

Probleme bei der frühen Nutzenbewertung

„Alle Patienten sollen auch künftig alles medizinisch Notwendige bekommen“, sagte Gesundheitsminister Daniel Bahr am 31. Mai 2011

Gibt es Alternativen zum AMNOG?

Von Harald G. Schweim

auf dem Deutschen Ärztetag in Kiel [1]. So oder ähnlich äußern sich stereotyp Politiker aller Parteien.

Doch was ist Realität? Verhindert die mit dem AMNOG eingeführte frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel nicht, dass jeder Patient das für ihn medizinisch Notwendige erhält?

Kernstück des am 1. Januar 2011 in Kraft getretenen AMNOG ist die Nutzenbewertung neuer Arzneimittel. Die Hersteller haben dafür nach der Markteinführung des Medikamentes ein Jahr lang Zeit. Danach stehen Verhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband über den GKV-Erstattungspreis an. Verhandlungen wird es aber nur für Medikamente mit erwiesenem Zusatznutzen geben. Neue Arzneimittel, die keine Verbesserung gegenüber älteren Medikamenten vorweisen können, werden direkt in eine Festbetragsgruppe eingeteilt. Zum ersten Eklat kam es bei dem Blutdrucksenker Rasilamlo®, einer Fixkombination von Aliskiren und Amlodipin. Der Hersteller Novartis hat das

Arzneimittel nach knapp vier Monaten am 1. September wieder vom deutschen Markt genommen. Er begründet seinen Schritt damit, dass er dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) derzeit keine Daten liefern könne, die über die Zulassungsstudien hinausgehen.

Innovationsfeindliche Auswirkungen des AMNOG

Jetzt scheiterte das zweite Produkt an der frühen Nutzenbewertung. Das neue Antidiabetikum Linagliptin (Trajenta®, DPP-4-Hemmer) wird den Patienten in Deutschland – trotz EU-weiter Zulassung – nicht zur Verfügung stehen. Das teilten Boehringer Ingelheim und Lilly mit. Als einmal täglich einzunehmende Tablette soll Linagliptin – nach Angaben des Herstellers – selbst bei Typ-2-Diabetes-Patienten mit einem hohen Risiko für eine nachlassende Nierenfunktion keine Dosisanpassung erfordern, d. h. dass eine gute Blutzuckerspiegel-einstellung unabhängig vom Grad der Nierenfunktion möglich ist. Die Firmen befürchten aber, dass die frühe Nutzenbewertung zu einem in ihren Augen nicht angemessenen Erstattungsbetrag führt, weil kein ausreichender Zusatznutzen anerkannt wird [2].

Der kritische Punkt ist die „zweckmäßige Vergleichstherapie“. Dazu ein Zitat aus § 6 Abs. 5 der Verfahrensordnung [3]: „Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichste Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“ Wenn der DPP-4-Hemmer Linagliptin somit nicht mit anderen DPP-4-Hemmern, sondern mit einem „Uralt-Antidiabetikum“ verglichen wird, dann hat er natürlich keine Chance auf eine dem Forschungsaufwand angemessene Erstattung. Es ist damit zu rechnen, dass weitere Unternehmen sich in vergleichbaren Fällen vergleichbar verhalten werden. Denn Rainer Hess, der Vorsitzende des G-BA, sagte: „Wir sehen überhaupt keinen Anlass dafür, von Einzelheiten der Nutzenbewertung Abstand zu nehmen“ [4]. Damit droht das AMNOG zum Sicherheitsrisiko für die Versorgung der Bevölkerung mit neuen innovativen Arzneimitteln zu werden.

Seriöse Nutzenbewertung braucht Zeit

Schon beim 9. Eppendorfer Dialog zur Gesundheitspolitik am 26. Januar 2011 in Hamburg diskutierten Experten, ob die im AMNOG eingeführte Arzneimittelschnellbewertung als „Ausweg oder Holzweg“ zu betrachten sei. Die meisten Referen-

