Prof. Dr. med. W. Dieter Paar

AMNOG: Hindernis und/ oder Beschleuniger für Innovationen?

Am 1. Januar 2011 trat das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) in Kraft. Die pharmazeutischen Unternehmen (pU) müssen seit Inkrafttreten des AMNOG für alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen mit dem Datum der Markteinführung Nachweise über den Zusatznutzen des neuen Wirkstoffs vorlegen. Ausweislich des Referentenentwurfs zum AMNOG war es eine Zielsetzung dieses Gesetzes, „verlässliche Rahmenbedingungen für Innovation, die Versorgung der Versicherten und die Sicherung von Arbeitsplätzen" zu schaffen (1). Die forschenden pharmazeutischen Arzneimittelhersteller haben sich dem mit der Dossier-Erstellung verbundenen extrem hohen administrativen Aufwand gestellt. In öffentlichen Äußerungen bescheinigt das IQWiG den Dossiers der pharmazeutischen Unternehmer eine gute Qualität. Nach drei Jahren Erfahrung mit der frühen Nutzenbewertung stellt sich nunmehr die Frage, ob das AMNOG Hindernis oder Beschleuniger für Innovationen ist.

Zusammenfassung

Am 1. Januar 2011 trat das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) in Kraft. Ausweislich des Referentenentwurfs zum AMNOG war es eine der Zielsetzungen dieses Gesetzes, „verlässliche Rahmenbedingungen für Innovation, die Versorgung der Versicherten und die Sicherung von Arbeitsplätzen" zu schaffen. Die forschenden Arzneimittelhersteller haben sich dem extrem hohen administrativen Aufwand der frühen Nutzenbewertung gestellt. In öffentlichen Äußerungen bescheinigt das IQWiG den Dossiers der pharmazeutischen Unternehmer eine gute Qualität. Analysiert man die Ergebnisse der ersten 68 frühen Nutzenbewertungen bezogen auf die vom G-BA gesetzten Patientengruppen, so wurde in ca. 70 % der Patientengruppen kein Zusatznutzen der neuen Arzneimittel festgestellt. Die höchste Nutzenkategorie „erheblich" wurde bislang noch nicht erreicht. Ein wesentlicher Diskussionspunkt in vielen Verfahren ist die Setzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT). Hier werden oftmals für verschiedene Subgruppen von Patienten sehr unterschiedliche ZVT „gesetzt". Es ist unrealistisch, dass in der Phase III der Entwicklung neuer Arzneimittel randomisierte kontrollierte Studien (RCT) gegen alle theoretisch vorstellbaren ZVT bei allen Patientensubgruppen durchgeführt werden könnten. RCT-„Evidenzlücken" sind somit bei der frühen Nutzenbewertung zu erwarten. Es sollte nicht nur theoretisch, sondern auch faktisch möglich sein, in solchen Situationen einen Zusatznutzen mit methodisch guten indirekten Vergleichen zeigen zu können. Insbesondere bei fehlendem Zusatznutzen sollte sich die Preisfindung wie in anderen europäischen Ländern üblich maßgeblich an den medizinisch sinnvollen zVT orientieren, und nicht durch Mischkalkulationen mit weniger sinnvollen Therapiealternativen erschwert werden. Das AMNOG muss aufgrund der noch bestehenden Mängel auch weiterhin ein „lernendes System" bleiben, um „verlässliche Rahmenbedingungen für Innovation" sicherstellen zu können.

Schlüsselwörter

Innovation, Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG), Zusatznutzen, randomisierte kontrollierte Studien (RCT), indirekte Vergleiche, zweckmäßige Vergleichstherapie, vergleichbare Therapie, Erstattungsbetrag, Rabatt, Governance

>> Die Beantwortung der Frage, ob das AMNOG sich bisher als Hindernis oder als Beschleuniger für Innovationen erwiesen hat, setzt eine Definition „pharmazeutischer Innovation" voraus.

