Dr. André Kleinfeld
Christian Luley

# Durchsetzung innovativer Wirkstoffe nach der frühen Nutzenbewertung

Wir befinden uns im 4. AMNOG-Jahr. Nach 38 Monaten liegen 68 Nutzenbewertungen vor. Deren Ergebnisse wurden und werden weiterhin viel diskutiert. Auch das Thema Preisverhandlungen und die u.a. daraus resultierenden Einsparpotenziale stehen regelmäßig im Fokus des Interesses. Aber wie steht es um die Auswirkungen der AMNOG-Prozesse auf die Versorgung im Alltag? Wie haben sich neue Wirkstoffe in Abhängigkeit von ihrer Nutzenbewertung im Markt durchgesetzt? Dieser Beitrag will hierzu – aus Sicht eines Datendienstleisters – erste (vorsichtige) Schlaglichter setzen.

>> Am 1. Januar 2011 ist das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) in Kraft getreten, mit dem die frühe Nutzenbewertung neuer Wirkstoffe nach § 35a SGB V eingeführt wurde. Der pharmazeutische Unternehmer muss mit der Zulassung ein Dossier einreichen, das dann die Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens bildet (zu dem gesamten AMNOG-Prozess vgl. etwa G-BA 2014a). Bis 20.02.2014 haben 68 Präparate das Verfahren der frühen Nutzenbewertung vollständig durchlaufen, wovon 13 Wirkstoffen ein beträchtlicher, 21 Wirkstoffen ein geringer und 6 Wirkstoffen ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen bescheinigt wurde (vgl. G-BA 2014b).

## Auf die Perspektive kommt es an ...

Bei Betrachtung und Interpretation dieser Daten ist allerdings zu berücksichtigen, dass hierbei stets nur der jeweils höchste Zusatznutzen bei einem Patientenkollektiv herangezogen wurde. Somit liegt eine eher positive Sicht auf die Wirkstoffbewertungen vor. Betrachtet man dagegen den Zusatznutzen der einzelnen, gesondert bewerteten Patientengruppen der einzelnen Wirkstoffe im Verhältnis zum Patientenkollektiv aller Wirkstoffe, dann ergibt sich ein komplett anderes Bild. Statt 19,1 Prozent findet man bei dieser Betrachtungsweise nur noch 1,3 Prozent Bewertungen mit beträchtlichem Zusatznutzen. Während 41,2 Prozent der bewerteten Wirkstoffe kein Zusatznutzen attestiert wurde, gilt dies für 78,9 Prozent der gesondert bewerteten Patientengruppen (vgl. Abb. 1; hinsichtlich der Patientenanzahl wurde die in den G-BA-Beschlüssen angegebene Zielpopulation herangezogen).

Ein Blick auf die linken Säulen der Abbildung 1 zeigt: Die Bewertungsergebnisse sind nicht so negativ, wie anfangs von einigen befürchtet wurde. Ein Blick nach rechts lehrt aber auch, dass die Ergebnisse nicht so gut sind, wie teilweise noch immer behauptet wird. Letztlich sind aber nicht Prozentdarstellungen für die einzelnen pharmazeutischen Unternehmen von Interesse, sondern die Bewertung des eigenen Produktes.

## Zusammenfassung

Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertungen und der anschließenden Preisverhandlungen nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) werden noch immer viel diskutiert. Die Auswirkungen der AMNOG-Prozesse auf die Versorgung im Alltag sind dagegen nur selten Thema. Eine Analyse der abgerechneten Arzneimittelrezepte im ambulanten GKV-Markt zeigt, dass neben der Nutzenbewertung andere Faktoren (noch immer) eine wichtige Rolle spielen. Darauf weisen z. B. die großen regionalen Versorgungsdifferenzen hin. Diese lassen darauf schließen, dass u.a. die Informationspolitik der Kassenärztlichen Vereinigungen weiterhin deutlichen Einfluss auf das Verordnungsverhalten der Ärzte ausüben kann.

