

1. Arzneimittel und Medizinprodukte als Gegenstand von HTA

HTA als eine Methode der Evaluation zur Unterstützung von Entscheidungen auf allen Ebenen der medizinischen Versorgung basiert auf einem breiten Technologieverständnis, sodass Arzneimittel, Medizinprodukte, medizinische Prozeduren und Prozesse Gegenstand von HTA sein können. Wird HTA als eine Grundlage medizinischer und gesundheitspolitischer Entscheidungen verwendet, sprechen normative Gründe dafür, das gesamte Spektrum der medizinischen Technologien einer einheitlichen Bewertungsmethodik zu unterwerfen. Dennoch wird in der vorliegenden Arbeit eine Einschränkung auf Arzneimittel und Medizinprodukte vorgenommen. Hierfür sprechen sowohl methodische als auch pragmatische Gründe. Aus methodischer Sicht handelt es sich in beiden Fällen um diskrete Interventionen, deren Einfluss auf die medizinischen Outcomes im Vergleich zu Prozeduren und Prozessen vergleichsweise einfacher beobachtbar und evaluierbar ist. Zu den pragmatischen Gründen hingegen zählt die erhöhte Aufmerksamkeit, die diese Technologien aus der Sicht der Regulierung genießen, was in einem unmittelbaren Zusammenhang zu der besonderen Dynamik wissenschaftlichen Fortschritts und dessen Einfluss auf die Kosten ihrer Anwendung steht. Zwar stellen weder die absolute Höhe noch die Steigerungsraten der Ausgaben eine hinreichende Begründung für Regulierung dar, dennoch üben auch die Finanzierbarkeit und Budgeteffekte einen bedeutenden Einfluss auf die Ausgestaltung von Regulierung aus.

1.1. Arzneimittel als Gegenstand von HTA

Arzneimittel spielen neben Medizinprodukten und medizinischen Prozeduren eine bedeutende Rolle bei der medizinischen Versorgung. Die Grundlage für einen einheitlichen Arzneimittelbegriff in der EU (Europäische Union) legte 1965 im Zuge der Schaffung des Europäischen Gemeinschaftsrechts die erste pharmazeutische Richtlinie (65/65/EWG)². Derzufolge werden Arzneispezialitäten und Arzneimittel unterschieden:

Arzneispezialitäten [sind] alle Arzneimittel, die im Voraus hergestellt und unter einer besonderen Bezeichnung und in einer besonderen Aufmachung in den Verkehr gebracht werden.

² In Umsetzung der Richtlinie 65/65/EWG regelt in Deutschland das Gesetz über den Verkehr von Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG) Herstellung, Zulassung und Verkehr von Arzneimitteln.

Arzneimittel [sind] alle Stoffe³ oder Stoffzusammensetzungen, die als Mittel zur Heilung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krankheiten bezeichnet werden; alle Stoffe oder Stoffzusammensetzungen, die dazu bestimmt sind, im oder am menschlichen oder tierischen Körper zur Erstellung einer ärztlichen Diagnose oder zur Wiederherstellung, Besserung oder Beeinflussung der menschlichen oder tierischen Körperfunktionen angewandt zu werden.

Der Arzneimittelbegriff setzt somit keine pharmakologische Wirkung in Arzneimitteln enthaltener pharmakologisch wirksamer Stoffe voraus, vielmehr schließt dieser sämtliche Produkte, die durch ihr Äußeres den Anschein eines Arzneimittels erwecken und die als Mittel zur Heilung und Vermeidung bezeichnet werden bzw. bestimmt sind und angewendet werden, ein.(108)

Die Verfügbarkeit von Arzneimitteln ist mit der arzneimittelrechtlichen Zulassung an besondere Anforderungen geknüpft. Dieses ist darauf zurückzuführen, dass Arzneimittel außer über nützliche und erwünschte auch über schädliche und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) verfügen, die mit irreversiblen physischen und psychischen oder tödlichen Folgen verbunden sein können und deren Auftreten nur sehr eingeschränkt prognostizierbar ist. So waren es Arzneimittelkatastrophen⁴ und insbesondere die *Contergan*[®]-Katastrophe in den 1960er-Jahren, die einen maßgeblichen Einfluss auf die geltenden arzneimittelrechtlichen Anforderungen, die an die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln⁵ geknüpft werden, ausübten. Seit Inkrafttreten des *6. Gesetzes über den Verkehr mit Arznei-*