In einer im vergangenen Jahr publizierten Studie der Harvard Medical School werden folgende theoretisch denkbaren Kriterien zur Messung der Innovationskraft forschender pharmazeutischer Industrie diskutiert und untersucht (2):

- Zahl der Neuzulassung
- Bewertung des therapeutischen Nutzen/Wertes
- Ökonomisches Outcome
- Zahl neuer Patente

In der zitierten Untersuchung wurden 2.662 Studien identifiziert, die potenziell zur Auswertung herangezogen werden könnten. Lediglich 42 Studien erwiesen sich als aussagekräftig im Sinne der genannten Fragestellung.

Zweifelslos kommt das Kriterium „therapeutischer Nutzen/Wert" als Marker für die Innovationskraft der forschenden Pharmaindustrie den AMNOG-Kriterien am nächsten.

In 14 der 42 Studien wurde die Bewertung der Innovationskraft aufgrund des therapeutischen Nutzens vorgenommen. Das Ergebnis der Bewertungen erwies sich als vollkommen inhomogen. In einigen Studien wurden weniger als 10% der Neuzulassungen als therapeutische Innovation gewertet, während in anderen Studien über 50% der Neuzulassungen als innovativ eingestuft wurden.

Der Innovationsreport 2013 setzt sich ebenfalls ausführlich mit der Frage auseinander, wann Neuzulassungen als innovativ bezeichnet werden können (3). Genau wie bei der zitierten amerikanischen Studie zeigt der Innovationsreport 2013, dass Definition und Bewertung „pharmazeutischer Innovation(-skraft)" sehr unterschiedlich ausfallen kann. Im Jahr 2010 klassifiziert der sicherlich nicht den forschenden Arzneimittelherstellern nahestehende Arzneimittelverordnungsreport 5 neue Arzneimittel als „Innovationen", 9 als „Verbesserung" und 9 als „Sonstige". In deutlichem Widerspruch hierzu stehen die Ergebnisse des Arzneitelegramms. Hier wird keinem (!) neuen Arzneimittel Innovationsgrad bescheinigt.

Als Zwischenfazit aus den zitierten Untersuchungen lässt sich folgendes festhalten:

- Die Definition pharmazeutischer Innovation ist schwierig
- Die Bewertungsergebnisse sind extrem heterogen
- Der Arzneimittelverordnungsreport klassifiziert über 50% der neuen Arzneimittel im Jahr 2010 als „Innovation oder Verbesserung"

Bewertung pharmazeutischer Innovation seit Inkrafttreten des AMNOG

Die eigenen Erfahrungen aus zwei frühen Nutzenbewertungen zeigen, dass bei Verbesserung des harten Endpunktes „Overall survival" in randomisierten Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Feststellung eines „Zusatznutzen" im AMNOG-Prozess prinzipiell möglich ist (4,5,6).

Aufgrund der AMNOG-„Mechanik" ist die höchste Wahrscheinlichkeitskategorie für Zusatznutzen (Beleg) meist nur mit mehr als einer randomisierten Studie erreichbar. Faktisch heißt dies, dass eine positive randomisierte Studie wiederholt werden muss. Patienten müssten also nach entsprechender Aufklärung dazu bereit sein, an einer Studie teilzunehmen, in der sie eine 50%ige Wahrscheinlichkeit haben, mit einer Therapie behandelt zu werden, die sich in einer früheren Studie bereits als unterlegen erwiesen hat. Diese Forderung ist unter ethischen Gesichtspunkten fragwürdig. In den bisherigen

AMNOG-Bewertungen wurde die theoretisch höchste Nutzenkategorie „Beleg für erheblichen Zusatznutzen“ noch nie erreicht. Wenn Zusatznutzen festgestellt wird, so häufig allenfalls in der Kategorie „Hinweis auf geringen Zusatznutzen“ (niedrigste Wahrscheinlichkeit, niedrigstes Ausmaß).