## Schlüsselwörter

AMNOG, Nutzenbewertung, regionale Variationen, Versorgungsrealität

## Versorgung mit neuen Wirkstoffen im Alltag

Während häufig die Einsparpotenziale im Fokus der Diskussion stehen und vielleicht noch die Opt-out-Fälle diskutiert werden, geraten die folgenden Fragestellungen aus dem Blick:

- Welche Auswirkungen haben die Nutzenbewertungen auf den Versorgungsalltag?
- Wie entscheidend sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens?
- Welche Rolle spielt die Informationspolitik der Kassenärztlichen Vereinigungen?
- Welche Zusammenhänge zwischen Nutzenbewertung und ambulanter Versorgung mit neuen Arzneimitteln sind überhaupt erkennbar?

Diesen Fragestellungen sollte sich die Versorgungsforschung zukünftig stärker widmen. In diesem Beitrag werden einige Analyseergebnisse aufgezeigt, die hierzu einen ersten Eindruck geben, wenngleich sie noch keine finalen Schlussfolgerungen zulassen.

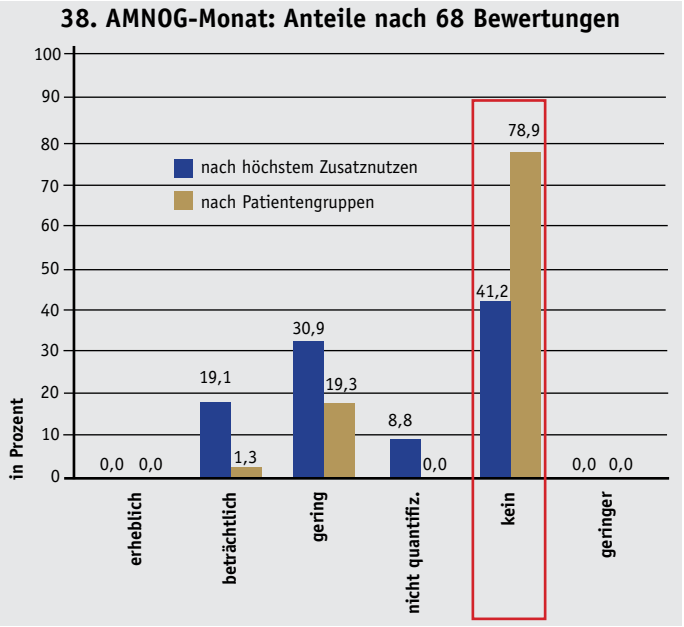



***Abb. 1:*** Anteile der Ausmaßkategorien an den Zusatznutzenbewertungen. Quelle: www.g-ba.de, Stand: 20.02.2014; links wird für jeden Wirkstoff der jeweils höchste Zusatznutzen (blaue Säulen) bei einem Patientenkollektiv herangezogen, rechts der Zusatznutzen der Patientengruppen (goldene Säulen) im Verhältnis zum Patientenkollektiv aller Wirkstoffe.

## Kein Zusatznutzen heißt nicht kein Marktanteil

Bislang haben 26 Wirkstoffe keinen Beleg für einen Zusatznutzen erhalten (einer davon bereits dreimal). Dabei wurde viel über jene vier Produkte berichtet, für die die Hersteller Opt-out gewählt und sie damit aus dem deutschen Markt genommen haben: Rasilamlo® (Alisikiren + Amlodipin), Trajenta® (Linagliptin), Xiapex® (Mikrobielle Collagenase aus Clostridium histolyticum) und Trobalt® (Retigabin). Die Marktentwicklungen der anderen Wirkstoffe ohne (bislang belegten) Zusatznutzen verliefen allerdings sehr unterschiedlich.

Der Verlauf abgerechneter GKV-Rezepte ist bei den unterschiedlichen Wirkstoffen nur schwer vergleichbar. Neben der Schwierigkeit valider indikationsübergreifender Vergleiche stellt sich u.a. noch die Problematik der unterschiedlichen Potenziale an Patienten und der unterschiedlichen Reichweiten der verordneten Packungen. Um

