

## **Zulassung zur Kostenübernahme durch die Krankenversicherung, Kosten-Nutzen-Evaluation, Preisfestsetzung von Arzneimitteln in Frankreich**

---

Die Kostenübernahme von Arzneimitteln durch die französische, gesetzliche Krankenversicherung ist von zwei Zulassungen abhängig:

- **Arzneimittelzulassung** (Nutzen-Risiko-Evaluation) durch die Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) bzw. die Europäische Arzneimittelagentur,  
wobei die AFSSAPS die Verordnungsfähigkeit/Erstverordnung noch auf bestimmte medizinische Fachgebiete bzw. auf den Krankenhaussektor sowie eventuell die Abgabe auf die Krankenhaus-Apotheken beschränken kann; die Krankenversicherung ist in der zuständigen Zulassungskommission nicht vertreten;
- **Aufnahme in eine Positiv-Liste** erstattungsfähiger Arzneimittel ;  
Für den ambulanten Bereich gibt es drei Listen, eine für den stationären Bereich sowie eine Liste von Arzneimitteln, die nur von den Krankenhaus-Apotheken an ambulante Patienten abgegeben werden können.

Die Aufnahme in die Positiv-Liste ist **indikationsbezogen**. Somit kann ein Arzneimittel auch selektiv für gezielte Bereiche seines Indikationsspektrums zur Kostenerstattung zugelassen sein.

Die Preise werden auf vertraglicher Basis administrativ festgelegt

Das Prozedere vollzieht sich in 5 Etappen :

- Antrag des Arzneimittelherstellers auf Aufnahme in die Positiv-Liste beim Gesundheitsminister,
- Gutachten zur Kosten-Nutzen-Evaluation durch die Transparenz-Kommission der Haute Autorité de Santé (HAS),
- Preisverhandlung durch den Wirtschaftsausschuss für Gesundheits-Produkte (Comité économique des produits de santé – CEPS) beim Gesundheitsministerium, sowie
- Festlegung des Erstattungssatzes durch den Spitzenverband der Krankenkassen (UNCAM),
- Gemeinsamer Erlass durch die Minister für Gesundheit, Wirtschaft bzw. Industrie über die Aufnahme in eine oder mehrere Positivlisten, den Höchstpreis und den Erstattungssatz.

Die freiwillige, private Zusatzversicherung erstattet systematisch die Differenz zwischen Apotheken-Abgabepreis und Kostenerstattungssatz der gesetzlichen Krankenversicherung.

### **Kosten-Nutzen-Evaluation durch die Transparenz-Kommission**

---

Die Transparenz-Kommission ist eine der 7 unabhängigen Expertenkommissionen bei der Haute Autorité de Santé (HAS ist das Pendant zum deutschen IQWiG). Sie besteht aus

- 20 wissenschaftlichen, vom Gesundheitsminister für 3 Jahre ernannten Experten mit Stimmrecht (+ 6 Vertreter),

- sowie 8 konsultativen Vertretern des Gesundheitsministeriums (3), der AFSSAPS (1), der gesetzlichen Krankenversicherung (3) sowie des Verbandes der Arzneimittelhersteller (LEEM, 1).

(§§ L 5123-3 Code de la Santé publique [CSP], L. 161-37 et R. 161-15 Code de la sécurité sociale [CSS])

Das Gutachten der Transparenz-Kommission bewertet folgende Punkte (§ R. 163-18 CSS ; Décret n° 99-915 du 27 octobre 1999 relatif aux médicaments remboursables) :

- die Stichhaltigkeit der Aufnahme in die Positiv-Liste in Bezug auf den geleisteten medizinischen Nutzen („SMR“), für jede zugelassene Indikation,
- einen Vergleich des Arzneimittels, in Bezug auf den medizinischen Nutzen („SMR“), mit den anderen Arzneimittel der Referenzklasse (ATC-Klassifikation),
- die „Verbesserung des medizinischen Nutzens“ („ASMR“) – Mehrwert im Vergleich zu seiner Klasse, für jede zugelassene Indikation,
- die Benutzungsmodalitäten des Arzneimittels, insbesondere in Bezug auf die Behandlungsdauer und die Dosierung,
- Schätzung der für die festgehaltenen Indikation in Frage kommenden Patientenzahl,
- Angemessenheit der Darreichungsform, in Bezug auf Therapiedauer und Dosierung,
- Einstufung des Kostenerstattungssatzes.