Moderne Arzneimittelforschung sollte das Ziel haben, nicht nur für bestimmte Krankheiten, sondern auch für definierte Patientengruppen, die eine Erkrankung haben, die beste therapeutische Option zu entwickeln. Ein Beispiel für eine solche Situation ist die Behandlung des Diabetes mellitus Typ II. Wenn die Grundpfeiler der Therapie Diät, Bewegung und Metformin nicht ausreichen, wird sich behandelnde Arzt fragen, welche Eskalationstherapie für welche Patientengruppe die medizinisch sinnvollste darstellt (7). Bei einem Patienten, der seinen deutlich erhöhten BMI bereits reduziert hat, aber immer noch erheblich übergewichtig ist, wird er (wegen der damit oft verbundenen Gewichtszunahme) möglicherweise keinen Sulfonylharnstoff verschreiben wollen. Vollkommen zu Recht stellt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einem 2008 im Bundesanzeiger veröffentlichten Therapiehinweis fest, dass Inkretinmimetika bei Typ-2-Diabetikern, bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht (BMI > 30) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, eine therapeutische Option sein können. Bei Gabe von Insulin wäre lt. G-BA „mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen“ (8).

Bei den bisherigen AMNOG-Verfahren zur Bewertung neuer Antidiabetika sind solche medizinisch sinnvollen differentialtherapeutischen Aspekte bei der Setzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie noch nicht ausreichend berücksichtigt worden. Nach Versagen von Metformin wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie ausschließlich Sulfonylharnstoff gesetzt. Nach Versagen von Basalinsulin (mit oder ohne Metformin) zusammen mit einer Diät und Bewegung, ist Humaninsulin auch weiterhin alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie. Da Insulin in dieser Situation ja bereits nicht zu einer ausreichenden Blutzuckereinstellung geführt hat und trotzdem auch weiter zweckmäßige Vergleichstherapie bleibt, kann dies nur bedeuten, dass der G-BA eine Intensivierung der bisherigen Insulintherapie meint (9).

Es erscheint vollkommen unrealistisch, zu erwarten, dass in der Phase III der Arzneimittelentwicklung in allen Patientensubpopulationen randomisierte kontrollierte Studien (RCT) von den forschenden pharmazeutischen Unternehmen durchgeführt werden können. In der derzeitigen Praxis der frühen Nutzenbewertung werden sich daher zwangsläufig „RCT-Evidenzlücken“ ergeben müssen.

In bestimmten Situationen wird sich auch die Frage stellen, ob RCT unter medizinischen Gesichtspunkten überhaupt sinnvoll sind. Es erscheint nicht nachvollziehbar, eine RCT nur wegen Notwendigkeit für die frühe Nutzenbewertung durchzuführen. Es ist fraglich, ob eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) eines subkutan zu verabreichenden Inkretinmimetikums gegen einen oral zu verabreichenden Sulfonylharnstoff überhaupt sinnvoll ist. Wie bereits ausgeführt ist der Grundpfeiler jeder Therapie des Diabetes mellitus Typ II Diät, Bewegung und Metformin. Falls diese Maßnahmen nicht zu einer zufriedenstellenden Blutzucker-Einstellung führen und keine Kontraindikationen gegen andere orale Antidiabetika vorliegen, wird sich der behandelnde Arzt in vielen, aber eben nicht in allen Fällen für eine Therapieeskalation mit einem Sulfonylharnstoff entscheiden. Bei bestimmten Patientengruppen haben Inkretinmimetika klinisch-pharmakologische Vorteile. Sie führen zu weniger Gewichtszunahme und zu weniger Hypoglykämien als Sulfonylharnstoff.

In dem Nutzenbewertungsverfahren zu Lixisenatid hat der forschende Arzneimittelhersteller einen methodisch aufwendigen indirekten Vergleich vorgelegt (9).

Bei solchen Vergleichen werden Studien-Ergebnisse indirekt untereinander verglichen. Vereinfacht gesagt funktioniert die Methodik indirekter Vergleiche wie folgt:

1. Man analysiert die Ergebnisse von RCT, in denen nach Metforminversagen entweder Sulfonylharnstoff oder Placebo gegeben wurde (z.B. Hypoglykämieraten und Gewichtsverlauf).
2. Man analysiert die Ergebnisse von RCT, in denen nach Metforminversagen entweder ein Inkretinmimetikum oder Placebo gegeben wurde (z.B. Hypoglykämieraten und Gewichtsverlauf).
3. Es erfolgen statistische Adjustierungen (z.B. Verfahren nach Bucher), und es wird natürlich darauf geachtet, dass die „Schärfe“ der Blutzuckereinstellung auch vergleichbar ist („HbA1c Adjustierung“), mit dem Ziel, Inhomogenität zwischen den Studien bei dem Vergleich zu verringern.
4. Nunmehr können die Ergebnisse der Studien (z.B. Hypoglykämieraten und Gewichtsverläufe) miteinander verglichen werden.

