



**Konrad-Adenauer-Stiftung
Gesundheitspolitisches
Symposium 2015**

Medizinischer Fortschritt – Qualitätsverbesserungen in der Arzneimittelversorgung

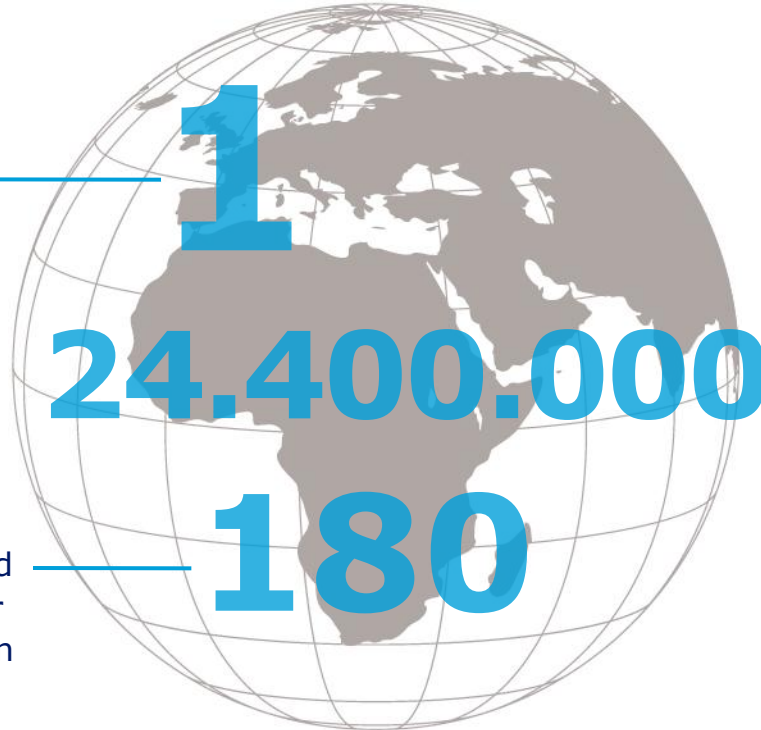
21.11.2015

Thomas Rieke-Hollsein
Head Health Policy & Public Affairs

Wir helfen rund um den Globus

Wir sind **Weltmarktführer**
in der Diabetesversorgung.

Wir wollen unsere Arzneimittel
allen Patienten weltweit
zugänglich machen. Aktuell sind
unsere Produkte bereits in über
180 von insgesamt 195 Ländern
verfügbar.



Wir helfen bereits über
24 Millionen Menschen mit
Diabetes – über eine Million
davon in Deutschland.

Novo Nordisk Deutschland

Aktuell **490 Mitarbeiter**

490

30

Seit **1957** am Standort Mainz



1957

60

Deutlicher Ausbau des Bereichs klinische Forschung: **Personelle Erweiterung in 2013/14 um etwa 30%**

Rund **60** Mitarbeiter in der klinischen Forschung

“The Harvard Business Review has announced its list of the 100 best-performing CEOs and we’re proud to say that our CEO Lars Rebien Sørensen is No. 1”



“If we wind up curing diabetes, and it destroys a big part of our business, we can be proud. That would be a phenomenal thing.”

-LARS REBIEN SØRENSEN,
CEO of Novo Nordisk

THOMAS SKOU ©HBR.ORG

Novo Nordisk: Milestones



1923

our first insulin

1964

the first pre-mixed insulin



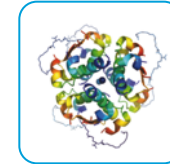
1985

the first insulin pen



1999

the first liquid growth hormone



2013

the first long-acting insulin for once daily injection

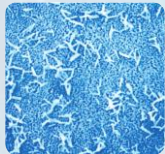


2015

the first fixed combination of basal insulin and a GLP-1 analogue

1946

the first protracted insulin



1982

the first human insulin

1996

the first recombinant FVIIa

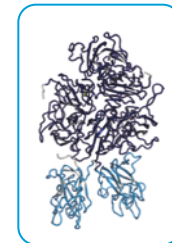


2009

the first human GLP-1 analogue

2013

the first vollständig tyrosinsulfatierte rFVIII



So fängt es für Patienten oft an...