Der festgestellte medizinische Nutzen („SMR“) bedingt die Aufnahme in die Positivliste sowie die Höhe der Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenversicherung, den therapeutischen Mehrwert („ASMR“) und die Höhe des Preises. (Siehe weiter unten)

### **Bewertungskriterien für den medizinischen Nutzen („SMR“)** (§ R. 163-18 CSS)

Der medizinische Nutzen wird in Bezug auf 5 Kriterien bewertet:

- **Nutzen-Risiko-Relation:** die Informationen kommen aus den Studien zur Arzneimittel-Zulassung sowie den bereits vorliegenden Daten der Pharmakovigilanz. Schwierigkeit: bei noch nicht kommerzialisierten Arzneimitteln sind nur die häufigsten Nebenwirkungen bekannt.
- **Platz des Arzneimittels in der therapeutischen Strategie:** hier werden nationale und internationale Leitlinien, Richtlinien, Konsenskonferenzen, Analysen der AFSSAPS sowie Expertenmeinungen hinzugezogen, aber auch die am meisten verbreiteten Verordnungsgewohnheiten. Schwierigkeit hierbei ist der Grad der Aktualisierung der Leitlinien sowie das Aufspüren von Interessenskonflikten der Experten (auch wenn die Zusammenarbeit oder sonstige Bande mit der Pharma-Industrie öffentlich darzulegen sind).
- **Schweregrad der Erkrankung:** Erkrankung potentiell letal? Ursache einer Behinderung? beträchtliche Einschränkung der Lebensqualität?
- **Art der Therapie:** präventiv, symptomatisch, kurativ oder palliativ. (Manche Experten halten dieses Kriterium für wenig diskriminierend)
- **Interesse für die öffentliche Gesundheit:** Prioritäten sind hier potentiell schwer verlaufende Volkskrankheiten (z. B. Bluthochdruck, Diabetes), schwere, tödlich verlaufende Erkrankungen wie Krebs, degenerative Erkrankungen (z. B. Osteoporose, Alzheimer, Makuladegeneration) und mediatisierte Erkrankungen wie AIDS oder Schmerz. Kriterium ist die Reduzierung von Morbidität und Mortalität.

Die vergleichende Bewertung wird in folgender Weise durchgeführt:

- Falls es sich um eine bekannte Therapiekategorie handelt (z. B. Statine), vergleicht man das Arzneimittel mit den anderen Vertretern derselben Klasse, insbesondere mit dem meist verordneten Arzneimittel, dem kostengünstigsten sowie dem zuletzt in die Positiv-Liste aufgenommenen Arzneimittel.
- Falls es sich um den einzigen Wirkstoff seiner Klasse handelt, mit vergleichbaren Arzneimitteln mit derselben Indikation (z. B. Antidiabetika).
- Falls es sich um das einzige Arzneimittel einer neuen Indikation handelt (z. B. Visudine®), mit den vorherigen Therapie-Optionen, ob sie medikamentöser oder sonstiger Art waren.

In Anschluss an diese Bewertung wird das Arzneimittel in eine der **4 „SMR“-Klassen** eingestuft:

- **bedeutender** medizinischer Nutzen,
- **mittlerer bis mäßiger** medizinischer Nutzen,
- **schwacher** medizinischer Nutzen,
- **ungenügender** medizinischer Nutzen

Arzneimittel mit einem ungenügenden „SMR“ sind von der Kostenerstattung auszuschließen. Die endgültige Entscheidung liegt aber beim Ministerium.

#### **Verbesserung des medizinischen Nutzens oder medizinischer Mehrwert - „ASMR“** (§ R. 163-18 CSS)

In Anschluss an die „SMR“ Einstufung wird der Mehrwert des Arzneimittels - für jede seiner zugelassenen Indikationen - in Bezug auf die schon zur Kostenerstattung zugelassenen Therapie-Möglichkeiten festgestellt. Es gibt 5 Stufen:

- **ASMR I:** äußerst bedeutender Therapie-Fortschritt  
Die Stufe I wird selten erteilt (im Januar 2010 für 126 Arzneimittel wie z.B. die Wirkstoffe Erythropoietin oder Retuximab). Es handelt sich entweder um Therapien für seltene Krankheiten oder solche, die die Mortalität signifikant mindern.
- **ASMR II:** bedeutende Verbesserung in Bezug auf die Wirksamkeit und/oder die Minderung von Nebenwirkungen
- **ASMR III:** bescheidene Verbesserung in Bezug auf die Wirksamkeit und/oder die Minderung von Nebenwirkungen.
- **ASMR IV:** mäßige Verbesserung in Bezug auf die Wirksamkeit und/oder die Minderung von Nebenwirkungen
- **ASMR V:** keine Verbesserung; hier handelt es sich meist um das X-te Präparat einer stark vertretenen Therapiekategorie, sogenannte „Me-Too“-Präparate.