Bei dem genannten indirekten Vergleich ergaben sich ca. 90% weniger Hypoglykämien ($p = 0.04$) und zum Studienendpunkt ein 3,3 kg geringeres Körpergewicht ($p = 0.0001$) bei einer Therapieeskalation mit dem Inkretinmimetikum, verglichen mit der Gabe eines Sulfonylharnstoffs (9).

Solche indirekten Vergleiche können selbstverständlich RCT nicht ersetzen. Es erscheint jedoch nicht nachvollziehbar, dass sie bei den bisherigen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung fast in allen Fällen als Entscheidungskriterium abgelehnt wurden. Eine systematische Analyse der zwischen Januar 2011 und Mai 2013 publizierten 48 Verfahren zur frühen Nutzenbewertung ergab, dass in 14 Verfahren indirekte Vergleiche eingereicht wurden (10). Das IQWiG lehnte 13 der 14 indirekten Vergleiche ab. Die Autoren der Analyse schlussfolgern, dass die methodologischen Voraussetzungen, um zu einer Anerkennung indirekter Vergleiche im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu kommen, sehr hoch sind und faktisch damit kaum zu erfüllen seien. Es zeigte sich ebenfalls in der zitierten Analyse, dass auch bei den indirekten Vergleichen als Grund für die Ablehnung sehr häufig genannt wurde, es sei nicht die vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie zum Vergleich herangezogen worden. Es stellt sich die Frage, ob diese fast vollständige faktische Ablehnung indirekter Vergleiche in der Praxis, dem Gedanken der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung gerecht wird. Im Paragraph 4 (7) wird ausgeführt: „Liegen keine klinischen Studien zum direkten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor, oder lassen diese keine ausreichenden Aussagen über einen Zusatznutzen zu, können im Dossier indirekte Vergleiche vorgelegt werden“ (11). Dies kann man durchaus in dem Sinne interpretieren, dass methodisch gute indirekte Vergleiche ein valides methodisches „Instrument“ in der frühen Nutzenbewertung sein sollten.

Es erscheint wünschenswert, dass in Zukunft realistischere Hürden gesetzt werden, um indirekten Vergleichen zur Nutzenbewertung auch faktisch stärkeres Gewicht zu verleihen. Ein methodisch guter indirekter Vergleich mit Adjustierung nach Bucher sollte sehr wohl zumindest einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen begründen können.

Diese Forderung gilt insbesondere in klinisch-therapeutischen Situationen wie der oben geschilderten. Injizierbare Inkretinmimetika wie z.B. Lixisenatid sind natürlich nicht zwingend die einzige und erste Therapiealternative nach Versagen von Metformin. Man wird sie

nur in besonderen Situationen nach Versagen von Metformin verordnen. In der überwiegenden Mehrzahl der Patienten wird der Arzt die oral applizierbaren Antidiabetika verschreiben. Der im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geforderte Vergleich gegen Sulfonylharnstoff ist somit nicht sinnvoll.

Lixisenatid (Lyxumia®) ist gemäß Fachinformation für folgendes Anwendungsgebiet zugelassen: „Lyxumia wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken“ (12).

Dem Gedanken der Leitlinien folgend wird die Substanz erst angewendet, wenn Diät, Bewegung und orale blutzuckersenkende Arzneimittel – im Anwendungsgebiet findet sich explizit ein Plural „mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (!) – nicht ausreichend gewirkt haben.

Der Nachweis einer Überlegenheit in einem RCT gegenüber Sulfonylharsnstoff ist bei dieser Zulassung keine Priorität in der klinischen Entwicklung gewesen. Der indirekte Vergleich ist im Ergebnis bezüglich der Hypoglykämien im Übrigen so eindeutig, dass sich auch die Frage stellt, ob man ausreichend Patienten finden würde, die in ein Studiendesign einwilligen, in dem sie in einem der Studienarme eine weit über 50% erhöhte Chance hätten, eine Hypoglykämie zu erleiden.

