

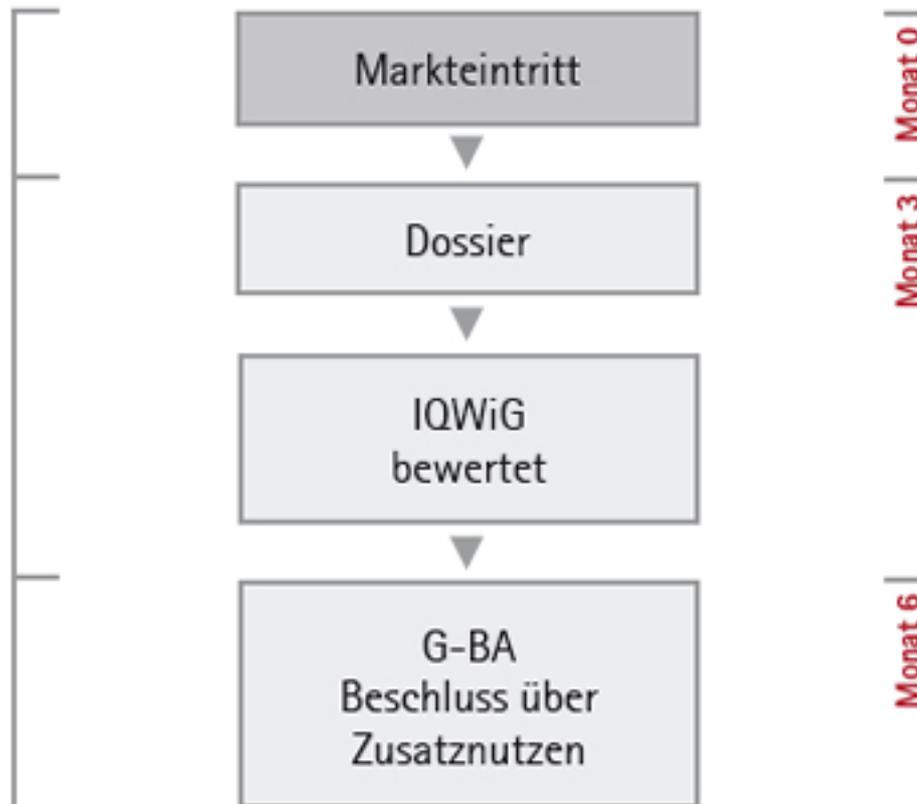
*Lesmüller - Vorlesung*

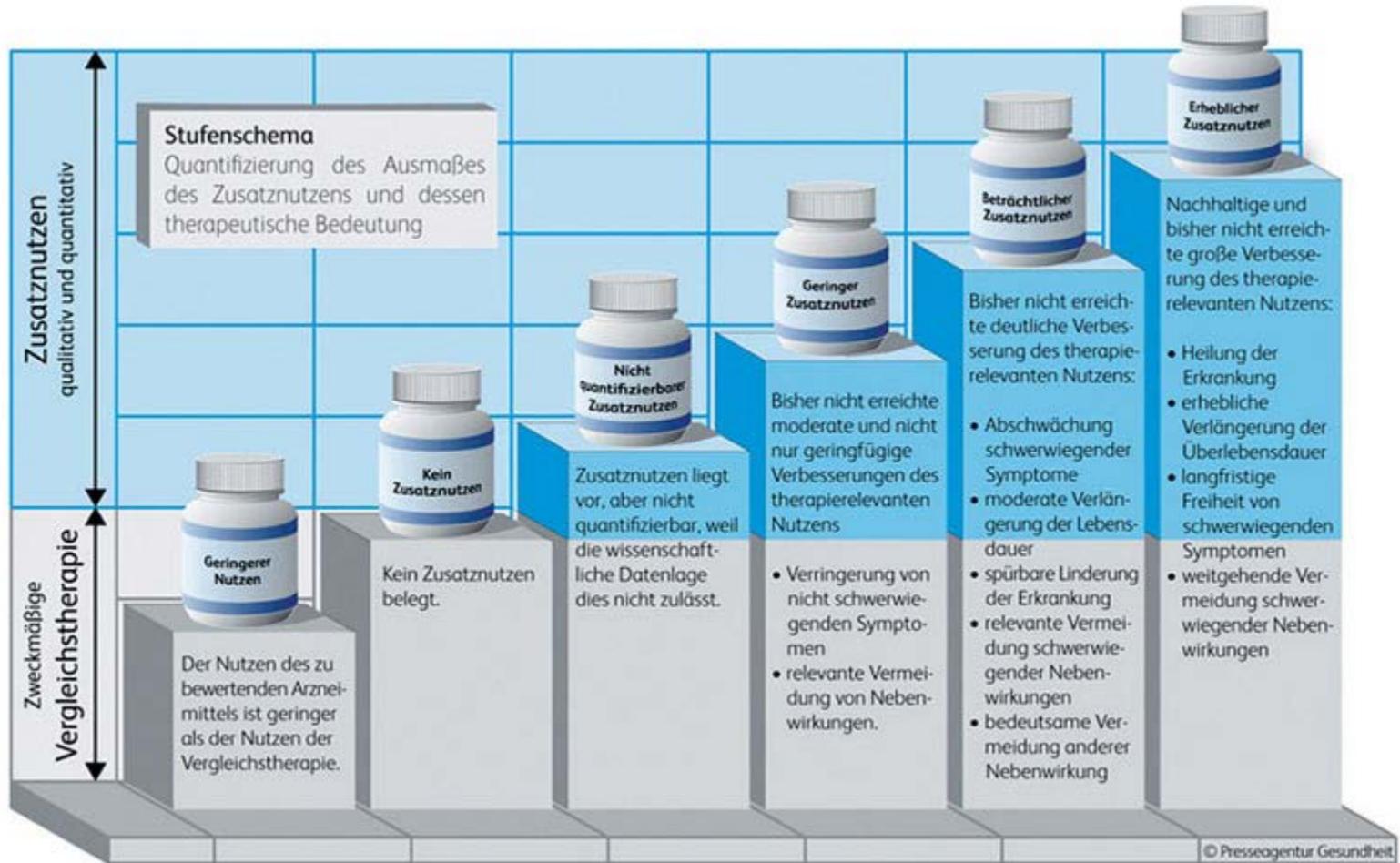
im Rahmen des Bayerischen Apothekertages in Straubing  
am 4. Juni 2016

