

"Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneistoffen - Was kann Deutschland von Großbritannien lernen?"

Dr. Eva Susanne Dietrich, Dr. Caroline Wagner, Franziska Zierold, Dr. Beate Bestmann,
Jessica Dominguez Finke, Katja Kawaschinski und Martin Wiemer

Hintergrund:

1999 wurde in Großbritannien das "National Institute for Health and Clinical Excellence" (NICE) als Sondergesundheitsbehörde des staatlichen Gesundheitsdienstes (National Health Service, NHS) für England und Wales gegründet. Aufgabe des NICE ist es, möglichst umfassende und verlässliche Empfehlungen für Patienten, die medizinische Fachwelt und die Öffentlichkeit zu den aktuellen "Best Practices" abzugeben.

In Deutschland wurde im Zuge der Gesundheitsreform vom 01. Juni 2004 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gegründet, welches als unabhängiges wissenschaftliches Institut im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und des Bundesgesundheitsministeriums (BMG) tätig ist. Zu den Aufgaben des Instituts gehören ähnlich wie beim NICE unter anderem die Bewertung von Operations- und Diagnoseverfahren, Arzneimitteln sowie Behandlungsleitlinien. Auf der Basis der evidenzbasierten Medizin erarbeitet das IQWiG außerdem die Grundlagen für neue Disease-Management-Programme (DMP) - strukturierte Behandlungsprogramme für chronisch Kranke.

Mit dem Wettbewerbsstärkungsgesetz wurde zum 01. April 2007 der gesetzliche Auftrag (§35b, 139 a SGB V) an das Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen von der Nutzenbewertung um die *Kosten-Nutzen-Bewertung* von Arzneimitteln erweitert. Nach dem Vorbild in Großbritannien soll die Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln durch das IQWiG "auf der Grundlage international anerkannter Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie" erfolgen. Es stellt sich die Frage, Kosten-Nutzen-Bewertungen des IQWiG ein geeignetes Instrument sein können, um die kontinuierlich steigenden Arzneimittelausgaben in Deutschland sinnvoll zu kontrollieren. Aus diesem Grund soll in der vorliegenden Studie untersucht werden, ob die negativen und restriktiven Bewertungen des NICE zu einer deutlichen Reduzierung der NHS-Ausgaben geführt haben und ob die Kosten-Nutzen-Bewertungen des NICE Vorbildcharakter für das deutsche IQWiG haben können.

Fragestellung:

Im Rahmen des vorliegenden Projektes wurden die NICE Empfehlungen aus den Jahren 2000 bis 2004 untersucht, die einen zurückhaltenden Einsatz oder gar Verzicht auf die bewerteten Arzneistoffe empfehlen. Dabei wurde der Frage nachgegangen, ob die Erstattungsentscheidungen auf Basis der Kosten-Nutzen-Bewertungen von Arzneistoffen - wie das NICE sie für England und Wales durchführt - in der Lage sind, die Arzneimittelausgaben in der gesetzlichen Krankenversicherung zu beeinflussen. Die wissenschaftliche Fragestellung lautete:

Haben die restriktiven Kosten-Nutzen-Bewertungen von Arzneistoffen, die von NICE zwischen 2001 und 2004 publiziert wurden, für den NHS zu einer Verminderung

- a) der Verschreibungen des jeweiligen Arzneistoffs und
- b) der hierfür anfallenden Netto-Arzneimittelausgaben des NHS

im ambulanten Sektor in England geführt?

Methoden:

Im Zeitraum von 2000 bis 2004 wurden insgesamt 34 Arzneistoffe vom NICE negativ oder positiv mit deutlichen Einschränkungen bewertet. Für diese Arzneistoffe wurden die Verschreibungshäufigkeiten und Netto-Arzneimittelkosten betrachtet. Die Datengrundlage hierfür wurde den "Prescription-Cost-Analysis"-Statistiken für England 1993 bis 2005 entnommen, die vom britischen "Department of Health" publiziert werden. Die statistische Auswertung erfolgte deskriptiv bzw. soweit statistisch vertretbar (ausreichende Datenbasis) durch Regressionsanalysen. Als Voraussetzung für die Durchführung einer Regressionsanalyse wurde festgelegt, dass die Daten (Verschreibungshäufigkeit und Arzneimittelkosten) für mindestens vier Jahre vor Veröffentlichung der NICE-Bewertung vorlagen. Arzneistoffe, die dieses Kriterium nicht erfüllten, wurden rein deskriptiv ausgewertet. Insgesamt wurden für 21 der 34 betrachteten Arzneistoffe Regressionsmodelle berechnet.