³ Gem. 65/65/EWG sind Stoffe alle Stoffe jeglicher Herkunft, und zwar

- menschlicher Herkunft, wie z. B.: menschliches Blut und daraus gewonnene Erzeugnisse
- tierischer Herkunft, wie z. B. Mikroorganismen, ganze Tiere, Teile von Organen, tierische Sekrete, Toxine, durch Extraktion gewonnene Stoffe, aus Blut gewonnene Erzeugnisse usw.
- pflanzlicher Herkunft, wie z. B. Mikroorganismen, Pflanzen, Teile von Pflanzen, Pflanzensekrete, durch Extraktion gewonnene Stoffe usw.
- chemischer Herkunft, wie z. B. chemische Elemente, natürliche chemische Stoffe und durch Umsetzung oder auf synthetischem Wege gewonnene chemische Verbindungen.[...]

⁴ Zu nennen sind insbesondere die Verwendung von Diethylenglycol als Süßstoff in einem Sulfanilamid-Saft, die 1937 107 Patienten, vorwiegend Kindern das Leben kostete (187), sowie die Contergan-Katastrophe in den 1960er-Jahren. 1939 veranlasste die Diethylenglycol-Katastrophe die USA als weltweit erstes Land, klinische Tests zum Nachweis der Unbedenklichkeit als Zulassungsvoraussetzung von den Herstellern einzufordern. Das Schlafmittel *Thalidomid* (Contergan[®]) galt als besonders sicherer Arzneistoff, erwies sich jedoch in schwerstem Maße teratogen (fruchtschädigend), eine Eigenschaft, die im Rahmen der Entwicklung des Arzneimittels nicht untersucht wurde. Zwischen 1958-1961 wurden weltweit fast 10.000 Kinder mit schweren Fehlbildungen der Extremitäten (Phokomegalien) geboren, davon 4.000 in Deutschland und nur 17 in den USA.(114) Die verschärften Anforderungen an den Wirksamkeitsnachweis im Rahmen des *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* und des *Drug Amendments* aus dem Jahr 1962 wurden neben einer vorwiegend staatlichen Organisation der Arzneimittelüberwachung in den USA im Vergleich zu einer kooperativen Form in Deutschland für die im Vergleich zu Deutschland geringe Anzahl von Contergan[®]-Opfern in den USA verantwortlich gemacht.(114)

⁵ In Deutschland galten bis 1961 für die industrielle Herstellung von Arzneimitteln keine umfangreichen Regelungen; es war grundsätzlich jedermann und ohne eine staatliche Erlaubnis bzw. ohne Nachweis einer ausreichenden Sachkenntnis erlaubt, Arzneimittel herzustellen und in Verkehr zu bringen. Das AMG von 1961 schließlich sah u. a. eine detaillierte Deklarationspflicht von Inhalt und Menge sowie eine Registrierung bei dem damaligen Bundesgesundheitsamt vor.

mitteln (Arzneimittelgesetz, AMG) im Jahr 1976 ist die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln daher an eine formale Zulassung⁶ und den herstellerseitigen wissenschaftlichen Nachweis bzw. Beleg der

- Wirksamkeit⁷,
- Unbedenklichkeit und
- (pharmazeutischen) Qualität

gebunden.

Von zentraler Bedeutung ist das Kriterium der Wirksamkeit, was auf die Erkenntnis zurückzuführen ist, dass auch von unwirksamen Arzneimitteln aufgrund niemals auszuschließender schädlicher Wirkungen eine potenzielle Gefährdung für Patienten ausgehen kann.⁽¹²⁵⁾ Dennoch stellt für die Verkehrsfähigkeit ein positiver Nachweis der Wirksamkeit eine hinreichende, jedoch keine ausreichende Bedingung dar. Zusätzlich müssen Arzneimittel über ein positives Nutzen-Risiko-Profil verfügen, d.h. unbedenklich sein. Ein konfirmatorischer Nachweis der Unbedenklichkeit, ähnlich der Wirksamkeit ist jedoch nicht möglich, da ein solcher Beleg von qualitativen Urteilen abhängig ist. Arzneimittel sind daher nur bis zum Beweis des Gegenteils als unbedenklich einzustufen, was in § 5 AMG Abs.1 zum Ausdruck kommt, wonach es verboten ist, bedenkliche Arzneimittel in Verkehr zu bringen. Arzneimittel sind per Definition bedenklich, wenn auf Grundlage des jeweils aktuellen Wissens- und Erkenntnisstandes der begründete Verdacht besteht, dass von ihnen bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen ausgehen, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen (§ 5 AMG Satz 2). Eine allgemein anerkannte Methodik zur Bewertung der Unbedenklichkeit existiert jedoch nicht.⁽²³⁶⁾ Die Beurteilung der Unbedenklichkeit erfolgt vielmehr auf Grundlage fallspezifischer Abwägungsentscheidungen⁸. Kriterien sind u. a. die Krankheits-schwere und -häufigkeit, ihre Prognose, Schwere, Intensität, Dauer, Beherrschbarkeit und Reversibilität beobachteter unerwünschter Arzneimittelwirkungen.⁽²²⁰⁾ Die Krankheits-

