheets/osfsresearch.htm> (zuletzt aufgerufen am 18.07.2010)
- ⁷¹ Agency for Healthcare Research and Quality (2010). American Recovery and Reinvestment Act Investments in Comparative Effectiveness Research for Inventory and Evaluation. Fact Sheets on Recovery Act Investments in Comparative Effectiveness Research. <http://www.ahrq.gov/fund/cerfactsheets/osfsinv.htm> (zuletzt aufgerufen am 18.07.2010)
- ⁷² Drummond MF, Schwartz JS, Jönsson B, Luce BR, Neumann PJ, Siebert U, Sullivan SD (2008). Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions. *Int J Technol Assess Health Care* 24(3):244-58.
- ⁷³ Garattini S., Bertele V (2009). Debate: Comparative Clinical Effectiveness. *Eurohealth* 15(4). <http://www.euro.who.int/en/home/projects/observatory/publications/eurohealth/periodic-health-examination-history-and-critical-assessment> (zuletzt aufgerufen am 20.07.2010)
- ⁷⁴ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H (2009). Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. DIMDI. Schriftenreihe Health Technology Assessment 88 (1. Auflage). http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta243_bericht_de.pdf (zuletzt aufgerufen am 20.07.2010)
- ⁷⁵ Velasco Garrido M, Mangiapane S (2009). Surrogate outcomes in health technology assessment: an international comparison. *Int J Technol Assess Health Care*; 25(3): 315-322.
- ⁷⁶ Kaiser T (2010). Ist der Effekt relevant? Erfahrungen bei der Arzneimittelbewertung. Vortrag bei IQWiG im Dialog 2010. http://www.iqwig.de/download/IQWiG_im_Dialog_2010_Thomas_Kaiser.pdf (zuletzt aufgerufen am 20.07.2010)
- ⁷⁷ Dreier M, Borutta B, Stahmeyer J, Krauth C, Walter U (2010). Vergleich von Bewertungsinstrumenten für die Studienqualität von Primär- und Sekundärstudien zur Verwendung für HTA-Berichte im deutschsprachigen Raum. DIMDI Schriftenreihe Health Technology Assessment 102 (1. Auflage). http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta260_bericht_de.pdf (zuletzt aufgerufen am 20.07.2010)
- ⁷⁸ Schneeweiss S (2007). Developments in post-marketing comparative effectiveness research. *Clin Pharmacol Ther.* Aug;82(2):143-56.
- ⁷⁹ GRADE working group (2004). Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490-4.
- ⁸⁰ GRADE working group (2010). Organizations that have endorsed or that are using GRADE. <http://www.gradeworkinggroup.org/society/index.htm> (zuletzt aufgerufen am 20.07.2010)
- ⁸¹ Department of Health (2010). Equity and excellence: Liberating the NHS. White Paper presented to Parliament by the Secretary of State for Health by Command of Her Majesty. July 2010. http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/@ps/documents/digitalasset/dh_119109.pdf (zuletzt aufgerufen am 27.10.2010)

- ⁸² Sorenson C, Drummond M, Kristensen FB, Busse R (2008). Wie kann die Gesundheitstechnologiebewertung wirkungsvoller gestaltet werden? Weltgesundheitsorganisation im Namen des Europäischen Observatoriums für Gesundheitssysteme und Gesundheitspolitik.
http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/76437/E93420G.pdf (zuletzt aufgerufen am 20.07.2010)
- ⁸³ Swedish Presidency of the European Union (2009). Effective use of medicinal products.
http://www.se2009.eu/polopoly_fs/1.10729!menu/standard/file/Medicin%20EN-4.pdf (zuletzt aufgerufen am 19.05.2010)
- ⁸⁴ Swedish Presidency of the European Union (2009). Assessing Drug Effectiveness – Common Opportunities and Challenges for Europe. Expert conference on assessing drug effectiveness.
http://www.se2009.eu/en/meetings_news/2009/7/29/assessing_drug_effectiveness_common_opportunities_and_challenges_for_europe (zuletzt aufgerufen am 19.05.2010)
- ⁸⁵ EUnetHTA (2010). European Medicines Agency and EUnetHTA Joint Action start collaboration on European Public Assessment Report (EPAR) contribution to relative effectiveness assessments. Pressemitteilung vom 16.02.2010.
http://www.eunetha.net/upload/Joint%20Action/JA%20WP1/News/EMA_EUnetHTA_16022010.pdf
- ⁸⁶ European Medicines Agency (2010). Pre-authorisation assessment templates and guidance.
<http://www.ema.europa.eu/htms/human/chmptemplates/artemplates.htm> (zuletzt aufgerufen am 25.10.2010)
- ⁸⁷ Kommission der Europäischen Gemeinschaften (2008). Vorschlag für eine Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates über die Ausübung der Patientenrechte in der grenzüberschreitenden Gesundheitsversorgung vom 02.07.2008. KOM(2008) 414 endgültig 2008/0142 (COD).
http://ec.europa.eu/health/ph_overview/co_operation/healthcare/docs/COM_de.pdf (zuletzt aufgerufen am 20.07.2010)
- ⁸⁸ Europäisches Parlament (2009). Legislative Entschließung des Europäischen Parlaments vom 23. April 2009 zu dem Vorschlag für eine Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates über die Ausübung der Patientenrechte in der grenzüberschreitenden Gesundheitsversorgung (KOM(2008)0414 – C6-0257/2008 – 2008/0142(COD)). Verfahren der Mitentscheidung: erste Lesung.
<http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?type=TA&reference=P6-TA-2009-0286&format=XML&language=DE> (zuletzt aufgerufen am 26.10.2010)
- ⁸⁹ Rat der Europäischen Union (2010). Standpunkt (EU) Nr. 14/2010 des Rates in erster Lesung im Hinblick auf die Annahme einer Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates über die Ausübung der Patientenrechte in der grenzüberschreitenden Gesundheitsversorgung Vom Rat am 13. September 2010 angenommen (2010/C 275 E/01).
<http://eur-lex.europa.eu/Result.do?direct=yes&lang=de&where=EUROVOC:000226&whereihm=EUROVOC:grenz%C3%BCberschreitende%20Zusammenarbeit>

Universitätsverlag der Technischen Universität Berlin

ISBN 978-3-7983-2298-1

ISSN 1867-6287