Diese betrachteten Arzneistoffe sind Meloxicam und Etodolac bei Osteoarthritis und rheumatoider Arthritis, Interferon beta bei Multipler Sklerose, Somatropin bei Wachstumsstörungen, Amantadin und Zanamivir bei Grippe und Grippevorbeugung, Ribavirin bei Hepatitis C, Valproinsäure, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Topiramate, Lamotrigin, Gabapentin, Levetiracetam, Tiagabin und Vigabatrin bei Epilepsie, Zaleplon, Zolpidem und Zopiclon bei Schlafstörungen, Clopidogrel bei akuten Herzinfarkt-Syndromen und Mycophenolat Mofetil bei Nierentransplantation. Im Rahmen der Regressions-Analyse wurde anhand eines Prognosemodell berechnet, wie sich die Verschreibungen und Kosten ohne die Kosten-Nutzen-Bewertungen von NICE entwickelt hätten. Zusätzlich wurde jeweils der Vertrauensbereich (95%-Konfidenz-Intervall) für die vorhergesagten Werte berechnet. So wurde in einem weiteren Schritt überprüft, ob die Abweichungen von den prognostizierten Verläufen außerhalb des Konfidenzintervalls lagen und damit statistisch signifikant waren.

Arzneistoffe, bei denen Daten zur Verschreibungshäufigkeit und Netto-Arzneimittelkosten für weniger als vier Jahre vor Veröffentlichung der NICE-Empfehlungen vorlagen, wurden rein deskriptiv ausgewertet. Dies betraf insgesamt 13 Arzneistoffe: Orlistat bei Fettleibigkeit, Celecoxib und Rofecoxib bei Osteoarthritis und rheumatoider Arthritis, Sibutramin bei Fettleibigkeit, Glatirameracetat bei multipler Sklerose, Insulin-Glargin bei Diabetes Typ 2, Oseltamivir bei Grippe, Pioglitazon und Rosiglitazon bei Diabetes Typ 2, Peginterferon α bei Hepatitis C, Pimecrolimus bei atopischer Dermatitis, Sirolimus zur Immunsuppression nach Nierentransplantation und Imatinibmesilat bei gastro-intestinalen Bindegewebstumoren.

Ergebnisse:

Die Varianzaufklärung der Regressionsmodelle lag für die meisten Arzneistoffe bei $\geq 80\%$, was für einen hohen prognostischen Wert der Modelle spricht.

Insgesamt zeigt sich bei Betrachtung der Verordnungshäufigkeit aller Arzneistoffe (summiert) im Untersuchungszeitraum ein deutlicher Aufwärtstrend, d.h. eine deutliche Zunahme der Verordnungen und dementsprechend auch der Kosten. Dies gilt sowohl für die deskriptiv wie auch für die regressionsanalytisch ausgewerteten Arzneistoffe. Insgesamt haben sich die Kosten der betrachteten Arzneistoffe - soweit Daten vorhanden - zwischen 1993 und 2005 fast verzehnfacht: sie stiegen von 64 Mio. britische Pfund (ca. 97 Mio. Euro) auf 616 Mio. britische Pfund (ca. 931 Mio. Euro) an. Auch die Verschreibungen wuchsen im gleichen Zeitraum von 3 Mio. auf 20 Mio. an.

Betrachtet man die regressionsanalytisch ausgewerteten Arzneistoffe, so zeigten sich bei 20 von 21 Arzneistoffen (95%) keine statistisch signifikanten Verringerungen der Anzahl der Verordnungen bzw. der Kosten als Folge der Empfehlungen von NICE, sondern ein kontinuierlicher Anstieg (vgl. Abbildung 1)¹.