Professor Dr. Hartmut Morck

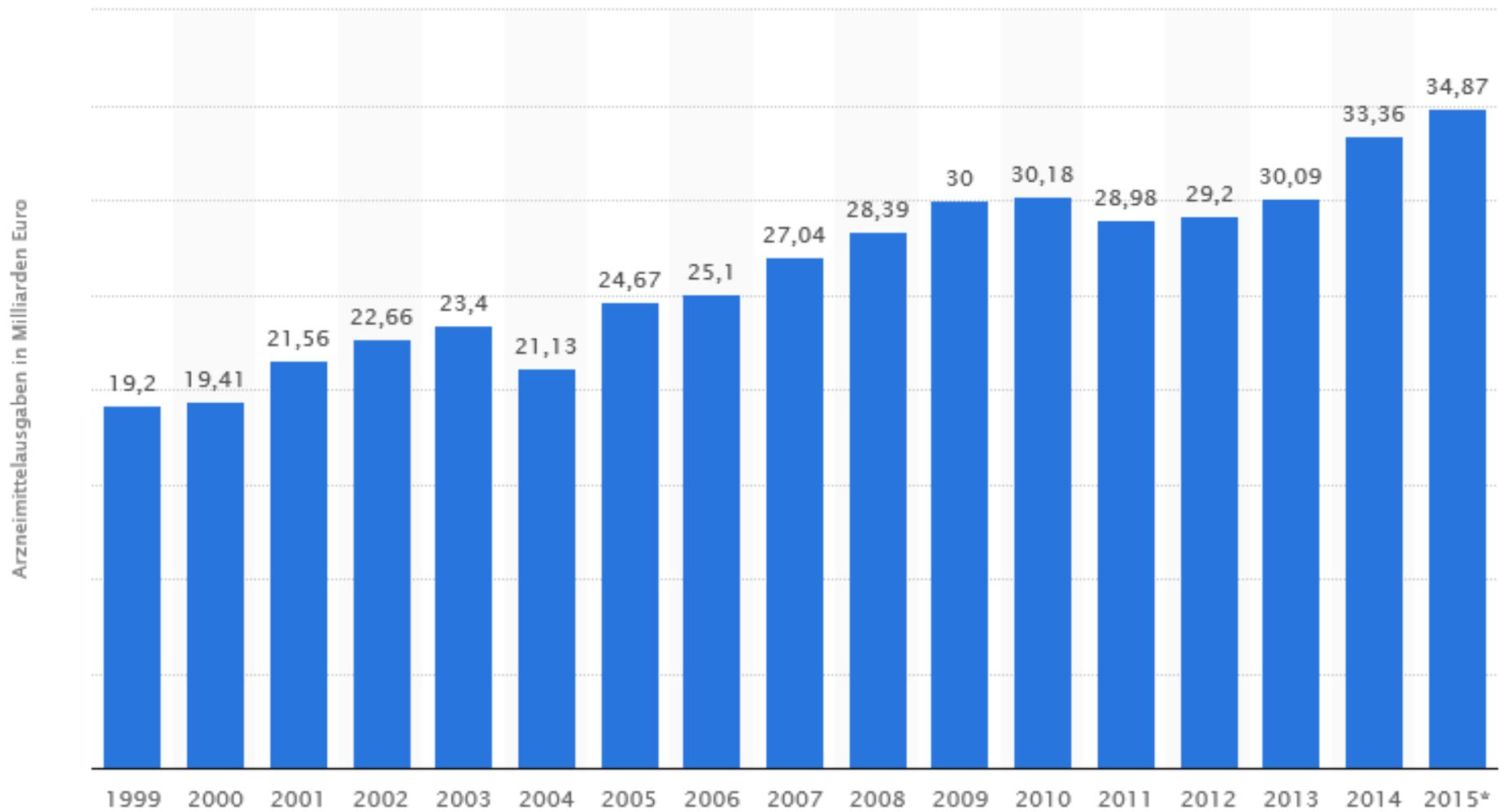
*„Frühe Nutzenbewertung  
nach AMNOG-  
5 Jahre danach“*

## Frühe Nutzenbewertung



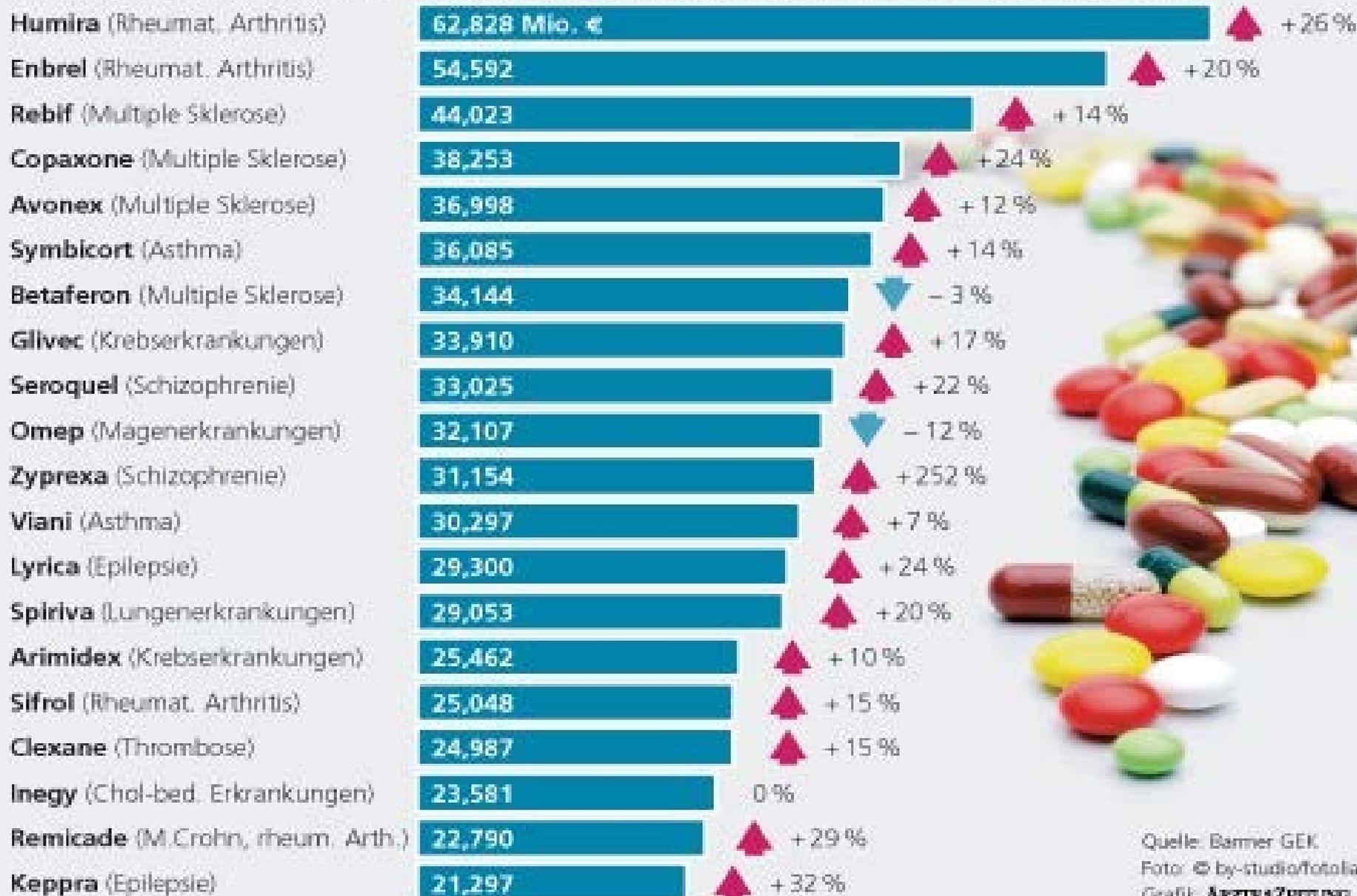


# Arzneimittelausgaben 1999 bis 2015



# Mehrkosten vor allem für Therapie schwerer Krankheiten

Top-20-Arzneimittel in der Barmer GEK nach Ausgaben im Jahr 2009 und die Veränderung zum Vorjahr



Quelle: Barmer GEK  
Foto: © by-studiofotolia.de  
Grafik: **AKZENT** ZERTUNG

# AMNOG international kein Sonderweg

## Nutzenbewertung patentgeschützter Arzneimittel

- 1) kein Tabubruch im internationalen Vergleich
- 2) kein Widerspruch zur arzneimittelrechtlichen Zulassung

### Zulassung beurteilt

- Sicherheit
- Wirksamkeit
- Qualität

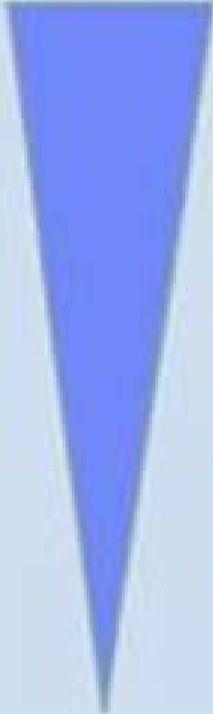
### AMNOG beurteilt darüber hinaus

- *Mehrwert gegenüber anderen Therapieoptionen*

- 3) *keine rein gesundheitsökonomische Bewertung (wie z. B. in GB) sondern komparatorbasierte Bewertung ohne Kostenobergrenze (vgl. Frankreich, Japan, Spanien, Italien)*