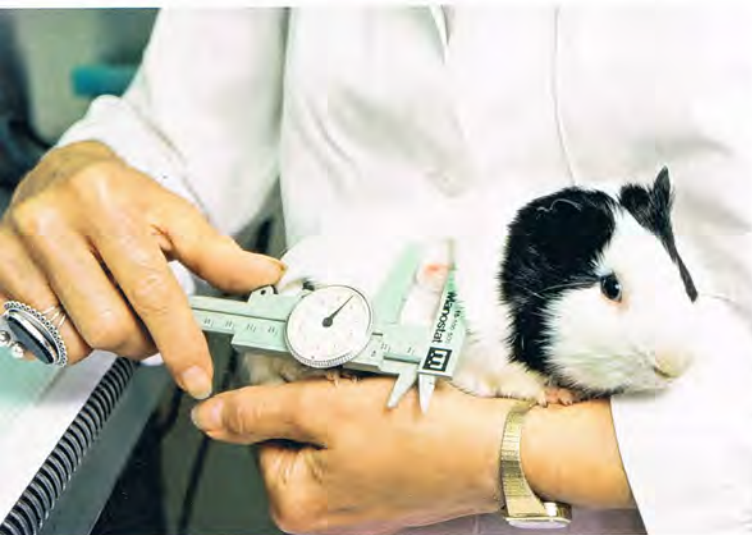


Foto: National Cancer Institute

FÜR VIELE KRANKHEITEN gibt es noch keine wirksame Therapie. Behindert das AMNOG die Entwicklung innovativer Arzneimittel? (Foto: Bei diesem Meerschweinchen wird eine kanzerostatische Substanz getestet)

ten tendierten zur letzteren Bewertung. „Bei 50 Prozent der neu zugelassenen Arzneimittel wissen wir nicht, ob sie besser als die Standardversorgung sind“, sagte etwa Wolf-Dieter Ludwig, Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Eine Nutzenbewertung zu einem frühen Zeitpunkt sei im Prinzip unmöglich. „Mit der Zulassung geht es erst los damit, die Nutzenergebnisse zu erhalten, die wir zur Verordnung brauchen.“ [5] Demnach ist eine sachlich korrekte Nutzenbewertung schon nach einem Jahr in das Reich der Fabel zu verweisen.

Allgemeine Probleme der Arzneimittelentwicklung

Zweifelsfrei stehen wir weltweit vor großen Herausforderungen in der Arzneimitteltherapie. So fehlen uns – wegen der Zunahme resistenter Keime – neue Antibiotika. In den EU-Ländern sterben nach Angaben der WHO (2010) pro Jahr 25.000 Menschen durch Infektionen mit Bakterien, die gegen Antibiotika resistent geworden sind. Oft infizieren sich die Patienten im Krankenhaus. „Wir sind an einem kritischen Punkt angelangt, weil die Resistenz gegen vorhandene Antibiotika beispiellose Ausmaße erreicht hat und neue Antibiotika nicht schnell genug bereitgestellt werden können“, sagte Zsuzsanna Jakab, die WHO-Regionaldirektorin für Europa. Nach Angaben von Experten dauert es etwa zehn Jahre, bis ein neues Antibiotikum entwickelt ist [6].

Und dies ist nicht das einzige Problem zukünftiger Arzneimittelentwicklung. Viele Krankheiten sind heute noch nicht gut behandelbar. Wenn aber erstmals ein gut wirksames Arzneimittel entwickelt wird, ist es mit keinem zugelassenen Arzneimittel vergleichbar [7].

Die Entwicklung von neuen Arzneimitteln benötigt – neben qualifizierten Forschern – viel Geld, das in einer Marktwirtschaft auch verdient werden muss. Dass nur unter marktwirtschaftlichen Bedingungen Arzneimittel entwickelt werden, beweist ein Blick in die Geschichte: Die Sowjetunion hat in 70 Jahren kein weltmarktfähiges Arzneimittel entwickelt, während in der freien Welt ca. 70 innovative Arzneimittel (inklusive der sog. „me-too“) jährlich auf den Markt gebracht wurden. Die am häufigsten zitierte Studie über Arzneimittelentwicklungskosten hat im Jahr 2000 die Kosten für die Entwicklung eines neuen, innovativen Arzneimittels mit 802 Mio. US-Dollar veranschlagt [8]. Eine 2006 veröffentlichte Untersuchung ermittelte Entwicklungskosten von 500 Mio. bis 2 Mrd. US-Dollar, je nach der angestrebten Therapie und dem entwickelnden Pharmaunternehmen [9]; die aktuellen Zahlen dürften nochmals deutlich höher sein.