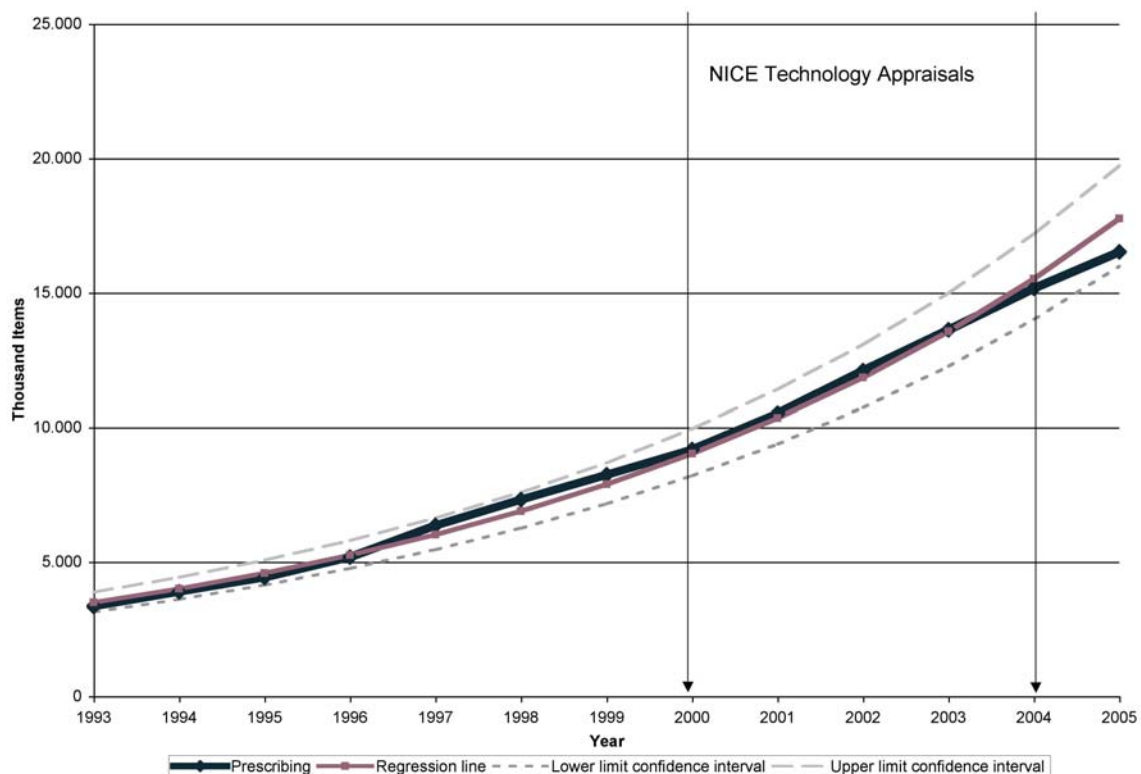


Abbildung 1: Regressionanalyse der Verschreibungszahlen (21 Arzneistoffe summiert)

Für das Schlafmittel Zopiclon zeigt sich im Jahr nach der NICE-Bewertung ein deutlicher und statistisch signifikanter Rückgang in den Verschreibungszahlen (vgl. Abbildung 2). Die Ursachen sind allerdings nicht allein auf der kritischen Bewertung des NICE zurückzuführen, sondern auch auf die den Bulletin des UK National Prescribing Center aus dem Jahr 2005. In diesem wurde berichtet, dass es keinen klinisch signifikanten Unterschied zwischen den "z drugs" (Zaleplon, Zolpidem und Zopiclon) und kurzwirksamen Benzodiazepinen gibt. Auch die Netto-Arzneimittelkosten gehen nach der Veröffentlichung deutlich zurück, aufgrund verhält-

¹ In der Grafik abgetragen sind die folgenden Kurven: tatsächliche Verordnungszahlen (hellgrün), hypothetischer Verlauf der Verordnungszahlen ohne NICE-Bewertung (dunkelgrün) sowie obere und untere Grenze des Konfidenzintervalls (rot resp. blau).

nismäßig großer Schwankungen (Varianz) in den Kosten ist dieses Ergebnis jedoch nicht statistisch signifikant.