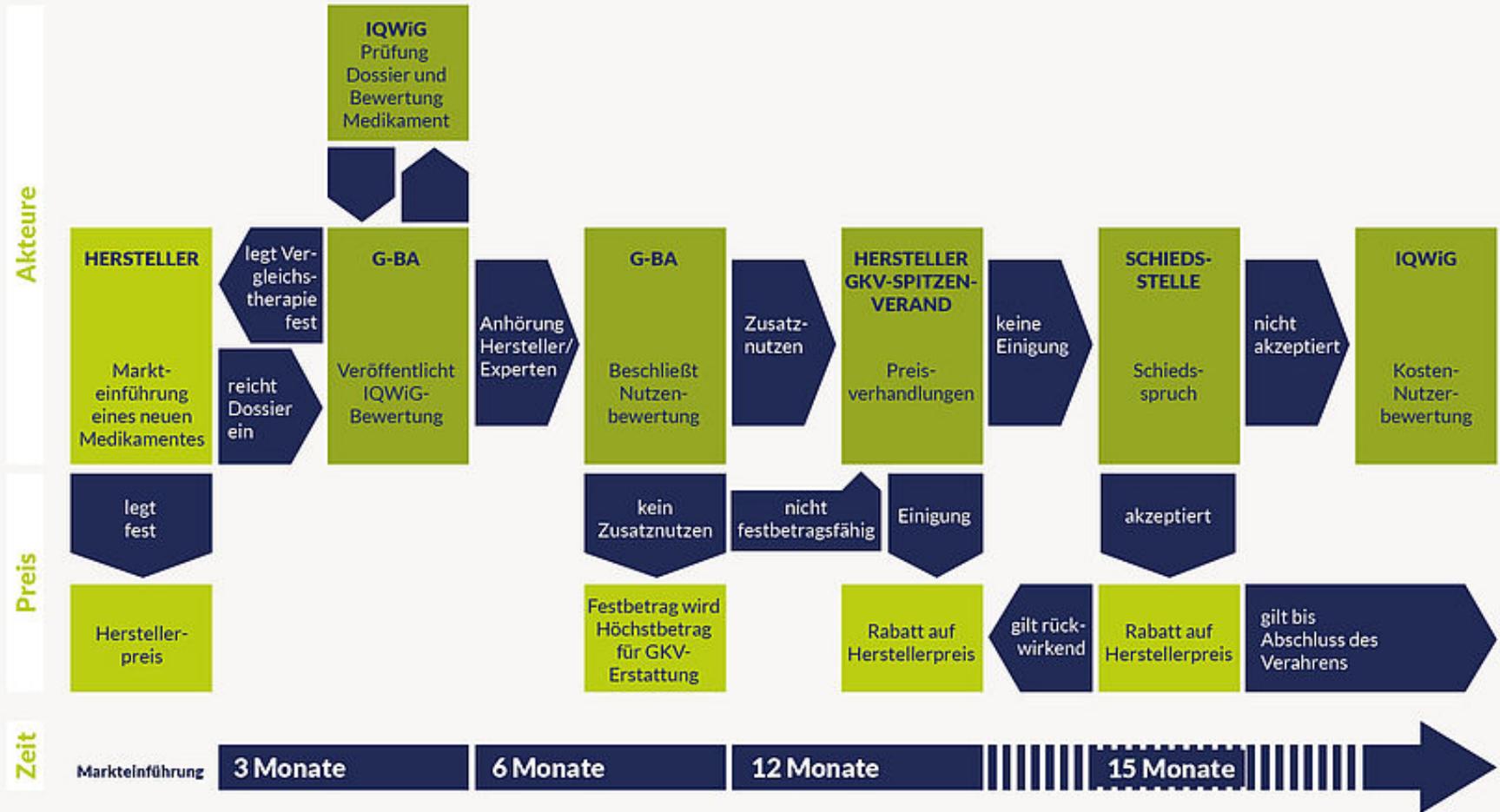
## Viele andere hochentwickelte Gesundheitssysteme haben lange vor Deutschland Nutzenbewertungsregime eingeführt

Staatl. Einflussnahme	Preisbildung	Instrumente der Preisbildung	Schlüsselländer
	Gesundheitsökonomische Bewertung	Kosten-Effektivität; Kosten-Nutzen	Australien, Kanada, Korea, Schweden, Vereinigtes Königreich
	Basiert auf therapeutischer Bewertung	Komparatorbasierte Bewertung/ Referenzkategorien	Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Japan
	Versicherungsbasierte Verhandlung ↑	Vertragsbildung i. R. d. Versicherungsmarktes	USA ↑
	Karer Ignahl (CEO of America's Health Insurance Plans) appeared to suggest a need to move as standard the use of cost-effectiveness of every new treatment, which would be a move towards the use of cost-effectiveness health technology assessments used in Europe (APM 10/10/2014)		
	Weitgehend freie Preisbildung	Direkt zahlende Patienten	Brasilien, Russland, Indien, China, Mexico

Auf dem Weg nach oben ↑

Quelle: Eigene Darstellung nach ZNS Associates, 2013

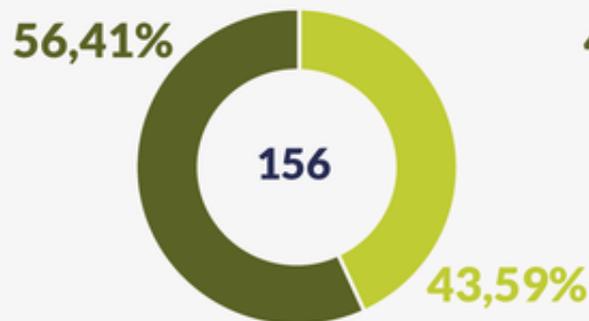
# Der Prozess der Preisfindung im AMNOG



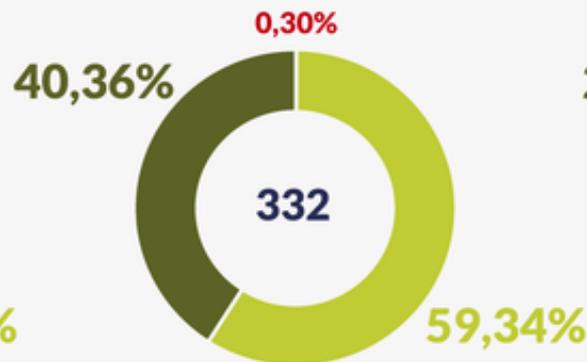
## Fünf Jahre AMNOG: Die Bilanz

Bewertung der Arzneimittel nach ...