Erleichterte Zulassungsverfahren für „besondere“ Arzneimittel in Europa

Wegen des Mangels an neuen Arzneimitteln, der sich Mitte der 90er Jahre abzuzeichnen begann, wurden überall in der westlichen Welt Pro- ▶

Wir nehmen Sie persönlich.

Natürlich garantieren wir Ihnen Qualität und Sicherheit – das ist für uns selbstverständlich!

Bei uns bekommen Sie aber noch mehr: den direkten Draht zu einem festen Vertriebsteam und eine kontinuierliche Kundenbetreuung – weil wir Sie persönlich nehmen.



Das Pharma-Westen-Tandemprinzip:
Ein festes Vertriebsteam für jede Apotheke – und zwar bundesweit.



PHARMAWESTEN
ORIFARMGRUPPE

das lohnt sich!

gramme aufgelegt, um die Arzneimittelentwicklung zu verbessern. So haben 15 von 27 EU- und 21 von 30 OECD-Mitgliedstaaten beschlossen, diese auch über steuerliche Instrumente zu fördern – mit guten Erfahrungen. In Deutschland leider Fehlzanzeige – trotz Absichtserklärung im Koalitionsvertrag [10]. Aber das ist man – siehe „Pick up“ – fast schon gewohnt.

Gleichzeitig wurden die rechtlichen Bestimmungen geschaffen oder angepasst, um die Zulassung neuer Arzneimittel zu erleichtern. Der bisher wohl größte Erfolg war dabei die Einführung der Orphan drugs oder Orphan medicines (Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen). So hat die EMA seit dem Jahr 2000 bei 1342 Anträgen 985 „Orphan designations“ erteilt [11].

Für diese Orphan Drugs hat das AMNOG sogleich ein „Schmankerl“ parat: Der Hersteller muss erst dann den Zusatznutzen eines Orphan-drug-Präparats nachweisen, wenn dessen GKV-Umsatz in einem Jahr über 50 Mio. Euro beträgt. Dies ist nur selten zu erwarten, denn alle Orphan drugs zusammen erzielen einen Jahresumsatz von knapp einer Milliarde Euro [12]. Zwar haben fünf von ihnen einen Umsatz von mehr als 50 Mio. Euro, doch hat kein Präparat diese Umsatzgröße auf Anhieb erreicht, sodass auch künftig kein Orphan-drug-Präparat der frühen Nutzenbewertung unterliegen dürfte. Zudem wäre die frühe Nutzenbewertung EU-rechtlich fragwürdig, da der Zusatznutzen der Orphan medicines bereits belegt ist („significant clinical benefit“ [13]).

Auf den eklatanten Mangel an zugelassenen Kinderarzneimitteln reagierte Europa mit einer neuen Form der Arzneimittelzulassung, der Paediatric use marketing authorisation (PUMA; Genehmigung für die pädiatrische Verwendung):

„Diese besondere, zusätzliche Genehmigung kann für jedes Arzneimittel erteilt werden, welches bereits für Erwachsene zugelassen ist und für das eine weitere Zulassung ausschließlich für die Verwendung in der pädiatrischen Bevölkerung beantragt wird. Diese Genehmigung kann für alle pädiatrischen Indikationen in allen oder bestimmten Altersgruppen und für die Entwicklung kindgerechter Darreichungsformen erteilt werden. Die Entwicklung für die Anwendung bei Kindern muss dem durch den Pädiatrieausschuss gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept folgen“ [14]. Die PUMA läuft aber in Deutschland vor dem Hintergrund von AMNOG, Festbeträgen, Rabattverträgen und einem weit gefassten Aut-idem-Begriff völlig ins Leere.