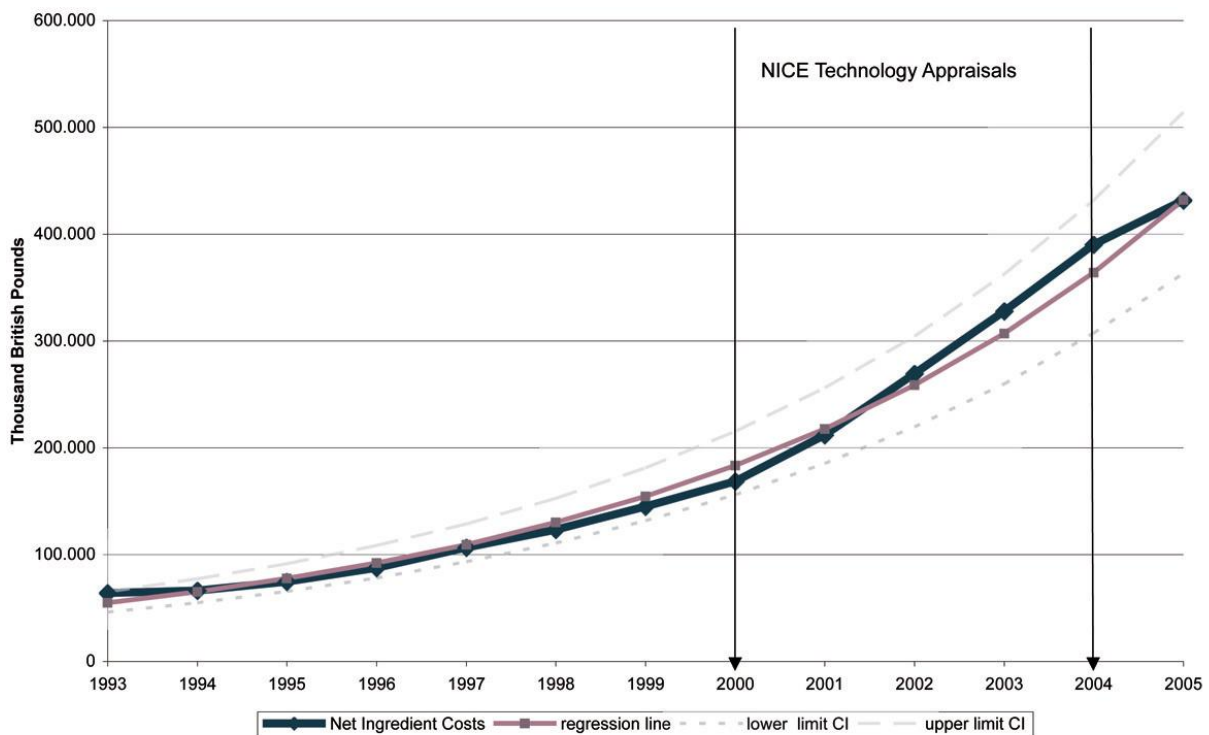


Abbildung 2: Regressionanalyse der Verschreibungszahlen (Arzneistoff Zopiclon)

In der deskriptiven Analyse (wurde bei Arzneistoffen durchgeführt, bei denen die Datenbasis der Ausgaben- und Verordnungshistorie für eine Regressionsanalyse nicht ausreichten) zeigte sich bei keinem der Medikamente (10 Arzneistoffe) ein Rückgang direkt nach den Bewertungen von NICE. Für zwei Arzneistoffe (Celecoxib und Rofecoxib) zeigte sich ab dem Jahr 2003 (2 Jahre nach NICE-Bewertung) ein deutlicher Rückgang in den Verschreibungszahlen und dementsprechend auch den Kosten. Dies ist jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf die NICE-Bewertung zurückzuführen, sondern darauf, dass Rofecoxib vom Markt genommen wurde (Vioxx-Skandal). Der Wirkstoff Celecoxib wurde zwar nicht vom Markt genommen, der beobachtete Rückgang in den Verschreibungen könnte jedoch auf einen Klaseffekt sein zurückzuführen sein (vgl. Abbildung 3).

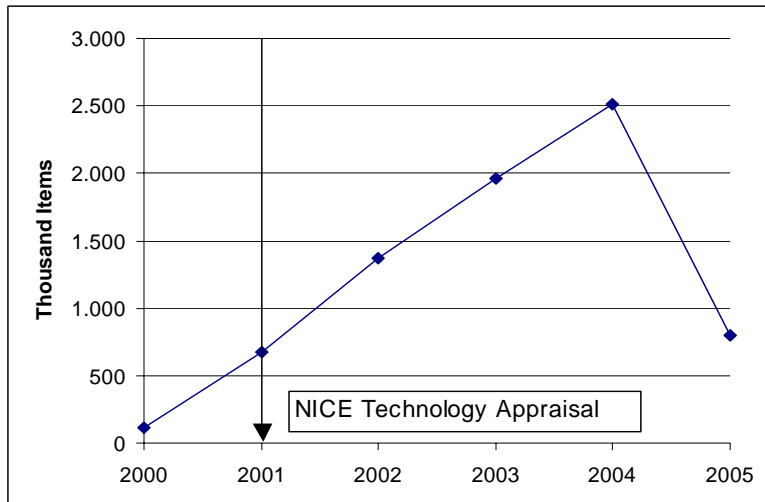


Abbildung 3: Deskriptive Analyse der Verschreibungszahlen (Arzneistoff Celecoxib)