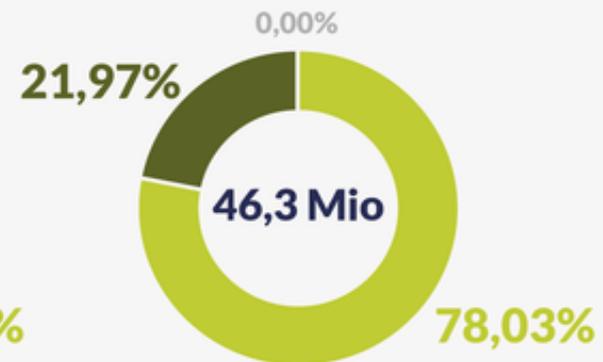
### Zahl der Verfahren



### Nach Patientengruppen (Teilpopulationen)



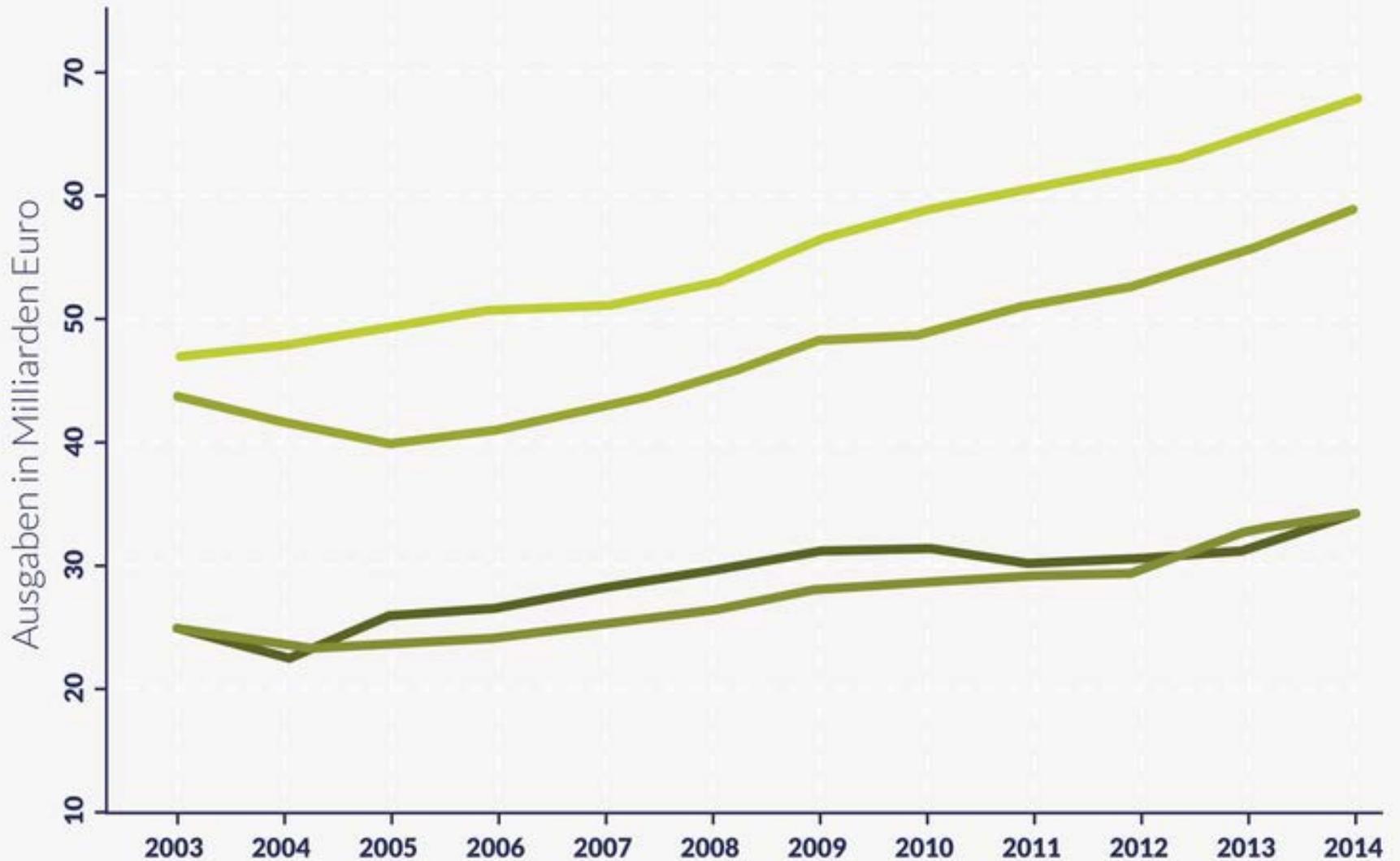
### Nach Patienten



■ 2015: Zusatznutzen nachgewiesen    ■ kein Zusatznutzen    ■ geringer Zusatznutzen

# Entwicklung der GKV-Ausgaben

Krankenhausbehandlungen    Sonstige Leistungen    Ärztliche Behandlungen    Arzneimittel