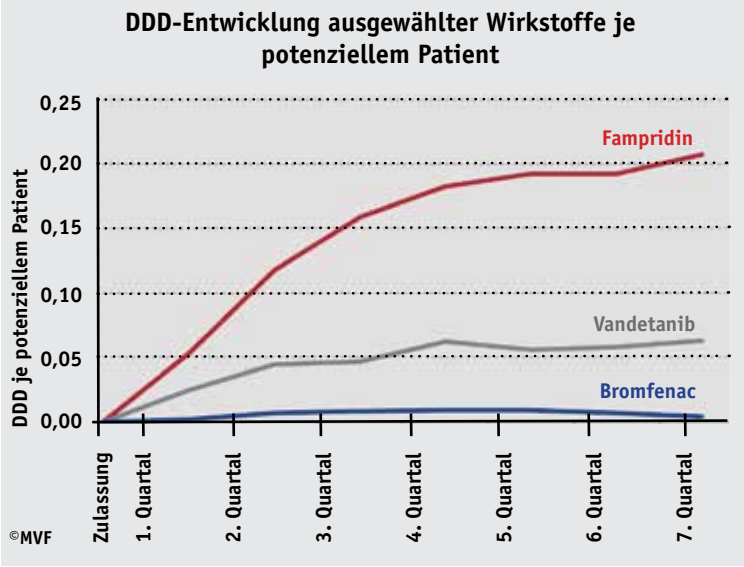



***Abb. 2:*** DDD-Entwicklung ausgewählter Wirkstoffe je potenziellem Patient. Quelle: regioMA (INSIGHT Health), DDD (definierte Tagestherapiedosen) der abgerechneten GKV-Rezepte je potenziellem Patient (Zielpopulation lt. G-BA-Beschluss) und Tag je rollierendem Quartal ab Zulassung (für eine erste Trendaussage).

eine erste Trendaussage generieren zu können, haben wir daher für ausgewählte Wirkstoffe die Entwicklung der definierten Tagestherapiedosen (DDD) je potenziellem Patient innerhalb der ersten sieben Quartale nach Zulassung verglichen. Dabei ist zu bedenken, dass die DDD-Definitionen nicht immer mit den Dosierungsempfehlungen der Ärzte übereinstimmen. Hinsichtlich des jeweiligen Patientenpotenzials sind wir von der im entsprechenden G-BA-Beschluss angegebenen Zielpopulation ausgegangen. So erhält man eine erste Vorstellung davon, in welchem Ausmaß potenzielle Patienten den Wirkstoff verordnet bekommen.

Wir haben auf Basis der regioMA-Datenbank von INSIGHT Health exemplarisch drei Wirkstoffe analysiert: Bromfenac (in der Indikation postoperative Entzündung am Auge nach Kataraktoperationen) konnte sich nach dieser Kalkulation bislang kaum im Markt etablieren. Dagegen ist bei Vandetanib (Schilddrüsenneoplasien) eine Steigerung zu beobachten, die durch die erneute Bewertung am 05.09.2013 (erste Nutzenbewertung am 06.09.2012) mit einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vermutlich weiter fortgesetzt werden kann. Fampridin (Multiple Sklerose) hat nach dieser Berechnung theoretisch sogar bereits jeder Fünfte der ca. 46.500 potenziellen Patienten verordnet bekommen. Diese positive Entwicklung wird unterstützt durch eine Stellungnahme der AkdÄ, die zwar nicht die Bewertungsergebnisse kritisiert, wohl aber die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (vgl. AkdÄ 2012). Ggf. haben auch die entsprechend niedrigeren Nettopreise nach Abzug der Nutzenbewertungsrabatte (61,1 Prozent unterhalb der vorherigen Nettopreise) dazu beigetragen, dass Ärzte statt der gleichwertig eingeschätzten Krankengymnastik (der zweckmäßigen Vergleichstherapie) Fampridin verordneten (vgl. Abb. 2; zu weiteren Beispielen vgl. Pieloth/Kleinfeld 2013).

An dieser Stelle sollte auch nochmals betont werden, dass „kein Zusatznutzen" zunächst nichts Negatives bedeutet: Der zugelassene(!) Wirkstoff hat einen vergleichbaren Nutzen wie bereits im Markt befindliche Therapieansätze. Mit der Preisverhandlung wird zudem sichergestellt, dass die Kosten ebenfalls vergleichbar sind. Dies gilt zumindest bei jenen Wirkstoffen, die eine einheitliche Bewertung für alle Patientengruppen erhalten haben (bei unterschiedlichen Bewertungen für die einzelnen Patientengruppen gilt dies aufgrund der verhandelten Mischpreise nicht oder nur bedingt).