Es handelt sich hier nicht um eine absolute Note, sondern um eine verhältnismäßige Einstufung, der Vergleich eines neuen Produktes zu den bestehenden Therapie-Möglichkeiten für eine bestimmte Indikation. So kann z.B. eine „ASMR III“ in einer Therapiekategorie mit vielen Vertretern einen ehrenwerten Mehrwert darstellen.

Hierbei legt die Transparenz-Kommission besonderen Wert auf **komparative Studien** gegenüber Referenztherapien. Nachdem die Hersteller allerdings viele Studien nur im Vergleich zu Placebo durchführen lassen, werden auch **indirekte Vergleichsanalysen**

durchgeführt, vorausgesetzt die Evaluationsbedingungen im Studiendesign sind dieselben (beobachtete Patientengruppe, Beurteilungskriterien, Studiendauer).

Falls die Studienlage ein Einstufen des therapeutischen Nutzens nicht erlaubt, kann die Kommission vom Hersteller die Durchführung weiterer Studien zu verlangen.

Generika und Parallel-Importe sind dieser Bewertung nicht unterworfen : man geht von derselben „SMR“- bzw. „ASMR“-Stufe wie bei dem Referenz-Präparats aus.

Die Gutachten der Kommission sind auf der Webseite der HAS veröffentlicht ; sie werden darüber hinaus in Kurzfassung in sogenannten „fiches de transparence“ veröffentlicht und unter den Ärzten verteilt.

Die Beilagezettel der Präparate sowie die Pharmavertreter müssen über die Einstufung des therapeutischen Nutzens und Mehrwert des Arzneimittels informieren.

### **Regelmäßige Wiederbewertung**

Nach spätestens 5 Jahren muss der Hersteller eine Neubewertung beantragen, ansonsten wird das Arzneimittel automatisch aus der Positivliste ausgeschlossen. Hier geht es vor allem um die Bewertung neuer Daten und wissenschaftlicher Erkenntnisse seit der vorherigen Zulassung zur Kostenerstattung.

Die Kommission kann ihrerseits jederzeit eine Wiederbewertung vorsehen.

### **Preisfestlegung**

---

Der Wirtschaftsausschuss für Gesundheits-Produkte (CEPS), der beim Gesundheitsministerium angesiedelt ist, besteht aus (§ L. 162-17-3 CSS):

- dem für 3 Jahre vom Minister ernannten Vorsitzendem und seinem Stellvertreter,
- 4 Regierungsvertretern (Gesundheitsministerium [2], Ministerium für Industrie [1] und Wirtschaftsministerium [1]),
- 3 Vertretern der gesetzlichen Krankenversicherung,
- 1 Vertreter des Verbands der Zusatzversicherungen (UNOCAM).

Es werden Berichterstatter der verschiedenen, dem CEPS angehörigen Verwaltungen angehört.

Der CEPS verhandelt den Preis in einem Vertrag mit dem Hersteller; bei Karenz kann der Preis auch einseitig von der CEPS festgelegt werden, bzw. bei Ablehnung durch die Ministerien, direkt durch die zuständigen Minister.

Bei der Preisfestsetzung werden folgende Kriterien betrachtet (§ 162-16-4 CSS) :

- „ASMR“-Einstufung
- Preise therapeutisch vergleichbarer Arzneimittel,
- Geschätzte oder festgestellte Verordnungsvolumen,
- Voraussehbare Verbrauchsbedingungen.

Für Arzneimittel mit einem „ASMR“ I bis IV kann der Hersteller einen Preisvorschlag machen, der im Mittel von 4 europäischen Länder liegen muss. Bei Arzneimitteln mit „ASMR V“ muss der Preis unter dem Preis der bereits vorhandenen Therapie-Optionen liegen.

Der Preisvertrag ist 4 Jahre gültig. Er kann Klauseln über eventuelle absteigende Preisentwicklungen je nach Verordnungsvolumen beinhalten.

Die Modalitäten der Preis- und Vertragsgestaltung ist in einem Rahmenvertrag zwischen CEPS und dem Verband der Arzneimittelhersteller (LEEM) festgelegt. Der Rahmenvertrag legt auch die Bedingungen für die Rabattpolitik fest. (§ L. 162-17-4 CSS)

### **Festlegung des Erstattungssatzes** (§§ L. 322-2, L 182-2-3, R. 322-2 bis 322-9-1 CSS)

---

Die Abstufung des medizinischen Nutzens („SMR“) bedingt die Höhe des Erstattungssatzes:

- Arzneimittel mit einem bedeutenden „SMR“ sowie Arzneimittel zur Behandlung von schweren Krankheiten können zwischen 60 und 70 % erstattet werden,
- Arzneimitteln mit niedrigerem Nutzen und solche gegen Erkrankungen ohne schweren Verlauf zwischen 30 und 40 %.