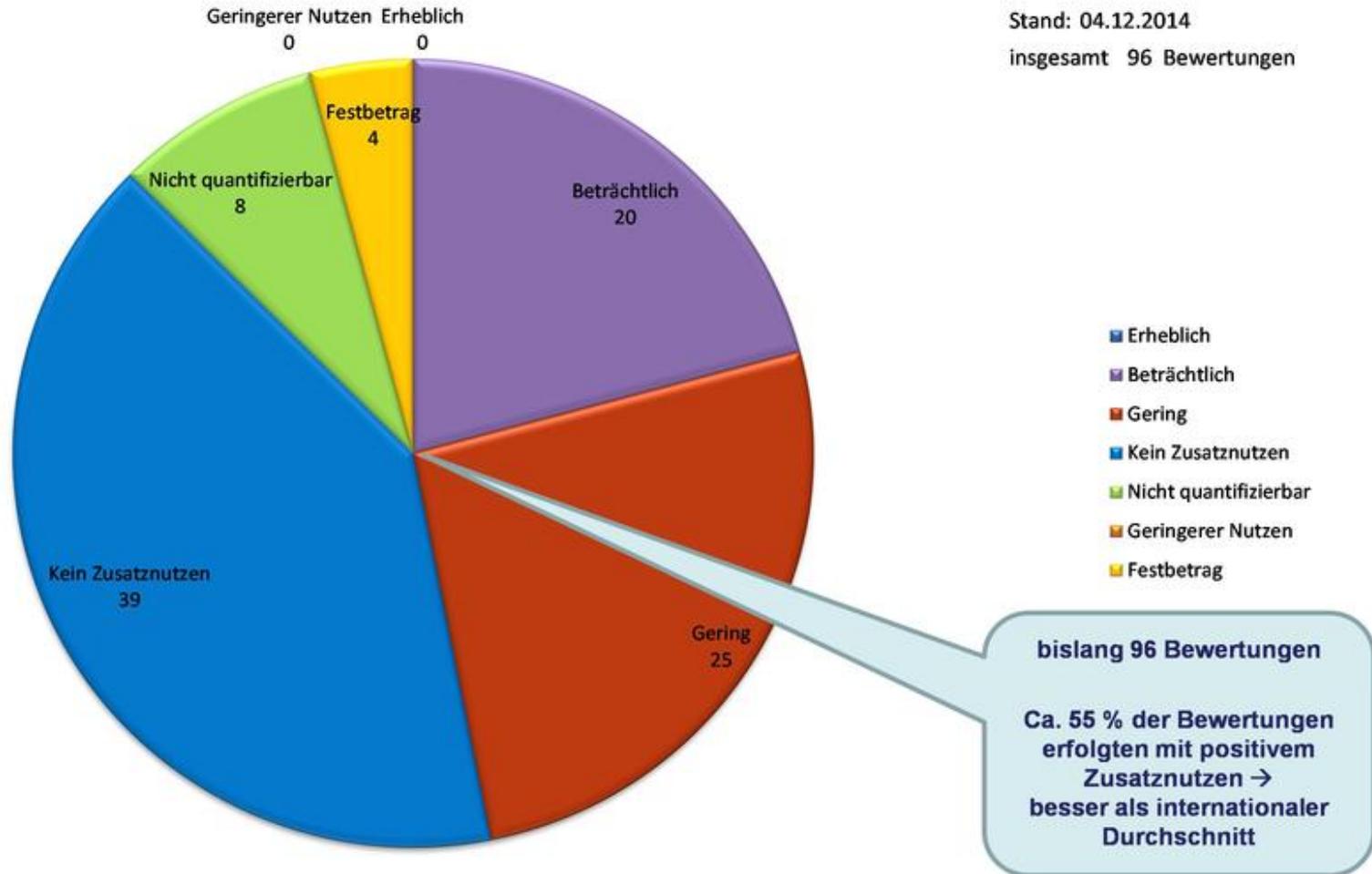


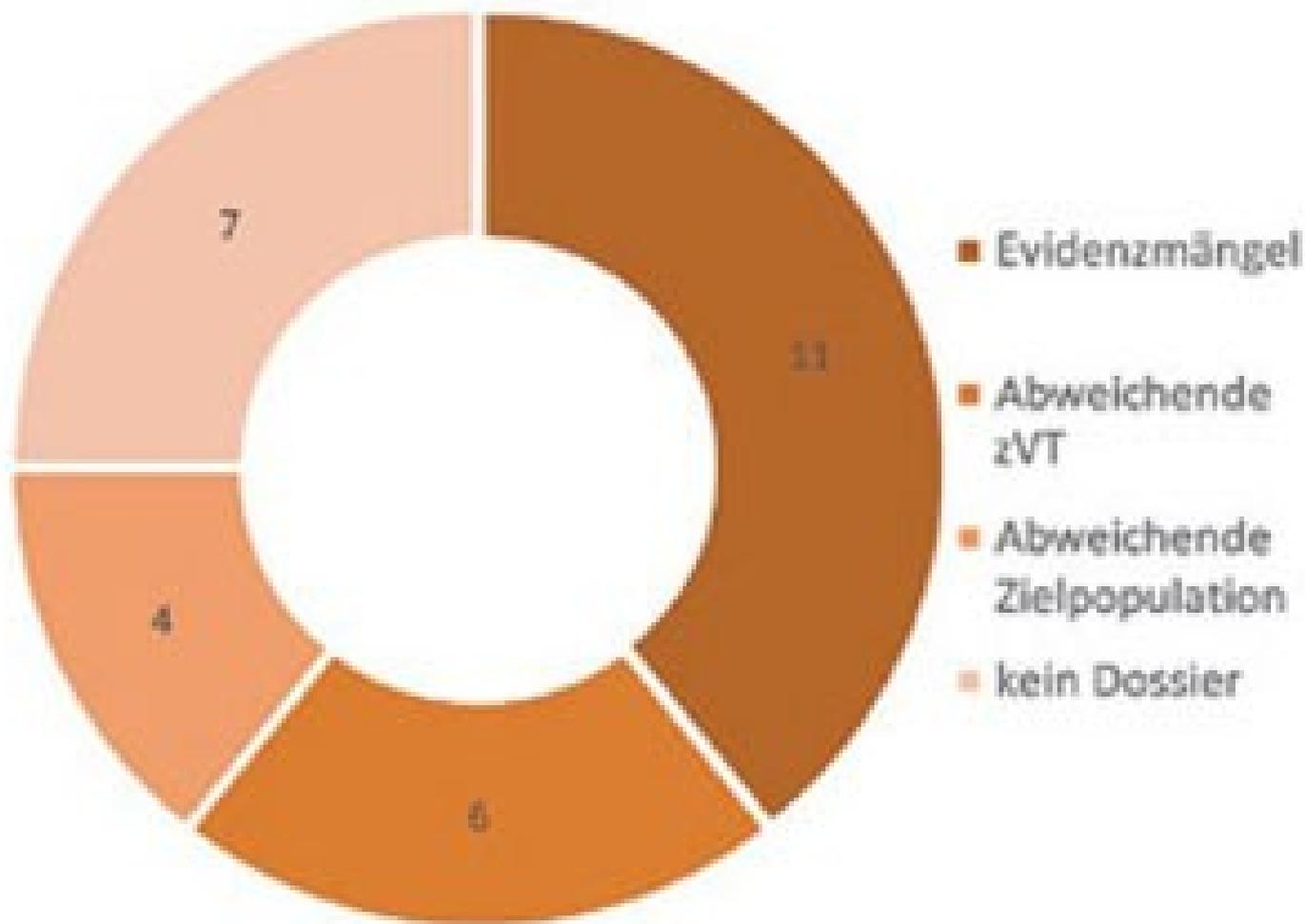
# Das AMNOG erfüllt seinen Zweck (Stand 04.12.2014)

## Höchste Zusatznutzenkategorie je Verfahren nach § 35a SGB V

Stand: 04.12.2014

insgesamt 96 Bewertungen



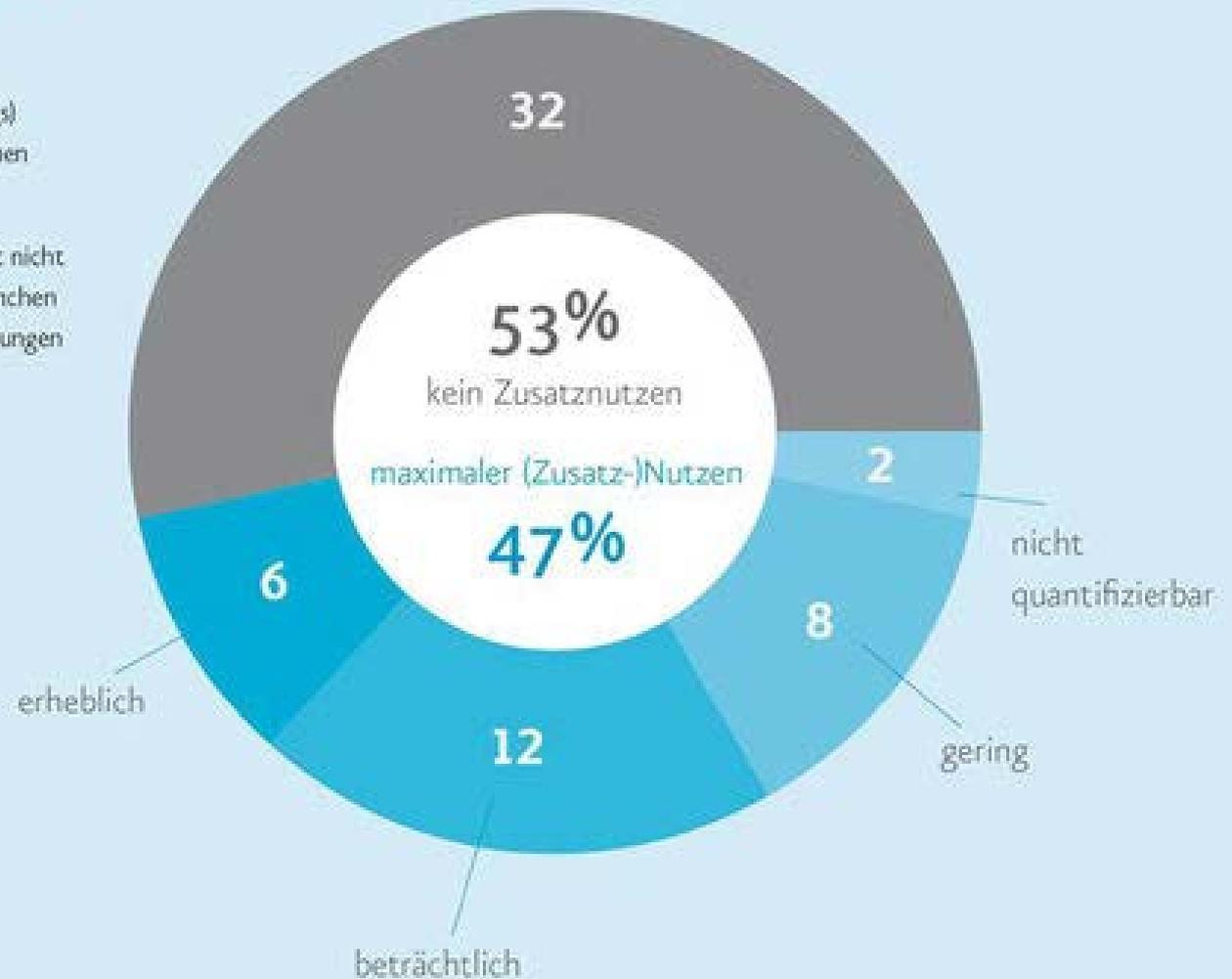


## Wie hat das IQWiG bewertet?

(1.1.2011 bis 14.2.2014)

In 60 Abschlussbewertungen (ohne Orphan Drugs) konnte das IQWiG in 47 Prozent der Dossiers einen Zusatznutzen erkennen.

Hinweis: Die Anzahl der Bewertungen entspricht nicht der Anzahl der eingereichten Dossiers, da in manchen Fällen in einem Dossier unterschiedliche Erkrankungen bewertet wurden.



**Tabelle 1: Marktrücknahmen seit Beginn des AMNOG-Verfahrens**

Wirkstoff	Handelsnamen	Indikation	Datum der Marktrücknahme
<b>Opt-Out</b>			
Aliskiren/ Amlodipin	Rasilamlo	Hypertonie	01.09.2011
Canagliflozin	Invokana	Diabetes mellitus Typ 2	15.10.2014
Canagliflozin/Metformin	Vokanamet	Diabetes mellitus Typ 2	01.03.2015 <sup>1</sup>
Collagenase Clost. histolyt.	Xiapex	Dupuytren'sche Kontraktur	15.06.2012
Linagliptin	Trajenta	Diabetes mellitus Typ 2	01.01.2012
Lomitapid	Lojuxta	familiäre Hypercholesterinämie	01.08.2014
Lurasidon	Latuda	Schizophrenie	01.03.2015 <sup>1</sup>
Retigabin	Trobalt	partielle Epilepsie	01.07.2012
<b>Weitere Marktrücknahmen</b>			
Bromfenac	Yellox	postoperative Augenentzündung	01.05.2014 <sup>2</sup>
Linaclotid	Constella	Reizdarmsyndrom	01.05.2014 <sup>2</sup>
Lixisenatide	Lyxumia	Diabetes mellitus Typ 2	01.04.2014 <sup>2</sup>
Parathyroidhormon	Preotact	Osteoporose	01.09.2013 <sup>2</sup>
Perampanel	Fycompa	partielle Epilepsie	01.07.2013 <sup>2</sup>
Pitavastatin	Livazo	primäre Hypercholesterinämie	15.02.2013 <sup>2</sup>
Vildagliptin	Galvus/Jalra	Diabetes mellitus Typ 2	01.04./01.07.2014 <sup>2</sup>
Vildagliptin/Metformin	Eucreas/Icandra	Diabetes mellitus Typ 2	01.07.2014 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Vom GKV-Spitzenverband noch nicht offiziell als Opt-Out gekennzeichnet; <sup>2</sup> AV: außer Vertrieb, Restbestände dürfen weiterhin abgegeben werden.