- „Zu **Risiken** und **Nebenwirkungen** lesen Sie die Packungsbeilage oder fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker!“



Warum Arzneimittelsicherheit wichtig ist (I)



- Der Umgang mit Arzneimitteln gewöhnlichen Verbrauchsgüter
- Verbraucher kann Wirkungen und Risiken eines Arzneimittels nicht überblicken

Arzneimittel sind keine



Arzneimittelverkehr bedarf besonderer Überwachung

Warum Arzneimittelsicherheit wichtig ist (II)

- **Geburtsstunde der Pharmakovigilanz** (von vigilantia: Wachsamkeit):
- Arzneimitteltragödie durch Contergan[®] (Thalidomid) in den 60er Jahren
- (Missbildungen/Verstümmelungen der Extremitäten Neugeborener aufgrund der Einnahme des Arzneimittels durch die Mutter in der Schwangerschaft)



- **DAMALS**
 - Keine gesetzliche Verpflichtung zur Erfassung und Meldung möglicher Arzneimittelrisiken
 - Contergan[®] kam 1957 in den Handel und wurde erst 1961 vom Markt genommen
 - 1961 wurde das erste Arzneimittelgesetz (AMG) verabschiedet und trat 1963 in Kraft

Warum Arzneimittelsicherheit wichtig ist (III)

- **HEUTE**

- Zulassungsinhaber sind durch das Arzneimittelgesetz zur Überwachung und Erfassung von Nebenwirkungen verpflichtet
- Instrumente: Studien, Spontanmeldesystem, nicht-interventionelle Studien, Anwendungsbeobachtungen
- Kontinuierliche Nutzen-Risiko-Bewertung **vor** und **nach** der Zulassung

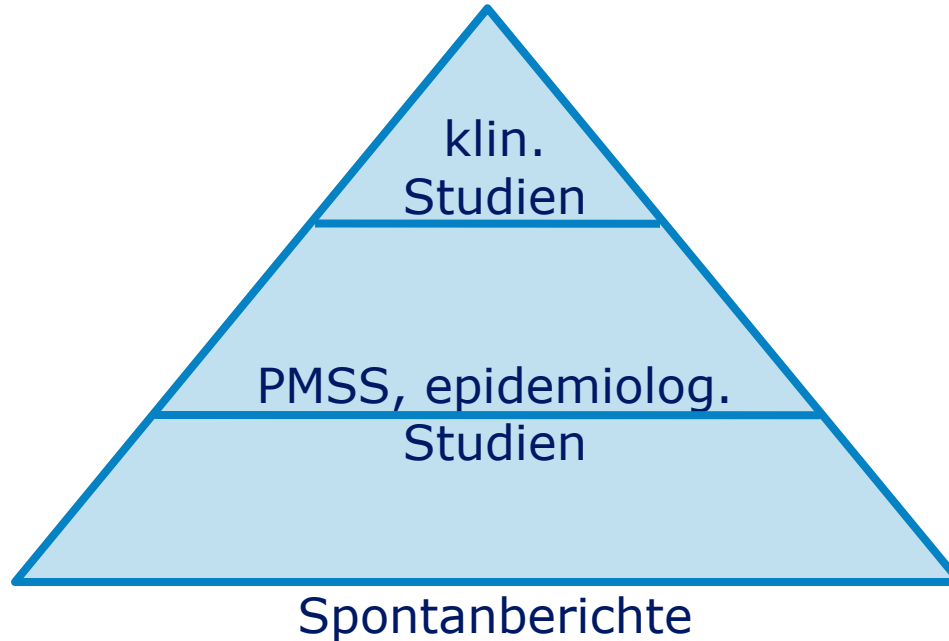


Was versteht man unter Pharmakovigilanz?