Frühe Nutzenbewertung von innovativen Antidiabetika: Ein Zwischenfazit (Januar 2014)

Medikament	Beschluss	Therapie	Ergebnis (ZN*)
Dapagliflozin	06.06.2013	Mono	kein ZN
Dapagliflozin	06.06.2013	Zweifach	kein ZN
Dapagliflozin	06.06.2013	Dreifach	kein ZN
Dapagliflozin	06.06.2013	Dreifach	kein ZN
Linagliptin	29.03.2012	Mono	kein ZN
Linagliptin	29.03.2012	Zweifach	kein ZN
Linagliptin	29.03.2012	Dreifach	kein ZN
Lixisenatide	05.09.2013	Zweifach	kein ZN
Lixisenatide	05.09.2013	Zweifach	kein ZN
Lixisenatide	05.09.2013	Dreifach	kein ZN
Lixisenatide	05.09.2013	Dreifach	kein ZN
Saxagliptin	01.10.2013	Zweifach	Anhaltspunkt gering
Saxagliptin	01.10.2013	Dreifach	kein ZN
Saxagliptin	01.10.2013	Dreifach	kein ZN
Saxagliptin	01.10.2013	mit Insulin	kein ZN
Saxagliptin/Metformin	02.05.2013	Zweifach	kein ZN
Saxagliptin/Metformin	02.05.2013	Dreifach	kein ZN
Saxagliptin/Metformin	02.05.2013	Dreifach	kein ZN
Sitagliptin	01.10.2013	Mono	Anhaltspunkt gering
Sitagliptin	01.10.2013	Zweifach	Anhaltspunkt gering
Sitagliptin	01.10.2013	Zweifach	kein ZN
Sitagliptin	01.10.2013	Dreifach	kein ZN
Sitagliptin	01.10.2013	mit Insulin	kein ZN
Sitagliptin/Metformin	01.10.2013	Zweifach	Anhaltspunkt gering
Sitagliptin/Metformin	01.10.2013	Dreifach	kein ZN
Sitagliptin/Metformin	01.10.2013	Dreifach	kein ZN

Abb. 1: Überblick über die bisherigen frühen Nutzenbewertungsbeschlüsse von innovativen Antidiabetika.

Nicht nur bei der Bewertung innovativer Antidiabetika (siehe Abb. 1) stehen die Chancen, im Rahmen der frühen Nutzenbewertung einen Zusatznutzen attestiert zu bekommen, eher schlecht. Eine am 3. Februar in SCRIP Intelligence publizierte Analyse zeigt, dass lediglich in 29% der 116 Bewertungen (bezogen auf die Patientensubpopulationen) ein Zusatznutzen festgestellt wurde (13).

Die derzeitige Bilanz der Innovationsbewertung im Rahmen der AMNOG-Bewertung fällt damit deutlich negativer aus, als diejenige des pharmakritischen Arzneiverordnungsreports 2010. Damals wurden noch über 50% der Arzneimittel als Innovation oder Verbesserung klassifiziert (s.o.). Selbstverständlich könnte die Ursache hierfür darin liegen, dass sich der Innovationsgrad der forschenden Arzneimittelhersteller verringert hat. Es ist aber ebenfalls gut vorstellbar, dass die sehr hohen Hürden im AMNOG maßgeblich mit zu diesem Trend beigetragen haben.

Interessant zu wissen wäre, wie heute etablierte und anerkannte innovative Arzneimittel bewertet worden wären, wenn es zum Zeitpunkt ihres erstmaligen Inverkehrbringens bereits eine frühe Nutzenbewertung nach heutigem Muster gegeben hätte.