Weitere drei Medikamente wurden noch im Jahr des Markteintritts von NICE bewertet und flossen daher nicht in die Analyse ein.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Kosten-Nutzen-Bewertungen des NICE aus den Jahren 2000 bis 2004, auf deren Basis ein zurückhaltender oder kein Einsatz der bewerteten Arzneistoffe empfohlen wird, zu keiner Senkung der Arzneimittelausgaben im National Health Service (NHS) führten. Sie erscheinen in ihrer derzeitigen Umsetzung als Steuerungsmittel daher nur bedingt geeignet. Die Gründe für die fehlende Steuerungswirkung liegen teilweise in Umfang und Klarheit der Restriktionen. Viele Kosten-Nutzen-Bewertungen von NICE sind nicht einschränkend (restriktiv) genug, um wirklich eine kostensenkende Wirkung auf die Arzneimittelausgaben zu haben. Von den 21 regressionsanalytisch untersuchten Arzneistoffen sind nur 7 als wirklich restriktiv zu bewerten, d.h. für diese Arzneistoffe ist in der NICE-Empfehlung explizit eine Einschränkung in der Verschreibung formuliert. Weitere Gründe für den geringen Einfluss der NICE Bewertungen auf die Verordnungszahlen sind in der Akzeptanz der Empfehlungen und in einer divergierenden Bewertung der Präparate durch die Hersteller und andere Meinungsbildner im Gesundheitswesen zu vermuten. Außerdem bleibt eine Nichtbeachtung der NICE-Guidances für den Arzt ohne Konsequenzen.

Art und Umfang der Kommunikation der Bewertungen scheinen hingegen nicht der Grund für die mangelhafte Umsetzung der Vorgaben zu sein. Während 10% der Gesamtausgaben von NICE für die Erstellung der Bewertungen ausgegeben werden, fließen 14% in die Kommunikationsarbeit von NICE.

Fazit:

Kosten-Nutzen-Bewertungen, die auf der Basis von Health-Technology-Assessments durch objektive und unabhängige Institutionen wie das NICE und das IQWiG durchgeführt werden, leisten einen wichtigen Beitrag zur Weiterentwicklung der Methoden und Akzeptanz der Evidenzbasierten Medizin.

Seit seiner Gründung im Jahr 1999 hat das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) mehr als 100 Bewertungen herausgegeben und hat daher in vielerlei Hinsicht Vorbildcharakter für das deutsche IQWiG. Bei der Implementierung von Kosten-Nutzen-Bewertungen kann Deutschland sowohl von den positiven wie auch von den negativen Erfahrungen des NICE profitieren. Auch wenn eine 1:1 Übertragung auf Deutschland aufgrund der unterschiedlichen Gesundheitssysteme nicht möglich ist, lässt sich am Beispiel England beobachten, dass allein das Herausgeben von Empfehlungen auf Basis von Kosten-Nutzen-Bewertungen noch nicht zu signifikanten Rückgängen in den Verschreibungszahlen und Kosten führt. Um wirklich effektiv die Verordnungen und Kosten zu reduzieren ist es notwendig, die "Compliance" der Verschreiber mit den jeweiligen Richtlinien zu fördern. Die Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertungen sollten am "Point-of-Prescribing" zur Verfügung stehen. Die intelligente Integration der Informationen in die Arztpraxissoftware ist eine wichtige Maßnahme sich diesem Ziel zu nähern. Der Fokus von Informationsmaßnahmen sollte darauf liegen, die Akzeptanz von Ärzten und Patienten zu fördern, indem die medizinische und ökonomische Sinnhaftigkeit der Empfehlungen oder Vorgaben besser kommuniziert wird und auch Versorgungsqualität und Patientenpräferenzen stärker miteinbezogen werden. Dies kann über eine kontinuierliche Erwachsenenbildung erfolgen, die von unabhängigen Institutionen angeboten wird. Möglichkeiten zur einseitigen Einflussnahme durch die Industrie, die den Empfehlungen zuwiderlaufen, sollten reduziert werden. Stattdessen insbesondere sollten Incentives, in zweiter Linie erst Sanktionen, die Umsetzung der Empfehlungen fördern.