Quelle: Lauer-Taxe, GKV-Spitzenverband, G-BA. Stand: 01.04.2015.

# Linaclotid/Constella®

## Reizdarm-Syndrom

---

Bislang ist auf dem europäischen Markt kein spezifisches Medikament gegen das Reizdarmsyndrom zugelassen.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde deswegen vom GBA auf Beratung, Ernährungsumstellung und symptomorientierte Behandlung festgelegt. (Wenn man so will: BSC)

Gemäß IQWiG wurden keine relevanten Studien für eine Nutzenbewertung vorgelegt.

**IQWiG-Ergebnis:** kein Zusatznutzen.

GBA-Entscheidung steht jetzt an.

Es ist vorhersehbar, dass bei der vorgegebenen zVT mit ihren vielen Variablen (Beratung, Diät, symptomatische Therapie, Blähungen, Krämpfe, Obstipation, Durchfall) keine belastbaren Studien gefunden werden.

Fehlender Therapiestandard. Schwierig abzugrenzendes Krankheitsbild „zwischen Baum und Borke“.

Ein vollkommen neues Wirkprinzip in der Epilepsie-Behandlung (Kalium-Kanal-Öffner). A-Klassifikation.

Retigabin wurde in den Zulassungsstudien an Patienten geprüft, die bereits mit mehreren Therapien anderer Antiepileptica erfolglos vorbehandelt worden waren. Also add on in der second und gar third line.

Die Zulassung erfolgte jedoch breit als first line-Antiepilepticum.

IQWiG hat als Vergleichstherapie deswegen den Nutzen gegenüber Lamotrigin und Topiramaten geprüft, nachdem es vom GBA so vorgeschrieben worden war. Beide Wirkstoffe sind generisch.

Der Hersteller hatte sich das noch nicht generische Lacosamid als Vergleichstherapie ausgesucht.

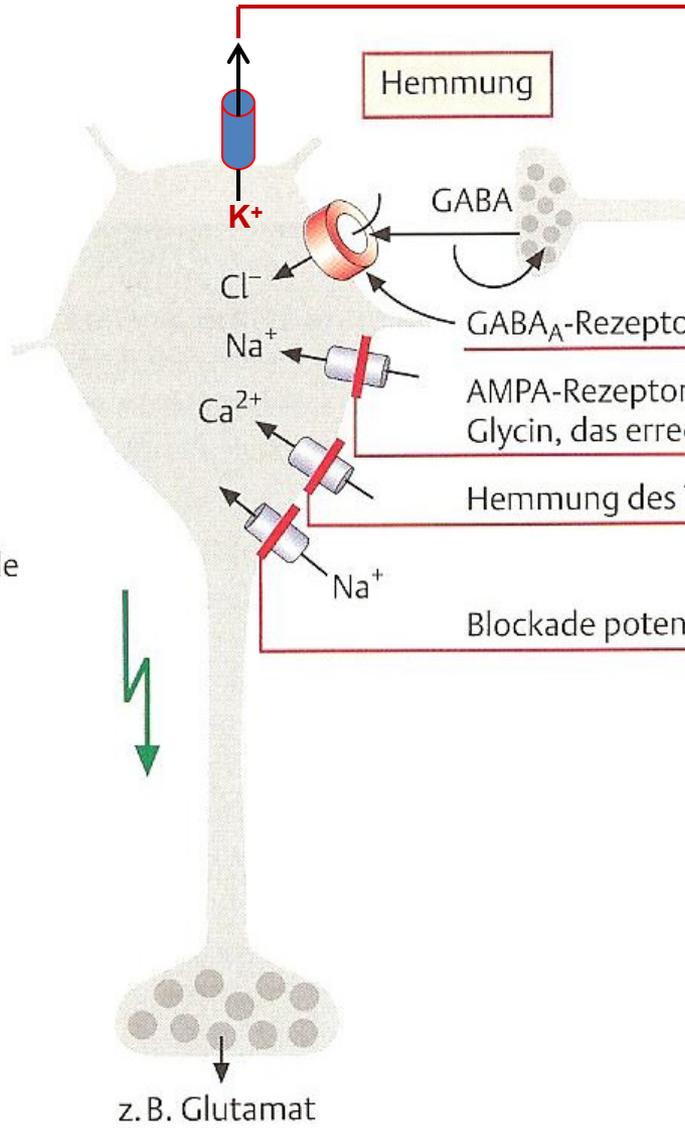
Öffnung von Kalium – Kanälen (Kv7) mit nachfolgendem Potentialausgleich: **Retigabin**

Erregung

Membran-  
depolarisation  
in Dendriten  
und Soma

fortgeleitete  
Aktionspotenziale  
im Axon

Transmitter-  
Freisetzung



Hemmung

K<sup>+</sup>

GABA

Cl<sup>-</sup>

Na<sup>+</sup>

Ca<sup>2+</sup>

Na<sup>+</sup>

z. B. Glutamat

- Hemmung der GABA-Rückaufnahme: Tiagabin
- Hemmung des GABA-Abbaus: Vigabatrin
- Förderung der GABA-Freisetzung: Gabapentin
- GABA<sub>A</sub>-Rezeptor: allosterischer Synergismus mit GABA: Benzodiazepine, Phenobarbital
- AMPA-Rezeptor: allosterischer Antagonismus gegen Glycin, das erregend wirkt: Topiramats **Perampanel**
- Hemmung des T-Typ-Ca<sup>2+</sup>-Einstroms: Ethosuximid (Valproat)
- Blockade potenzialgesteuerter Na<sup>+</sup>-Kanäle: Carbamazepin, Valproat, Phenytoin, Lamotrigin

Verfahren wurde am 01.08.2013 vom GBA eingestellt.

Im ersten Durchgang 2012 hatte Retigabin (neuer bislang nicht bekannter Wirkmechanismus, kein Analogpräparat) keinen Zusatznutzen gezeigt, weil der Hersteller von der zVT abgewichen war. Formal korrekt, medizinisch falsch. Retigabin ist eine neue zusätzliche therapeutische Option. Das neue Verfahren wurde am 1.Mai 2013 eingeleitet. (§35 a 5b SGBV, neue Daten nachgeliefert)

Musste aber eingestellt werden, weil inzwischen die Zulassung von Retigabin/Trobalt®) geändert wurde. Und zwar auf diejenige Indikation, in der Retigabin vornehmlich klinisch angewendet wird. (Versorgung derzeit über Reimport! Das Medikament steht im deutschen Markt nicht zur Verfügung.)

## **Neuer Zulassungstext:**

„Pharmakoresistente lokale Krampfanfälle mit oder ohne Generalisierung bzw. auf Patienten, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden.“

Auf der Basis dieser neuen Zulassung ist nun eine neue Nutzenbewertung mit neuem Dossier erforderlich.

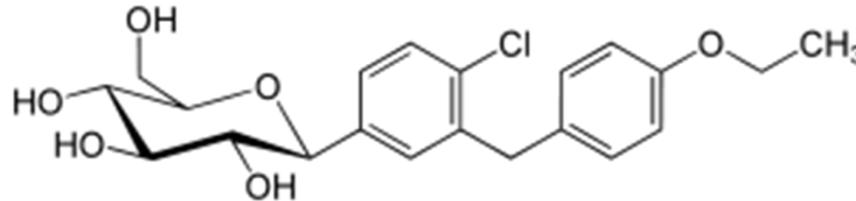
(Inzwischen gibt es ein neues bislang unbekanntes Nebenwirkungsproblem: bei manchen Patienten kommt es zu bläulichen Hautverfärbungen. Bedeutung unbekannt.)