Im Jahr 2000 erschienen im New England Journal of Medicine die Ergebnisse einer randomisierten Placebo kontrollierten Studie, in die 9.297 Patienten mit Hinweisen auf eine kardiovaskuläre Erkrankung oder Diabetes mit begleitenden kardiovaskulären Risikofaktoren eingeschlossen waren (14). Zusätzlich (!) zur etablierten Standardmedikation erhielten die Patienten entweder 10 mg Ramipril oder Placebo. Primärer Endpunkt dieser großen kardiovaskulären Outcome Studie waren kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall. 651 Patienten (14%) der Patienten unter Ramipril erreichten den primären Endpunkt verglichen mit 826 Patienten (17,8%) in der Placebogruppe (Relatives Risiko: 0.78; 95% CI 0.70 - 0.86; P<0.001). Bemerkenswert war, dass die kardiovaskuläre Todesrate durch Ramipril um 26% gesenkt wurde. Es erscheint durchaus gut vorstellbar, dass ein solches Studienergebnis bei einer Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zur Feststellung eines Zusatznutzens geführt hätte.

Weniger gut dürften nach der heutigen AMNOG-„Logik“ wohl die

Optionen zur Optimierung der Governance von früher Nutzenbewertung und Preisverhandlung

Kurzfristige Verbesserungen	Details
Stärkere Expertenbeteiligung im G-BA	• Sachkenntnis der Zulassungsbehörden stärker nutzen • „starke Stimme der Wissenschaft“ bei den Anhörungen • „Wissenschaftsbank“ im Unterausschuss
Offene und transparente Diskussion von Verfahrens und Methodenfragen	
Begrenzung des Verhandlungsmonopols des GKV-SV bei der Erstattungsbetragverhandlung	
Langfristige Veränderungen	
Klare Trennung von Bewertung und Verhandlung	
GKV-SV sollte keine Partei bei der Nutzenbewertung sein	
Das Verhandlungsmonopol des GKV-SV sollte beendet werden	

Abb. 2: Verschiedene kurzfristige und langfristige Optionen, die dazu beitragen könnten, eine ausgewogenere Nutzenbewertung und Preisfindung zu ermöglichen.

Chancen zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens von Ramipril gestanden haben. In einer der Zulassungsstudien hatte sich gezeigt, dass Ramipril weder den systolischen noch den diastolischen Blutdruck stärker senkte als Atenolol (15). Wahrscheinlich wäre nach der heutigen AMNOG-„Mechanik" Atenolol als „zweckmäßige Vergleichstherapie" gesetzt worden. Systolischer und diastolischer Blutdruck wären als „nicht validierte Surrogatmarker" klassifiziert worden. Man liegt sicher nicht falsch, wenn man davon ausgeht, dass Ramipril „kein Anhalt für Zusatznutzen" zugebilligt worden wäre.

Es wird in Zukunft für forschende Arzneimittelhersteller wichtig sein, möglichst früh mit methodisch hochwertigen Outcomestudien zu beginnen. Die frühe Nutzenbewertung sollte aber berücksichtigen, dass solche Studien Zeit benötigen und nicht zum Zeitpunkt der ersten Bewertung zu hohe Hürden gesetzt werden.

Die Setzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht nur hinsichtlich der Feststellung eines Zusatznutzens der Dreh- und Angelpunkt, sondern auch einer der entscheidenden Punkte bei der Preisverhandlung mit dem GKV-SV. Dies gilt insbesondere in der häufigsten Situation eines nicht nachgewiesenen Zusatznutzens. In der Rahmenvereinbarung zu § 130b Abs. 9 SGB V wird festgelegt, dass für Arzneimittel, für die nach dem Beschluss des G-BA ein Zusatznutzen nicht belegt ist (§ 5 Abs. 7 Nr. 5 AM-NutzenV), nur ein Erstattungsbetrag festgelegt werden darf, der nicht zu höheren Jahrestherapiekosten führt, als die zugrunde gelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Wie bereits ausgeführt sollte die Therapie des Diabetes mellitus Typ II bestimmte Eskalationsstufen vorsehen und patientenzentriert durchgeführt werden.