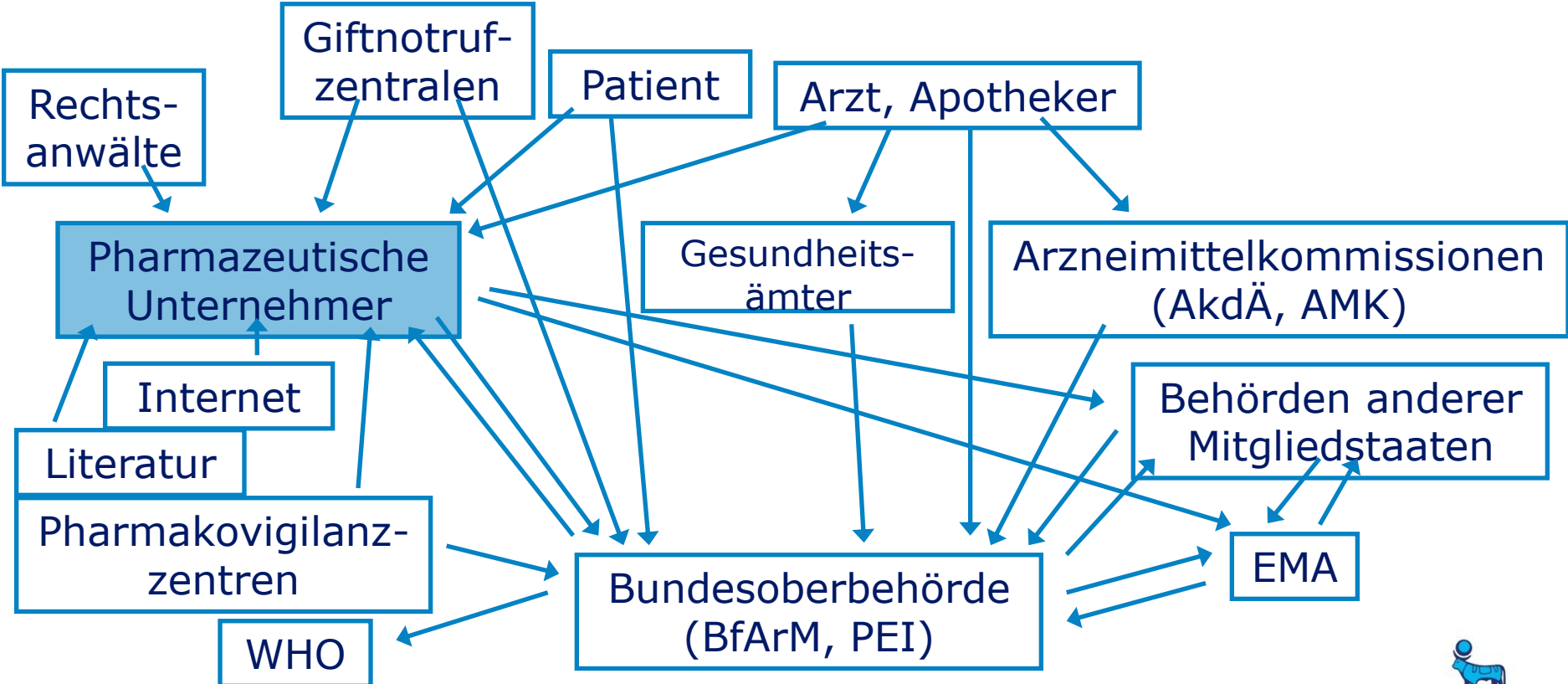
Die Weltgesundheitsorganisation WHO definiert **Pharmakovigilanz** als Wissenschaft und alle Aktivitäten, die sich mit der Aufdeckung, der Bewertung, dem Verstehen und der Prävention von Nebenwirkungen oder von anderen Arzneimittel-bezogenen Problemen befassen.

Evidenz in der Pharmakovigilanz



PMSS: Post-marketing surveillance studies

Informationswege in der Arzneimittelsicherheit



Weitere Quellen von Informationen zu Arzneimittelrisiken

- Literaturscreening (Anforderung, eine, erforderlichenfalls mehrere, relevante Literaturdatenbanken mindestens einmal wöchentlich auf Publikationen zu Nebenwirkungen hin zu überprüfen)
- Auswertung von Anwendungsbeobachtungen bezüglich Sicherheitsdaten
- Pharmakoepidemiologische Studien
- Register
- Internet und digitale Medien (z.B. Websites, Homepage, Internetforen), sofern der Zulassungsinhaber für deren Inhalt verantwortlich ist

Dokumentations- und Meldepflichten (I)

- **§ 63 c AMG – Einzelfallberichte** (Individual Case Safety Reports)
 - Zulassungsinhaber meldet an EudraVigilance
 - Schwerwiegende NW (In- und Ausland) innerhalb von 15 Tagen
 - Nicht schwerwiegende NW (Inland und EU) innerhalb von 90 Tagen