# Gliflozine

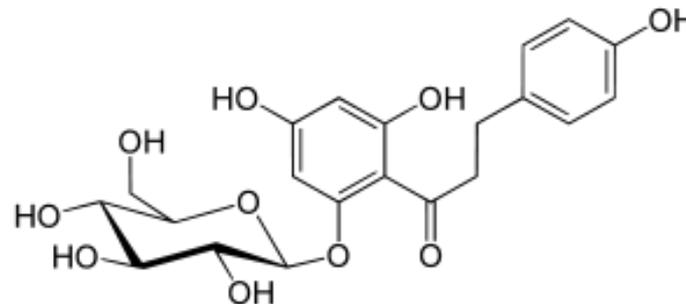
**z.B. Forxiga Filmtabletten Bristol-Myers Squibb**

Behandlung von Typ-2-Diabetikern ab 18. Lebensjahr als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antidiabetika inklusive Insulin, wenn Diät nicht ausreicht

- **Dapaglifozin ist der erste Vertreter aus der Gruppe der Gliflozine, die den Glukosetransport durch das SGLT(Sodium dependent Glucose Transport)-2-Protein spezifisch behindern**



- **Vorbild dieser Gruppe ist Phlorizin, einem Stoff aus der Apfelbaumrinde, der bereits 1835 isoliert wurde und glucosuretische Wirkung zeigt.**

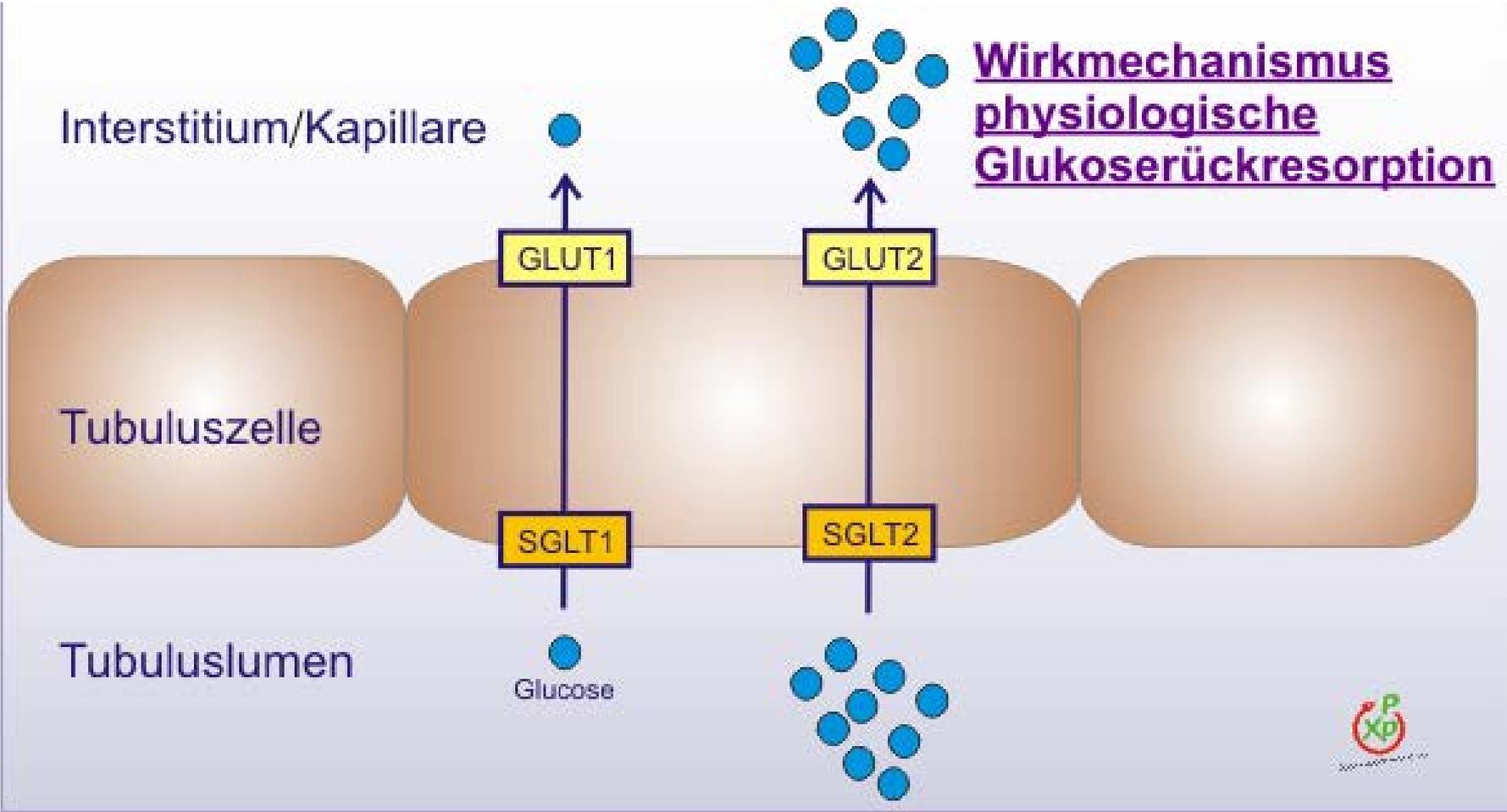


Phlorizin (Phloretin-glukose)

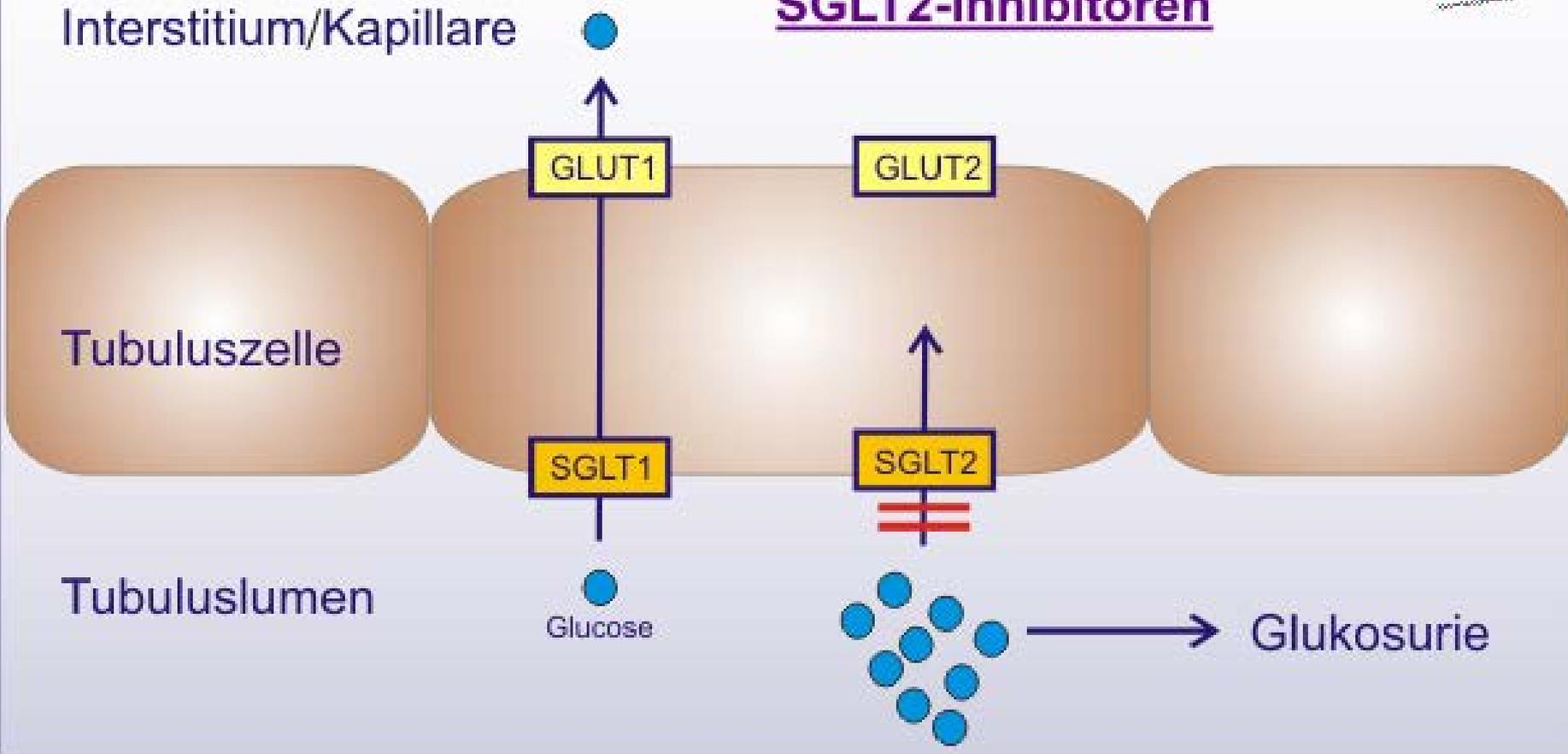
- **und eine durch Gendefekt im SGLT2-Protein bedingte Krankheit, die renale Glukosurie.**