Weitere europäische Verfahren zur frühestmöglichen Zulassung neuer Arzneistoffe sind die „Exceptional circumstances“ (EC, seit 2005) und das „Conditional approval“ (CA, seit 2008). In beiden Verfahren kommen Präparate mit hohen Erwartungen an den Nutzen auf den Markt, obwohl die vorliegenden Daten für eine abschließende Beurteilung nicht ausreichen; die Firmen müssen daher regelmäßig weitere Daten vorlegen, die die EMA jährlich evaluiert, wodurch sich der Zulassungsstatus ändern kann. Im EC-Verfahren sind bisher 24 Produkte und im CA-Verfahren acht Produkte

zugelassen worden [15]. Auch hier zeichnet sich eine „Erfolgsgeschichte“ für die Patientenversorgung ab. Wie aber derartige Arzneimittel von der frühen Nutzenbewertung erfasst werden sollen, entzieht sich meiner Vorstellungskraft.

Bedauerlich ist, dass die Investitionen in die Hoffnungsträger „Advanced-therapy medicinal products“ bisher wenig erfolgreich waren. Während die Diagnostika auf diesem Feld Fortschritte erzielen, gibt es bis heute nur ein einziges in Europa zugelassenes therapeutisches Arzneimittel: Chondro-Celect®, ein autologes Chondrozytentransplantat, dessen Ausgangsmaterial (Knorpelzellen) vom jeweiligen Patienten selbst stammt [16].

Wenig Innovationen bei „klassischen“ Arzneimitteln

Und wie sieht es mit den „klassischen“ neuen Arzneimitteln aus? Im „Community Register“ der EU finden sich 714 zentral zugelassene Arzneimittel für den Humangebrauch im Zeitraum 01/1995 bis 01/2011 [17]. Unterstellen wir, dass echte Arzneimittelinnovationen nur noch zentral (und in geringerem Umfang über das „dezentralisierte Verfahren“) zugelassen werden, ist dies eine erschreckend geringe Zahl.

Ist es überhaupt möglich, künftig in Deutschland den Zusatznutzen solcher neuer Arzneimittel zu bewerten? Die Erfahrung zeigt, dass es bei rund 10% aller Neueinführungen zu einer „Black box warning“ oder gar zu einer Marktrücknahme kommt (ca. 4% innerhalb von zwei Jahren, ca. 4% innerhalb von drei bis sieben Jahren, ca. 2% innerhalb von acht bis 25 Jahren nach Einführung) [18]. Wir haben also zum Zeitpunkt der Zulassung noch keine absolute Sicherheit hinsichtlich des Nutzens und der Risiken. Wie sollen wir da nach einem Jahr einen Zusatznutzen beurteilen können? Das bisherige Verfahren des IQWiG, sich die im Zulassungsverfahren schon beurteilten Studien nochmals als eine Art „Obergutachter“ anzusehen, bleibt Unfug. Zulassungsstudien sind per se artifiziell auf ein zu verifizierendes oder falsifizierendes Ergebnis ausgelegt. Sie sind auch in ihrer „perfekten“ Form (randomisiert, doppelblind, cross-over gegen „Goldstandard“ usw.) auf eine (positive) Nutzen-Risiko-Analyse ausgelegt. Sie erlauben keine ökonomischen Analysen; pharmakoökonomische Analysen (Kriterium: Alltagswirksamkeit, effectiveness) können erst nach der Marktzulassung durchgeführt werden.

Fazit: AMNOG ist unsinnig

Die frühe Nutzenbewertung gemäß AMNOG ist fachlich unsinnig, gefährdet die Versorgung der Patienten mit Innovationen und behindert die künftige Neuentwicklung dringend benötigter Arzneimittel. Das Missbehagen hat jetzt sogar den Bundesrat erfasst. In der Begründung seines Änderungsvorschlags zum Kabinettsentwurf des Versorgungsstrukturgesetzes bezieht sich der Bundesrat ausdrücklich auf die Problematik der zweckmäßigen Vergleichstherapie: „Erste Erfahrungen mit

der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen zeigen, dass der Sachverstand der Bundesoberbehörden insbesondere bei der Festlegung der Vergleichstherapie bei bereits zugelassenen Arzneimitteln noch unzureichend genutzt wird.“ [19]