Seit 2004 wird die Höhe der Zuzahlung der Versicherten durch den Generaldirektor des Spitzenverbands der Krankenkassen (UNCAM) festgelegt - im Rahmen der gesetzlich je nach „SMR“-Einstufung vorgesehenen Korridore und der Beschlüsse des Aufsichtsrats. Bei Karenz werden die früheren Erstattungssätze von 65 % für die erste Gruppe bzw. von 35 % für die zweite angesetzt.

Bei starkem Volumen- oder Ausgabenanstieg kann der Generaldirektor der UNCAM den Erstattungssatz senken – nach Information des Herstellers, des CEPS und des Ministeriums. Der Hersteller kann hierzu schriftlich Stellung nehmen oder eine Anhörung durch die Transparenz-Kommission beantragen.

Für generikafähige Arzneimittel kann die Kostenerstattung auf – ebenfalls vom CEPS festgelegte - Richtpreise beschränkt werden, falls der erwartete Generika-Anteil nicht erreicht ist.

Die Regierung kann die Zuzahlung per Erlass erlassen: dies ist der Fall bei Behandlungen in Zusammenhang mit einer Liste (§ 322-3 CSS) von 30 chronischen Erkrankungen (die Verordnungen müssen auf einem sogenannten „Zwei-Zonen-Rezept“ vorgenommen werden: oben die Verordnungen in Zusammenhang mit der chronischen Erkrankung, unten sonstige Verordnungen) sowie lebensnotwendige, sehr kostspielige Arzneimittel (z.B. Chemotherapeutika)

### **Von der Kostenerstattung auszuschließende Arzneimittel**

---

Dürfen nicht in die Positiv-Liste aufgenommen werden (§ R. 163-5 CSS):

- Arzneimittel mit im Vergleich zu anderen Therapien ungenügendem therapeutischen Nutzen („SMR“)
- Medikamente ohne medizinischen Mehrwert („ASMR V“), die keine finanzielle Einsparung darstellen,
- Arzneimittel, die eine ungerechtfertigte Steigerung des Arzneimittelverbrauchs oder des Ausgaben verursachen würden,
- Arzneimittel, deren vorgeschlagener Preis nicht dem Wirtschaftlichkeitsgebot entspricht.

Falls die Wiederbewertung auf den Schluss eines ungenügenden Therapie-Nutzens kommt, muss das betroffene Arzneimittel im Prinzip aus der Positivliste ausgeschlossen werden.

Das Gesetz erlaubt den zuständigen Ministern allerdings, die Kostenübernahme trotz eines ungenügenden Therapienutzens „im Interesse der öffentlichen Gesundheit“ aufrecht zu erhalten. So wurde 2005 für die gesamte Klasse der Venenmittel und durchblutungsfördernden Mitteln (Dipyridamol und Nifuroxazid) ein unzureichender „SMR“ festgestellt. Auf den politischen Druck der Pharma-Industrie hin (drohende massive Entlassungen) hat die Regierung im Rahmen des alljährigen Gesetzes zur Finanzierung der Sozialversicherung den Erstattungssatz in einer zweijährigen Übergangsphase erst einmal auf 15 % herabgesetzt (*Loi n° 2005-1579 de financement de la sécurité sociale du 19 décembre 2005, § 41*).

Weiterhin können folgende Umstände nach Stellungnahme der Transparenz-Kommission (§ R 163-7 CSS) zum Ausschluss aus der Positiv-Liste führen:

- Arzneimittel, die nicht regelmäßig hergestellt werden,
- auf Antrag des Herstellers,
- Arzneimittel deren Preis nicht mehr gerechtfertigt ist,
- wenn die Darreichungsform nicht die für die Sozialversicherung notwendigen Informationen bietet,
- Bei Versäumnis des Herstellers, das Ministerium über Änderungen der Daten zu informieren, auf die die Zulassung zur Kostenerstattung beruht.

### **Zeitraumen und Kosten**

---

Die Entscheidung über die Kostenerstattung, inklusive Preis- und Erstattungssatz-Festsetzung, muss innerhalb von 180 Tagen geschehen. (§ R. 163-9 CSS)

Der beantragende Hersteller muss eine Gebühr in Höhe von 4.600 € an die Haute Autorité de Santé entrichten. (§ L. 5123-5 CSP)

Die Aufnahme in die Positiv-Liste ist 5 Jahre gültig.

*Quelle : Code de la santé publique*