10%

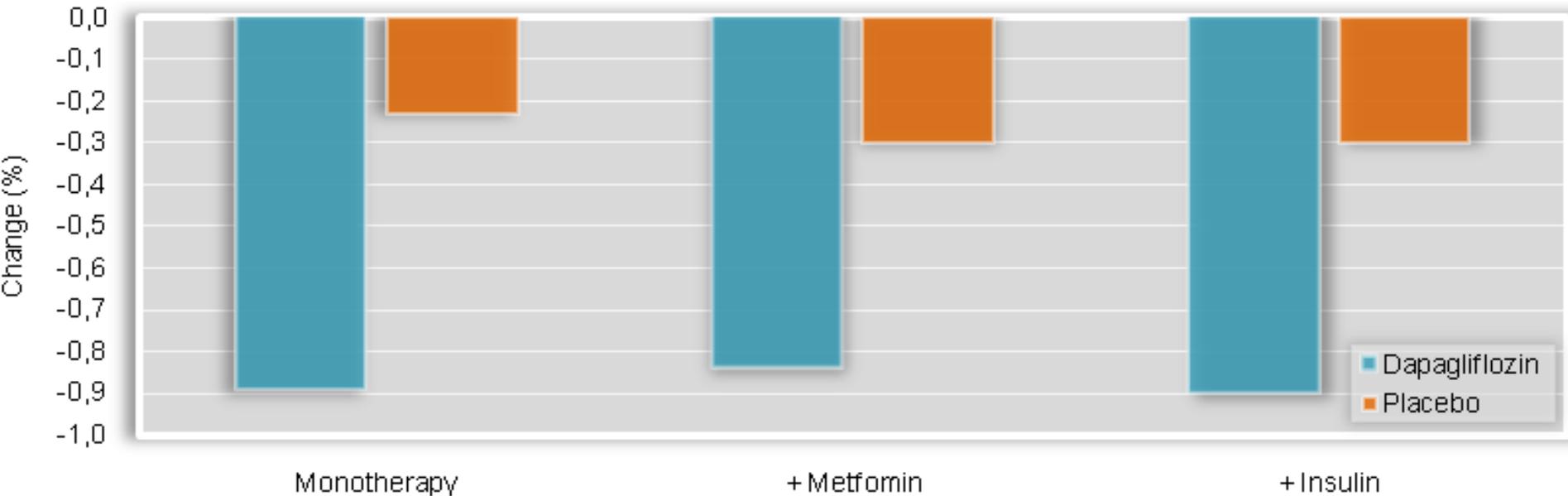
90%



# Wirkmechanismus SGLT2-Inhibitoren



- Erhöhte Glukoseausscheidung
- damit auch eine erhöhte Diurese verbunden mit einer Gewichtsreduktion
- Senkung des Blutglukosewertes um bis zu 30 mg/dl
- Die Wirkung ist unabhängig von der Insulinproduktion
- Eine Hypoglykämie-Gefahr besteht nicht, da der SGLT-1 eine höhere Affinität zur Glukose ausweist und durch Dapagliflozin nicht beeinflusst wird



Veränderung der HbA-1c-Konzentration bei Patienten, die mit Dapagliflozin 10 mg als Mono- oder als Kombinationstherapie mit Metformin oder Insulin behandelt wurden [Parikh, S. et al., Abst 563-P].

## Nebenwirkungen (NW)

- gegenüber Placebo Hypoglykämien **nicht** häufiger
- auch andere NW auf Placeboniveau
- Allerdings 2-3mal häufiger genitale Infektionen
- und häufiger Harnwegsinfektionen dosisabhängig
- Dehydratationen insbesondere bei älteren Patienten
- Diskutiert wird ein erhöhtes Krebsrisiko (Blasen- Prostata- und Brustkrebs)
- FDA hat die Zulassung deshalb abgelehnt und fordert mehr Daten. Canagliflozin hat in den USA inzwischen die Zulassung
- EMA hat das Präparat zugelassen, da die Studiendauer von zwei Jahren keine Grundlage für eine valide Bewertung des Krebsrisikos liefert
- **Vorläufige Bewertung: Sprunginnovation**

# Linagliptin/Traienta® Diabetes mellitus Typ II

---

Ein weiterer DPP-4-Inhibitor. Diesmal von Boehringer und Lilly. Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ II. Als Mono- oder Kombitherapie mit Metformin. Also first line.

Der GBA definiert die Vergleichstherapie nach dem Zulassungsstatus und dem Standard der Versorgung. Das ist in Deutschland Metformin plus gegebenenfalls Sulfonylharnstoffe.

Die Reaktion der Hersteller: Linagliptin durchläuft zwar den AMNOG-Prozess, aber es wird in Deutschland dem Markt nicht zur Verfügung gestellt. Man erwartet keinen Zusatznutzen gegenüber der GBA-Vergleichstherapie und damit auch keinen vernünftigen Preis im Rahmen der Preisverhandlungen.

Innovationsbremse GBA? Teures Me too?

Verzögerte Vermarktung neuer Wirkstoffe in Deutschland?

# Ticagrelor/Brilique®

---

Der GBA hat auf der Basis des Herstellerdossiers und der Bewertung durch das IQWiG für Ticagrelor **einen “beträchtlichen“ Zusatznutzen** konstatiert. Diese Nachricht ging durch die Medien und wurde vom Hersteller mit Erleichterung aufgenommen. Sie hat viele Kardiologen stark ermutigt, generell beim akuten Koronarsyndrom von Clopidogrel + ASS auf Ticagrelor + ASS umzusteigen, so wie es auch die Leitlinie der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft empfiehlt.

Der GBA hat aber auch einige Einschränkungen für den Einsatz von Ticagrelor gemacht.

# Fidaxomicin/Difliclr®

Antiinfektivum: Clostridium difficile-Infektion

---

Beschluss GBA: 04.07.2013

**Beträchtlicher Zusatznutzen** bei schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen von Clostridium difficile-assoziierten Diarrhöen (dem Vancomycin überlegen!)

**Kein Zusatznutzen** bei milden Verlaufsformen.

(im Vergleich zu Metronidazol)

# Ocriplasmin/Jetrea®

Augenpräparat: Vitreomakuläre Traktion (VMT)

---

IQWiG sieht am 01.08.2013 bei einer Teilpopulation dieses seltenen Augenleidens einen Hinweis auf einen „**erheblichen Zusatznutzen**“.  
GBA-Bewertung steht noch aus. Bemerkenswert ist das Etikett: „erheblich“.

# Vandetanib/Caprelsa®

Antineoplastische Therapie: Schilddrüsenkarzinom (aggressiv, medulär)

---

GBA 06.09.2012:

Da die für die Nutzenbewertung von Vandetanib erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT (best supportive care, (BSC)) als nicht belegt.

# Trends

---

1. Der Innovationsgrad eines neuen Produkts schützt nicht vor einer negativen GBA-Bewertung, wenn der Zusatznutzen nicht belegt werden kann.
2. Die Benennung der zVT (zweckmäßigen Vergleichstherapie) ist für den pharmazeutischen Hersteller das Kernproblem. Auch wenn seit August 2013 mehrere zVT's in Frage kommen.
3. Orphan drug-Status schützt nicht vor einer Nutzeneinschätzung durch den GBA, was gewissen Einfluss auf die Preisverhandlungen und das Schiedsamt hat. Budget impact ist in jedem Fall entscheidend.
4. Der aktuelle Zulassungsstatuts des Komparators ist maßgeblich. IQWiG+GBA sind zulassungstreu.
5. Maßgeblich für den Nutzenbeleg sind die Ergebnisse von direkten Vergleichsstudien. Indirekte Vergleiche sind erlaubt, aber erfolglos.
6. Endpunktstudien mit Surrogatparametern haben geringe Erfolgchancen.

**Herzlichen Dank  
für Ihre Aufmerksamkeit !**

**Kontakt:**

**[hartmut.morck@t-online.de](mailto:hartmut.morck@t-online.de)**