Es ist sicherlich nicht sehr sinnvoll, die Preisfindung eines zu injizierenden innovativen Inkretinmimetikums an den Jahrestherapiekosten von generischen oralen Antidiabetika auszurichten. Wie bereits ausgeführt, sind diese nicht die naheliegende und sinnvolle zVT. Die Preisfindung sollte sich vielmehr vordringlich an den „echten" vergleichbaren Therapien orientieren wie z.B. an einer intensivierten Insulintherapie. In anderen europäischen Ländern wurden und werden zur Preisfindung eines injizierbaren Inkretinmimetikums auch die Preise anderen Vertreter dieser Substanzklasse herangezogen. Nach der AMNOG-Logik sind diese sogenannten „vergleichbaren Arzneimittel" (im Unterschied zur zweckmäßigen Vergleichstherapie). Solche Jahrestherapiekosten werden jedoch bei Preisverhandlungen ohne Zusatznutzen in Deutschland nicht berücksichtigt. In diesem Zusammenhang wäre ein stärkerer Realitätsbezug bei den Preisverhandlungen auch im internationalen Vergleich sehr angebracht.

Es ist schon jetzt durchaus möglich, die Verabreichung von Arzneimitteln auf die Patientenpopulationen zu fokussieren, die sie wirklich benötigen. Durch Therapiehinweise in der Anlage XII oder durch Verordnungsbeschränkungen in der Anlage III zur Arzneimittelrichtlinie könnte eine Verordnungsbeschränkung sichergestellt werden. Dies ermöglicht dann Verhandlungen und Vereinbarungen von Erstattungsbeträgen für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen im Preisvergleich zu denjenigen vom G-BA gesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapien, die die „echten" Alternativen zum innovativen Arzneimittel sind. Im Falle von injizierbaren Inkretinmimetika ist diese eben eine Insulintherapie nach Versagen von oralen Antidiabetika oder eine intensivierte Insulintherapie nach Versagen von Insulin. Eine vermischte Betrachtung mit eher nicht zweckmäßigen generischen oralen Antidiabetika würde somit unterbleiben.

In der Präambel der Rahmenvereinbarung zu § 130b Abs. 9 SGB V findet sich die folgende Festlegung:

„Grundsätzlich soll ein Erstattungspreis vereinbart werden, der für den festgestellten Zusatznutzen angemessen ist und einen Ausgleich der Interessen der Versichertengemeinschaft mit denen des pharmazeutischen Unternehmens darstellt." (16).

Literatur

1. http://dipbt.bundestag.de/dip21/btd/17/031/1703116.pdf (abgerufen am 25.3.2014)
2. Kesselheim AS; Wang B; Avorn J (2013): Defining "Innovativeness" in Drug Development: A Systematic Review. In: Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2013; 94 (3): 336-348
3. Windt R; Boeschen D, Glaeske G (2013). Innovationsreport 2013. In: http://www.tk.de/centaurus/servlet/contentblob/520602/Datei/83772/Innovationsreport_2013_Langfassung.pdf (abgerufen am 2.3.2014)
4. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabazitaxel. In: http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/10/ (abgerufen am 2.3.2014)
5. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Aflibercept (metastasiertes kolorektales Karzinom). In: http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/61/ (abgerufen am 2.3.2014)
6. Paar WD (2014): Strategischer Umgang mit der frühen Nutzenbewertung. In: Wolgang Voit (Hrsg.). Marburger Schriften zum Gesundheitswesen (23). 16. Marburger Gespräche zum Pharmarecht 2013. NOMOS Verlag (2014): 25-35
7. Inzucchi SE; Bergenstal RM; Buse JB; Diamant M; Ferrannini E; Nauck M; Peters AL; Tsapas A; Wender R; Matthews DR (2012): Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). In: Diabetologia. 2012; 55:1577–1596
8. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Exenatide vom 19. Juni 2008/16. Oktober 2008. In: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-736/2008-10-16-AMR4-Exenatide_BAnz.pdf (abgerufen am 2.3.2014)
9. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lixisenatid. In: http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/63/ (abgerufen am 2.3.2014)
10. Lebioda A; Gasche D; Dippel FW; Plantör S (2013): Relevance of indirect comparisons in the German Early benefit assessment (AMNOG). Poster presented at ISPOR, Dublin, 2nd-6th November 2013.
11. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenV) (2010). http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf (abgerufen am 4.3.2014)
12. Fachinformation Lyxumia® (2013): In: www.fachinfo.de (abgerufen am 4.3.2014)
13. Collier G. (2014): Chance of a positive benefit assessment in Germany: less than 30%. In: http://www.scripintelligence.com/home/Chance-of-a-positive-benefit-assessment-in-Germany-less-than-30-349750 (abgerufen am 4.3.2014)
14. THE HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION STUDY INVESTIGATORS (2000). Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. In: N Engl J Med. 2000; 342 :145-53.
15. Lenox-Smith AJ; Street RB; Kendall FB (1991): Comparison of Ramipril Against Atenolol in Controlling Mild-to-Moderate Hypertension. In: Journal of Cardiovascular Pharmacology. 1991; 18 (Suppl.2.): S150-S152.
16. Rahmenvereinbarung zu § 130b Abs. 9 SGB V. Konsolidierte und kommentierte Fassung mit Stand vom 24.10.2011 (2011).