## Beträchtlicher Zusatznutzen bei weniger beträchtlichem Marktanteil

Ticagrelor (Brilique®) war das erste Arzneimittel, das durch den Nutzenbewertungsprozess gelaufen ist. Für die größte Patientengruppe (ca. 73 Prozent) wurde dem Thrombozytenaggregationshemmer zur Therapie der Koronaren Herzkrankheit ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen bescheinigt. Für zwei Patientengruppen ergab sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, für drei weitere Patientengruppen kein Beleg für einen Zusatznutzen (vgl. auch Pieloth/Kleinfeld 2013). Eine Betrachtung der Marktanteile (nach abgerechneten Tagestherapiedosen) von Ticagrelor gegenüber dem Marktsegment aus Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor zeigt einen verstärkten Anstieg im 4. Quartal 2011, das sich in den Folgequartalen fortsetzt. Mit Beginn des 2. Quartals 2013 flacht der Anstieg ab (vgl. Abb. 3).

## Ticagrelor: regionale Unterschiede mit Faktor 4,8

Die Marktdurchdringung von Ticagrelor innerhalb der GKV ist – wie die Zahlen von INSIGHT Health zeigen – regional sehr unterschiedlich.

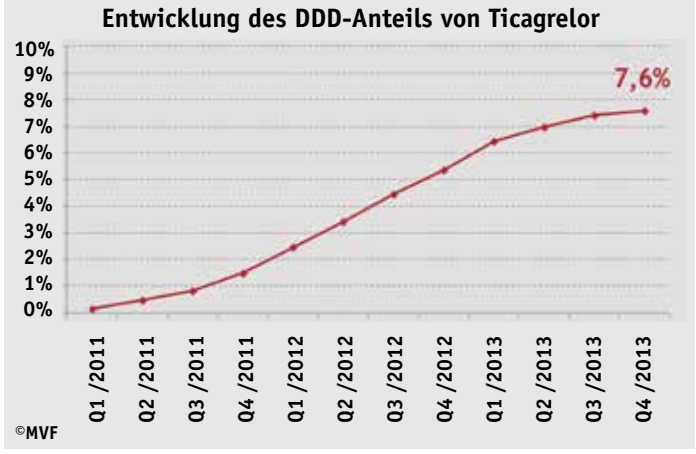



***Abb. 3:*** Entwicklung des DDD-Anteils von Ticagrelor. Quelle: regioMA (INSIGHT Health), Marktanteile nach DDD (definierte Tagestherapiedosen) der abgerechneten GKV-Rezepte, Marktsegment: Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor.

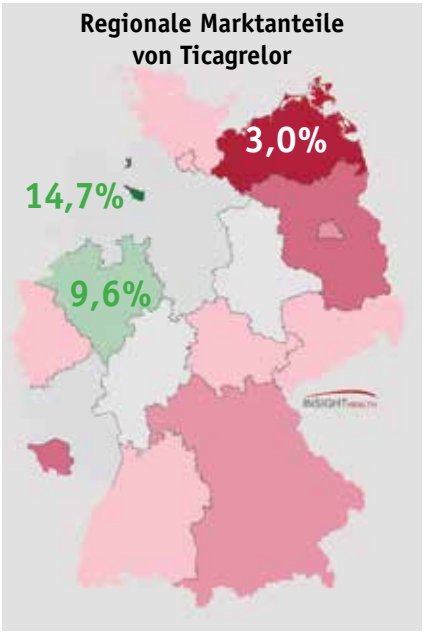



***Abb. 4:*** Entwicklung des DDD-Anteils von Ticagrelor. Quelle: regioMA (INSIGHT Health), Marktanteile nach DDD (definierten Tagestherapiedosen) der abgerechneten GKV-Rezepte, 4. Quartal 2013, Marktsegment: Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor.