⁶ Seit 1995 existieren in der *Europäischen Union* (EU) mit dem dezentralen Zulassungsverfahren auf nationaler und dem zentralen Zulassungsverfahren bei der *European Medicines Evaluation Agency* (EMA) auf der Ebene der EU zwei konkurrierende Zulassungssysteme; letzteres ist für gentechnologisch hergestellte Arzneimittel obligat.

⁷ Die Bedeutung eines Wirksamkeitsnachweises als zentrales Kriterium der Zulassung ist auf die Erkenntnis zurückzuführen, dass die Gesundheit von Menschen nicht nur von bedenklichen, sondern aufgrund der niemals auszuschließenden Wahrscheinlichkeit des Auftretens schädlicher Eigenschaften auch von unwirksamen Arzneimitteln ausgehen kann.⁽¹²⁵⁾

⁸ Das *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) (1989) (80) merkt hierzu an: *“it is a frustrating aspect of benefit risk evaluation that there is no defined and tested algorithm or summary metric that combines benefit and risk data and that might permit straightforward quantitative comparisons of different treatment options, which in turn might aid in decision making.*

schwere beeinflusst die Beurteilung der Unbedenklichkeit dabei insofern, da bei Erkrankungen mit einer vergleichsweise ungünstigen Prognose z. B. bei Krebserkrankungen, von einer anderen Akzeptanz bezüglich der Häufigkeit und Schwere von UAW ausgegangen werden kann, als es bei der Behandlung von Befindlichkeitsstörungen der Fall ist. Daneben kann die Existenz therapeutischer Alternativen und deren Nutzen-Risiko-Profil die Beurteilung der Unbedenklichkeit beeinflussen. Da eine solche Bewertung auf Grundlage des jeweils aktuellen Wissens- und Erkenntnisstandes erfolgen muss, kann neues Wissen jederzeit zu einer Neubewertung führen.⁽²²²⁾ Das Kriterium der pharmazeutischen Qualität hingegen ist technischer Natur und betrifft die Qualität der Ausgangsstoffe und die Prozessqualität bei der Herstellung.

Bei der Zulassung handelt es sich um ein Instrument der Produktsicherheit. Ein akzeptables Risikoprofil vorausgesetzt, ist ein dichotomer Nachweis der Wirksamkeit⁹ für die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln ausreichend. Eine Bewertung der relativen Wirkung etwa im Vergleich zu therapeutischen Alternativen ist nicht erforderlich und auch Ressourcenverbräuche bzw. Kosten¹⁰ sind von der Nutzen-Risikobewertung ausdrücklich ausgenommen.⁽⁹⁸⁾ Obwohl die Zulassung auf wissenschaftlichen Daten beruht und diesbezügliche Entscheidungen somit vordergründig rational getroffen werden, können diese auch als politische Entscheidungen interpretiert werden, da es sich um eine Abwägung unterschiedlicher Interessen handelt. Offensichtlich wird dieses dadurch, dass der öffentliche Gesundheitsschutz über die Ausübung der Eigentumsrechte pharmazeutischer Unternehmen gestellt wird.⁽³⁾ Ein weiteres Indiz für die politische Natur von Zulassungsentscheidungen ist in den für Zulassungsstudien geltenden regulatorischen Anforderungen zu sehen, die ihrerseits Ergebnis eines politischen Prozesses unter Abwägung unterschiedlicher Zielfunktionen und Partikularinteressen darstellen.¹¹ Ein grundsätzliches gesellschaftliches Interesse an der Teilhabe am medizinischen Fortschritt und der Therapierbarkeit vormals nicht oder nur unzureichend behandelbarer Erkrankungen vorausgesetzt, erfolgen Zulassungsentscheidungen vor dem Hintergrund des Dilemmas zwischen der Minimierung entgangenen medizinischen Nutzens und der Maximierung der Arzneimittelsicherheit.⁽¹⁵⁵⁾