Der GKV-SV nimmt bei der frühen Nutzenbewertung auf allen Stufen des Verfahrens eine entscheidende Rolle ein. Er hat 50% des Stimmanteils der stimmberechtigten Bänke des G-BA. Hierdurch ist er maßgeblich mit an der Setzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (mitentscheidend für Zusatznutzen und Preisverhandlung) beteiligt. Im Rahmen der Nutzenbewertung ist er an der Festlegung der Patientensubpopulationen mit beteiligt. Er entscheidet mit über Ergebnissicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens. Im letzten Schritt ist er der einzige Verhandlungspartner, der mit dem pharmazeutischen Unternehmer über den Erstattungsbetrag verhandelt. Diese dominierende Rolle des GKV-SV auf allen Stufen des Verfahrens garantiert zweifellos, dass die Interessen der Versichertengemeinschaft entsprechend der Präambel zumindest im Hinblick auf die Ausgabensituation der GKV gewahrt werden. Im Hinblick auf den ebenfalls geförderten Ausgleich der Interessen des pharmazeutischen Unternehmers hingegen, ist die „Governance" der frühen Nutzenbewertung äußerst problematisch. Hier erscheinen Veränderungen geboten (s. Abb. 2).

Fazit

In der vorliegenden Form bergen die frühe Nutzenbewertung und die Verhandlungen über den Erstattungsbetrag erhebliche Risiken, dass (therapeutische) Innovationen nicht ausreichend erkannt und (auch im europäischen Vergleich) gewürdigt werden. <<

AMNOG: barrier and/or accelerator for innovation?

January 1, 2011 the law on new regulation of German pharmaceutical market (AMNOG) became effective. Aims of this law are i) to guarantee reliable general frame work for innovation ii) to ensure the access to medicine and reimbursement and iii) to safeguard jobs. The research based pharmaceutical companies accepted the high administrative challenge for the dossier preparation to demonstrate added therapeutic value of new drugs. The German HTA body (IQWiG) acknowledged the high quality of the early benefit dossiers submitted so far. When analyzing the first 68 early benefit assessments on the basis of patient populations of the G-BA it becomes evident that in 70% of the patients no added therapeutic value of the new drug is assigned. The highest category of added therapeutic value ("substantial") has not yet been assigned. One major point of controversy is the definition of the comparative treatment which is set by the G-BA. These comparative treatment, are cornerstone for the analysis of an added therapeutic value. They differ between patient subpopulations and it highly unlikely that all possible comparisons can be made by randomized controlled trials in phase III of drug development. It should be easier to fill evidence gaps by high quality indirect comparisons. Price negotiations should focus on the clinically most adequate comparative treatments and should not be complicated by focusing on "theoretic" alternatives. The AMNOG practice should further improve to guarantee a reliable general frame work for innovation.

Keywords

Innovation, AMNOG, comparative treatment, indirect comparisons, governance

Autorenerklärung

WP ist Mitarbeiter von Sanofi-Aventis.

Prof. Dr. med. W. Dieter Paar
leitet seit 2008 die Medizinische Abteilung von Sanofi-Aventis Deutschland. 2011 wurde er zusätzlich Medizinischer Direktor von Österreich und der Schweiz. 2008 wurde er zum außerplanmäßigen Professor an der Medizinischen Fakultät der Rheinischen-Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn ernannt. Seine Lehrtätigkeit erstreckt sich auf die Innere Medizin. An der Berliner Charité hält er Gastvorlesungen im Bereich der Klinischen Pharmakologie. Kontakt: Dieter.Paar@sanofi.com