Mögliche Alternativen zur frühen Nutzenbewertung

1. Soweit technisch möglich, z. B. bei bevorstehenden Zulassungen in den USA, sollten die Hersteller schon dort Daten erheben bzw. Studien durchführen und diese vorlegen. Man müsste den Firmen mehr Zeit geben, Daten unter Versorgungsbedingungen zu erheben. Wenn der Hersteller sich verpflichtet, in drei oder fünf Jahren eine pharmakoökonomische Analyse zu liefern, sollte es ihm bis zu diesem Zeitpunkt (plus der Bewertungszeit) erlaubt sein, sein zentral oder im dezentralisierten Verfahren zugelassenes Produkt zu einem festzulegenden Aufschlag auf den Mittelwert der Produkte der therapeutischen Gruppe, z. B. von 300 bis 600%, zulasten der GKV zu vermarkten. Bei Produkten für bisher nicht therapierbare Erkrankungen sollte unter sonst gleichen Bedingungen für diese Zeit eine freie Preisfestsetzung durch den Hersteller gestattet sein.
2. Eigentlich sollte für alle zugelassenen Arzneimittel die Mehrwertsteuer abgeschafft werden. Da dies nicht in die politische Landschaft passt, sollte künftig zumindest für alle Neuzulassungen mit eigenen klinischen Daten auf die Erhebung der Mehrwertsteuer verzichtet werden. Man könnte sich hier Großbritannien als Vorbild nehmen.
3. Wenn der Gesetzgeber wirklich das AMNOG ändern würde, könnte er gleich den als „mensenverachtend“ gebrandmarkten Umgang der AOK mit ihren Rabattverträgen unterbinden [20]. Aber das ist eine eigene Geschichte. ◀

Quellen

- [1] www.bundesaerztekammer.de/downloads/114DAET_Bahr.pdf.
- [2] (ks). Kein Trajenta® in Deutschland. Dtsch Apoth Ztg 2011;151(36):4046.
- [3] www.g-ba.de/downloads/39-261-1273/2011-01-20_VerfO_35a_BAnz.pdf.
- [4] (sch). Neue Arzneimittel: Nutzenbewertung in der Kritik. www.pharmazeutische-zeitung.de, 16.09.2011.
- [5] Beneker C. Beim AMNOG fehlen noch die Erfahrungswerte. www.aerztezeitung.de, 02.02.2011.
- [6] Antibiotika: WHO warnt vor zunehmenden Resistenzen. www.hno-aerzte-im-netz.de, 13.04.2011.
- [7] Entwicklungsprojekte für innovative Arzneimittel – Besondere Medikamente in Sicht: Perspektive 2015. www.vfa.de, 03.07.2011.
- [8] DiMasi JA, et al. The price of innovation: new estimates of drug development costs. J Health Econ 2003;22:151–185.
- [9] Adams CP, Brantner VV. Estimating the cost of new drug development: is it really 802 million dollars? Health Aff (Millwood) 2006;25(2):420–428.
- [10] BPI fordert erneut die Umsetzung der steuerlichen Förderung von Forschung und Entwicklung (FuE). www.bpi.de, 23.02.2011.
- [11] Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). www.ema.europa.eu, 19.09.2011.
- [12] Der „Milliarden-Nischenmarkt“ mit Sonderstatus: Orphan drugs. www.insight-health.de, Monitor Versorgungsforschung 01/2011.
- [13] Commission Regulation (EC) No 847/2000.
- [14] PUMA (Paediatric use marketing authorisation) – Genehmigung für die pädiatrische Verwendung. www.bfarm.de, 16.10.2007.
- [15] www.ema.europa.eu > Find medicine > Human medicines > Browse by type > Conditional approval oder Exceptional circumstances.
- [16] Reinhardt J, Schröder C, Feiden K. Regenerative Medizin – Gewebeersatz und neuartige Therapien zur Regeneration. Dtsch Apoth Ztg 2010;150:5147–5151.
- [17] http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/register.htm.
- [18] Lasser KE, et al. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. JAMA 2002;287:2215–2220.
- [19] (cw). Behörden sollen GBA zügeln. www.aerztezeitung.de, 26.09.2011.
- [20] Brauer KG. Menschenverachtend. Apoth Ztg 2011;27(39):1.