⁹ Für einen Nachweis der Wirksamkeit sind mindestens zwei positive, unabhängig voneinander durchgeführte RCT erforderlich, wobei beide ein statistisches Signifikanzniveau in Form eines zweiseitigen p-Wertes von 0,0025 erreichen sollten. Die Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse und die Zulassung eines unwirksamen Arzneimittels ist daher 1:1.600.⁽¹⁶⁸⁾

¹⁰ Diese Zielsetzung wird auch darin deutlich, dass die EMA europarechtlich der *Generaldirektion Unternehmen und Industrie* und nicht der *Generaldirektion Gesundheit und Verbraucher* unterstellt ist.

¹¹ Die aktuellen Anforderungen in Zusammenhang mit der Zulassung bilden die Richtlinien der *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals in Human Use* (ICH). Diese wurden erstmalig 1990 in dem Bestreben formuliert, auf internationaler Ebene die Zulassungskriterien zu harmonisieren. Teilnehmer sind Vertreter der Arzneimittel-Herstellerverbände sowie der Zulassungsbehörden aus der EU, USA und Japan.

Trotzdem sind Zulassungsentscheidungen als risikoavers anzusehen, in deren Mittelpunkt die Vermeidung der Zulassung fälschlicherweise als wirksam bewerteter, aber tatsächlich aber unwirksamer Arzneimittel steht. Ein weiteres Indiz für die der Zulassung zugrunde liegende risikovermeidende und nutzenskeptische Grundhaltung ist darin zu sehen, dass die Wirksamkeit anhand biometrischer Verfahren belegt sein muss (§ 135 SGB V Abs.1), während Arzneimittel als bedenklich eingestuft werden können, wenn der *begründete Verdacht* der Schädlichkeit besteht (§ 5 AMG Satz 2).

Im Rahmen ihrer Anwendung können Arzneimittel sowohl als medizinische als auch ökonomische Güter verstanden werden. Sie sind medizinische Güter, da sich die Ziele ihrer Anwendung anhand medizinischer Kriterien beschreiben lassen. Da die Nachfrage nach Arzneimitteln auch als eine abgeleitete Nachfrage nach Gesundheit zu interpretieren und der Bedarf an Arzneimitteln daher theoretisch unendlich ist, gleichzeitig aber die finanzielle Ressourcen begrenzt sind, handelt es sich bei medizinischen Entscheidungen immer auch um ökonomische Entscheidungen. Arzneimittel sind daher konsequenterweise auch als ökonomische Güter anzusehen und können als solche einer ökonomischen Evaluation unterzogen werden.

1.1.1. Arzneimittel als medizinische Güter

Im Rahmen der medizinischen Versorgung dienen Arzneimittel der Diagnose und Therapie von Krankheiten sowie der Prävention¹², d.h. der Verhinderung bzw. dem zeitlichen Aufschub ihres Eintritts bzw. ihrer Symptome (Tabelle 2). Hierbei können Arzneimittel sowohl eine eigenständige Therapieform darstellen, aber auch im Verbund mit anderen medizinischen Technologien angewendet werden, deren Anwendung sie erst ermöglichen oder zu einer Steigerung ihrer Effektivität sie beitragen. Arzneimittel können zudem sowohl in einer additiven oder aber auch substitutiven Beziehung zu anderen medizinischen Technologien stehen. Ein Beispiel für eine additive Anwendung sind Immunsuppressiva bei Organtransplantationen, die zu einer Senkung der Abstoßungsrate und letztlich zu einer Effizienzsteigerung beitragen. Die medikamentöse Behandlung von Magengeschwüren hingegen kann als Beispiel eines substitutiven Verhältnisses von Arzneimitteln zu anderen medizinischen Interventionen angesehen werden, die zu einer Obsoleszenz ihrer operativen Resektion geführt hat.

¹² Die Prävention wird noch weiter in Primär- und Sekundärprävention unterteilt. Die Primärprävention dient der Senkung der Eintrittswahrscheinlichkeiten von Krankheiten, während die Sekundärprävention die Senkung der Inzidenz manifester oder fortgeschrittener Krankheitsstadien verfolgt.