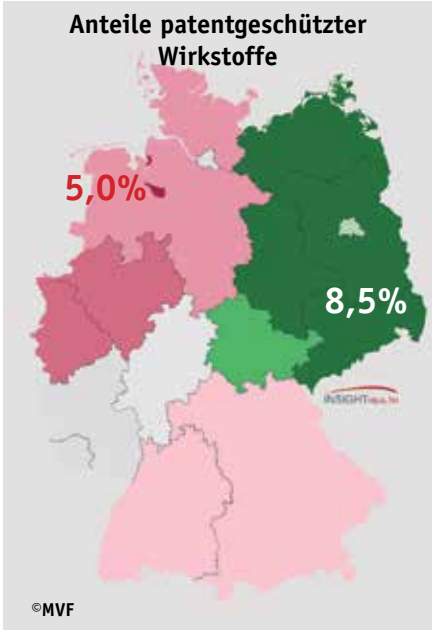



***Abb. 5:*** Anteile patentgeschützter Wirkstoffe am gesamten Arzneimittelmarkt. Quelle: regioMA (INSIGHT Health), Marktanteile nach DDD (definierten Tagestherapiedosen) der abgerechneten GKV-Rezepte, 4. Quartal 2013, patentgeschützte Arzneimittel vs. gesamter Arznemittelmarkt.

Der Marktanteil in der KV-Region Bremen liegt mit 14,7 Prozent fast doppelt so hoch wie der bundesweite Durchschnitt von 7,6 Prozent. Aber auch bei einer Betrachtung der Flächenstaaten zeigen sich große Differenzen. So kommt Ticagrelor in Westfalen-Lippe auf 9,6 Prozent, in Mecklenburg-Vorpommern dagegen gerade einmal auf 3,0 Prozent der gesamten ambulant verordneten Tagestherapiedosen innerhalb des definierten Marktsegmentes (vgl. Abb. 4).

Diese Zahlen sind insofern besonders interessant, als der Anteil patentgeschützter Arzneimittel in den neuen Bundesländern mit 7,8 bis 8,5 Prozent regelmäßig deutlich über dem Bundesdurchschnitt liegt (vgl. etwa Bensing/Kleinfeld 2010). Bremen und Westfalen-Lippe liegen in dieser Betrachtung mit 5,0 bzw. 5,5 Prozent am unteren Ende der Skala (vgl. Abb. 5).

## Apixaban: geringer Zusatznutzen, steigende Marktanteile

Apixaban (Eliquis®) erhielt im Gegensatz zu Ticagrelor nur einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bei der Thromboseprophylaxe von Patienten mit Hüftgelenksersatzoperation und für das zum 01.01.2013 neu zugelassene Anwendungsgebiet Schlaganfallprophylaxe. Bei Patienten mit Kniegelenksersatzoperation konnte ein Zusatznutzen nicht belegt werden. Zumindest mit dem neuen Anwendungsgebiet sind steigende Marktanteile (hier bezogen auf die zweckmäßigen Vergleichstherapien aller Anwendungsgebiete) zu verzeichnen (vgl. Abb. 6; vgl. auch Pieloth/Kleinfeld 2013).

## Apixaban: regionale Unterschiede mit Faktor 3

Auch bei Apixaban zeigen sich auf regionaler Ebene nicht unerhebliche Unterschiede (vgl. Abb. 7). Die höchsten Marktanteile (nach DDD) mit 5,0 bzw. 4,3 Prozent verzeichnet Apixaban in Hamburg, Hessen und Bremen, die niedrigsten mit 1,7 Prozent in Nordrhein. Eine Analyse der veröffentlichten KV-Informationen zu den Xabanen führte zu interessanten Ergebnissen. Diese deuten darauf hin, dass die Aussagen der KV-Informationen ggf. das Verordnungsverhalten der Ärzte beeinflusst haben.

Die KV Nordrhein hat in ihrem Magazin „KVNO aktuell" (Nr. 11+12/2012) einen Beitrag zu neuen oralen Antikoagulanzien bei Vorhofflimmern veröffentlicht. Der Artikel sieht tendenziell keinen Vorteil von Apixaban und anderen Xabanen für gut auf Phenprocoumon und Warfarin eingestellte Patienten. Dabei wird auf fehlende Langzeiterfahrungen, eine verminderte Compliance und die Möglichkeit einer sicheren Antagonisierung bei den Cumarinen verwiesen (Wille 2012). Die KV Nordrhein ist die KV mit dem niedrigsten Marktanteil von Apixaban.