Autor

Prof. Dr. Harald G. Schweim
Universität Bonn, Pharmazeutisches Institut
Drug Regulatory Affairs

Anzeige

Aspecton® DS Hustensaft / - DS Hustentropfen. Apothekenpflichtig. **Wirkstoff:** Thymiankraut-Dickextrakt. **Zus.:** Hustensaft: 100 ml Flüssigk. enth. 6,69 g Dickextrakt aus Thymiankraut (1,7-2,5:1). Auszugsm.: Ammoniaklg. 10 % (m/m) : Glycerol 85 % (m/m) : Ethanol 90 % (V/V) : Wasser (1:20:70:109). Sonst. Bestandt.: Glycerol, Glycerol 85 %, Propylenglykol, Sorbitol-Lsg. 70 % (nicht kristall.), Macrogolglycerolhydroxystearat, gereinigtes Wasser, Bitterfenichelöl. **Hustentropfen:** 10 ml Flüssigk. (1 ml entspr. 27 Trp.) enth.: 4,23 g Dickextrakt aus Thymiankraut (1,7-2,5:1). Auszugsm.: Ammoniaklg. 10 % (m/m), Glycerol 85 % (m/m), Ethanol 90 % (V/V), Wasser (1:20:70:109). Sonst. Bestandt.: Glycerol 85 %, Propylenglykol, Sternanisöl, Eucalyptusöl, Levomenthol. **Anw.:** Zur Besserung der Beschwerden bei Erkältungskrankh. der Atemwege m. zähflüss. Schleim, akuter Bronchitis. Bei Beschwerden länger als 1 Woche, bei Atemnot, Fieber, eitrigem o. blutigem Auswurf ärztl. Hilfe. **Gegenanz.:** Überempfindlichk. gegen d. Wirkst. Thymian od. and. La-Beifuss, Sellerie od. einen d. sonst. Bestandt.. Bei Schwangersch./Stillzeit keine Untersuchungen. **Hustensaft:** Hereditäre Fructose-Intoleranz; Kinder < 1 J.. **Hustentropfen:** Nicht bei Säugl. Asthma bronchiale od. and. Atemwegserkrank. m. ausgeprägter Überempfindlichk. d. Atemwege. Inhalation kann zur Bronchokonstriktion führen. **Nebenw.:** Überempfindlichkeitsreakt. wie z. B. Dys-Urikaria sowie Quincke-Ödem; Magenbeschwerden wie Krämpfe, Übelk., Erbrechen. **Hustentropfen:** Eucalyptusöl und Levomenthol können bei Säugl. u. Kindern < 2 J. einen Laryngospasmus verursachen. **Hustentropfen:** Enth. Eucalyptusöl u. Levomenthol. **Stand: 12/10-1.** **Aspecton® Eukaps 100 mg / 200 mg.** Apothekenexklusiv. **Wirkstoff:** Eucalyptusöl. **Zus.:** magensaftresist. Weichkps. enth. 100 mg Eucalyptusöl. Sonst. Bestandt.: Mittelkettige Triglyceride, Gelatine, Glycerol 85 %, Salzsäure 25 %. Filmüberzug: Methacrylsäure-Ethylacrylat-(1:1) (Ph. Eur.), Macrogol (400), Talkum, Simeticon, gerein. Wasser. **-200 mg:** 1 Weichkps. enth. 200 mg Eucalyptusöl. Sonst. Bestandt.: Gelatinepolysuccinat, Glycerol 85 %. **Anw.:** Erkältheiten der Atemwege mit zähflüssigem Schleim. Bei Beschwerden länger als 3 Tage, bei Atemnot, Fieber, eitrigem o. blutigem Auswurf ärztl. Hilfe. **Gegenanz.:** Überempfindlichk. gegen d. d. Schwangersch.; **-200 mg:** Kdr. bis 12 J., Asthma bronchiale, Keuchhusten, Pseudokrapp od. and. Atemwegserkrank., die m. einer ausgeprägten Überempfindlichk. d. Atemwege einhergehen. **Schwangersch., Stillzeit.** **Nebenw.:** Selten Übelk., Erbrechen, Durchfall u. Überempfindlichkeitsreaktionen. **Stand: 01/10-3.** **Krewel Meuselbach GmbH, 53783 Eitorf**



Fit durch Herbst und Winter!

Aspecton®

Schnell und stark!

Phytamine, Antioxidantien
unterstützt das Immunsystem

Thymianextrakt
beruhigt hartnäckigen Husten - löst festsitzenden Schleim

Eucalyptusöl
befreit den Atem

Krewel Meuselbach Partner der Gesundheit