Die KV Hessen hat in ihrem Informationsdienst „KVH aktuell" (Heft 1 – April 2011) dagegen einen Gastbeitrag abgedruckt, der in den neuen direkten Faktor-Xa-Inhibitoren eine nachhaltige Veränderung der Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen und Schlaganfällen bei Vorhofflimmern sieht. Dabei werden vor allem die patientenfreundlichen Vorteile der neuen zumeist oral verfügbaren Therapeutika hervorgehoben (Bausch 2011). Die KV Hessen ist (nach Hamburg) die KV mit dem zweithöchsten Marktanteil von Apixaban.

## Literatur

AkdÄ (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft) (2012): Stellungnahme zu Fampridin, Nr. 129, A12-06, Version 1.0, 26.04.2012, www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Fampridin/Fampridin.pdf.
Bausch, J. (2011): Paradigmenwechsel in der Thrombose- und Schlaganfall-Prophylaxe, in: KVH aktuell, Nr. 1/2011, S. 9-11.
Bensing, C./Kleinfeld, A. (2010): Regionale Arzneimittelausgaben: Die Schere geht weiter auseinander, in: Monitor Versorgungsforschung, 3. Jg., Nr. 6/2010, S. 14-15.
Deutscher Ethikrat (2011): Stellungnahme des Deutschen Ethikrates zu Nutzen und Kosten im Gesundheitswesen - Zur normativen Funktion ihrer Bewertung, Deutscher Bundestag, Drucksache17/4621 vom 19.01.2011.
G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) (2014a): Die Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V, http://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/nutzenbewertung35a/, Abrufdatum: 20.02.2014.
G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) (2014b): (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/, Abrufdatum: 20.02.2014.
Pfaff, H. et al. (2011): Versorgungsforschung: unverzichtbar bei Allokationsentscheidungen – eine Stellungnahme, in: Dtsch Med Wochenschr, 136. Jg., 2011.
Pieloth, K./Kleinfeld, A. (2013): AMNOG, Zusatznutzen, regionale Marktdurchdringung, in: Monitor Versorgungsforschung, 6. Jg., Nr. 6/2013, S. 12-13.
Wille, H. (2012): Neue orale Antikoagulanzien bei Vorhofflimmern, in: KVNO aktuell; Nr. 11+12/2012, S. 25-27.

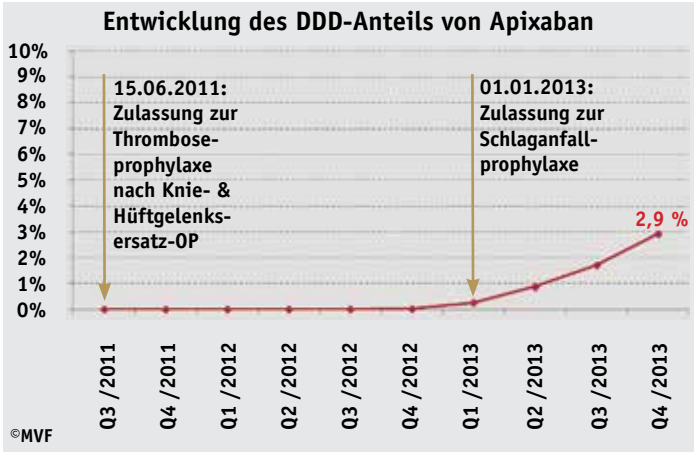



***Abb. 6:*** Entwicklung des DDD-Anteils von Apixaban. Quelle: regioMA (INSIGHT Health), Marktanteile nach DDD (definierte Tagestherapiedosen) der abgerechneten GKV-Rezepte, 4. Quartal 2013, Marktsegment: Apixaban, Enoxaparin, Phenprocoumon und Warfarin.

## Fazit und Ausblick

Fakt ist, dass bislang kein eindeutiger wirkstoffübergreifender Zusammenhang zwischen Nutzenbewertung und Versorgung im ambulanten Alltag erkennbar ist. Somit spielen wohl andere Parameter ggf. eine noch wichtigere Rolle. Auf Basis der von INSIGHT Health durchgeführten Analysen zu Ticagrelor und Apixaban zeigen sich z.B. deutliche regionale Differenzen. Diese weisen darauf hin, dass zwischen der KV-Informationspolitik und dem Verordnungsverhalten der Ärzte ein (wenn auch nicht monokausaler) Zusammenhang besteht.

Um herauszufinden, welche Aspekte die Versorgung unter Alltagsbedingungen am meisten beeinflussen, sollten Versorgungsforschungsstudien in Auftrag gegeben werden. Die größte Chance, dies in breitem Umfang realisieren zu können, wäre mit einer vom Gesetzgeber verpflichtend eingeführten späten Nutzenbewertung (auf Basis von Versorgungsforschungsstudien) gegeben. Aber das scheint – trotz Forderungen z.B. seitens des DNVF und des Deutschen Ethikrates (vgl. DNVF 2011, Deutscher Ethikrat 2011) – noch Zukunftsmusik zu sein. <<

## Market penetration of innovative active pharmaceutical ingredients after the benefit assessment

The results of the early benefit assessments and the subsequent price negotiations according to the Act on the Reform of the Market for Medicinal Products (AMNOG) led to much discussion. The effects of the AMNOG processes on the pharmaceutical supply in everyday life, however, rarely raised as central topics. An analysis of prescription data in the outpatient SHI market shows that besides the benefit assessment other factors (still) play an important role. The large regional differences are indicative of this. In consequence: the information policy of the Associations of Statutory Health Insurance Physicians still can exert considerable influence on the prescribing behavior of physicians.

## Keywords

AMNOG, benefit assessment, regional variations, medical care in reality

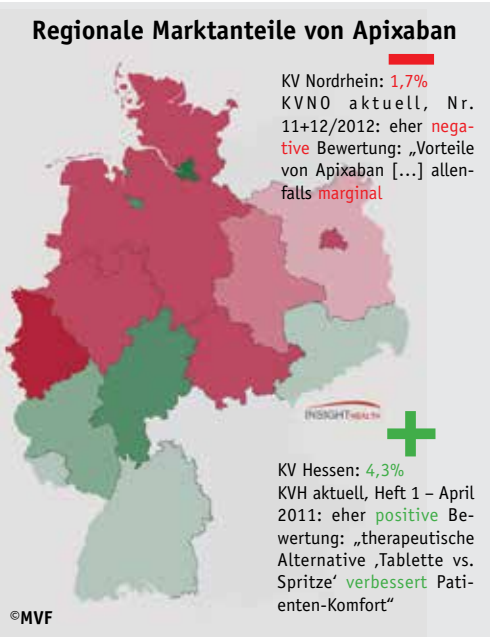



***Abb. 7:*** Regionale Marktanteile von Apixaban. Quelle: regioMA (INSIGHT Health), Marktanteile nach DDD (definierten Tagestherapiedosen) der abgerechneten GKV-Rezepte 4. Quartal 2013, Marktsegment: Apixaban, Enoxaparin, Phenprocoumon und Warfarin.

**Dr. André Kleinfeld**
ist Leiter Versorgungsanalysen & Market Access bei INSIGHT Health. Er hat BWL, Wirtschaftspädagogik und Gesundheitsökonomie studiert und beschäftigt sich bei INSIGHT Health vorwiegend mit den Themen Versorgungsforschung, Rabattverträge, Gesundheitspolitik und regionaler Market Access.
Kontakt: AKleinfeld@insight-health.de



**Christian Luley**
ist Leiter des Berliner Büros von INSIGHT Health. Er hat VWL studiert und ist bei INSIGHT Health u.a. für den fachlichen Austausch mit den Organen der Selbstverwaltung zuständig. Zudem beschäftigt er sich mit den Themengebieten Gesundheitspolitik, Versorgungsanalysen und Market Access.
Kontakt: CLuley@insight-health.de