Übergangsregelung bis EudraVigilance die erforderliche Funktionalität aufweist (voraussichtlich 2015):

- Schwerwiegende Fälle (Inland) innerhalb von 15 Tagen an die Behörde
- Schwerwiegende Fälle (Drittland) innerhalb von 15 Tagen an die Behörde und die EMA
- **Kann-Bestimmung:** Nicht schwerwiegende NW Inland innerhalb von 90 Tagen an die Behörde → z.B. Meldung von nicht schwerwiegenden Fällen zu Impfstoffen an das PEI

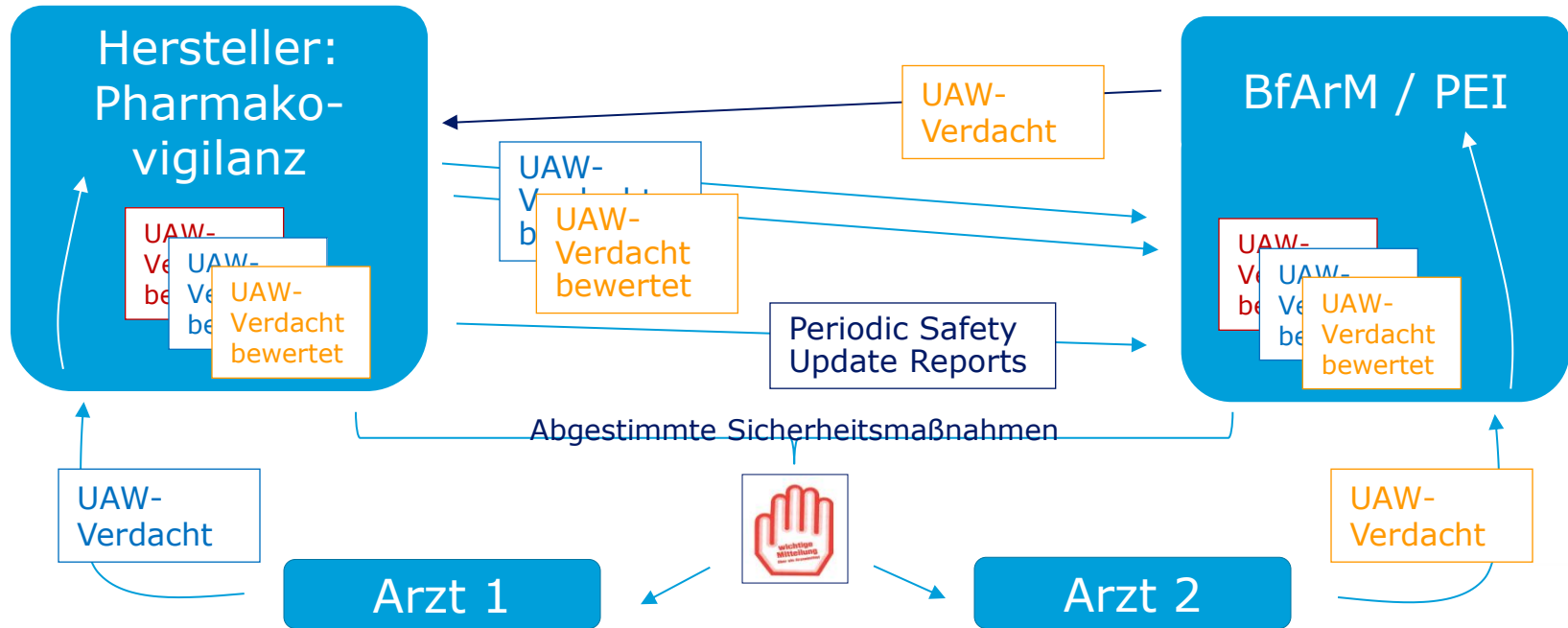
Dokumentations- und Meldepflichten (II)

- **§ 63 d AMG – Unbedenklichkeitsberichte** (Periodic Safety Update Reports = PSURs)
 - Unternehmer übermittelt regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte
 - Zusammenfassung und wissenschaftliche Bewertung der Daten
 - Wissenschaftliche Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses
 - Daten zum Umsatz- und Verschreibungsvolumen
- **Einreichung:** Termine und Vorlageintervalle in der Zulassung oder nach Artikel 107c (4) nach dem Worksharing festgelegt oder Bestandsmarkt folgt bisherigem Schema

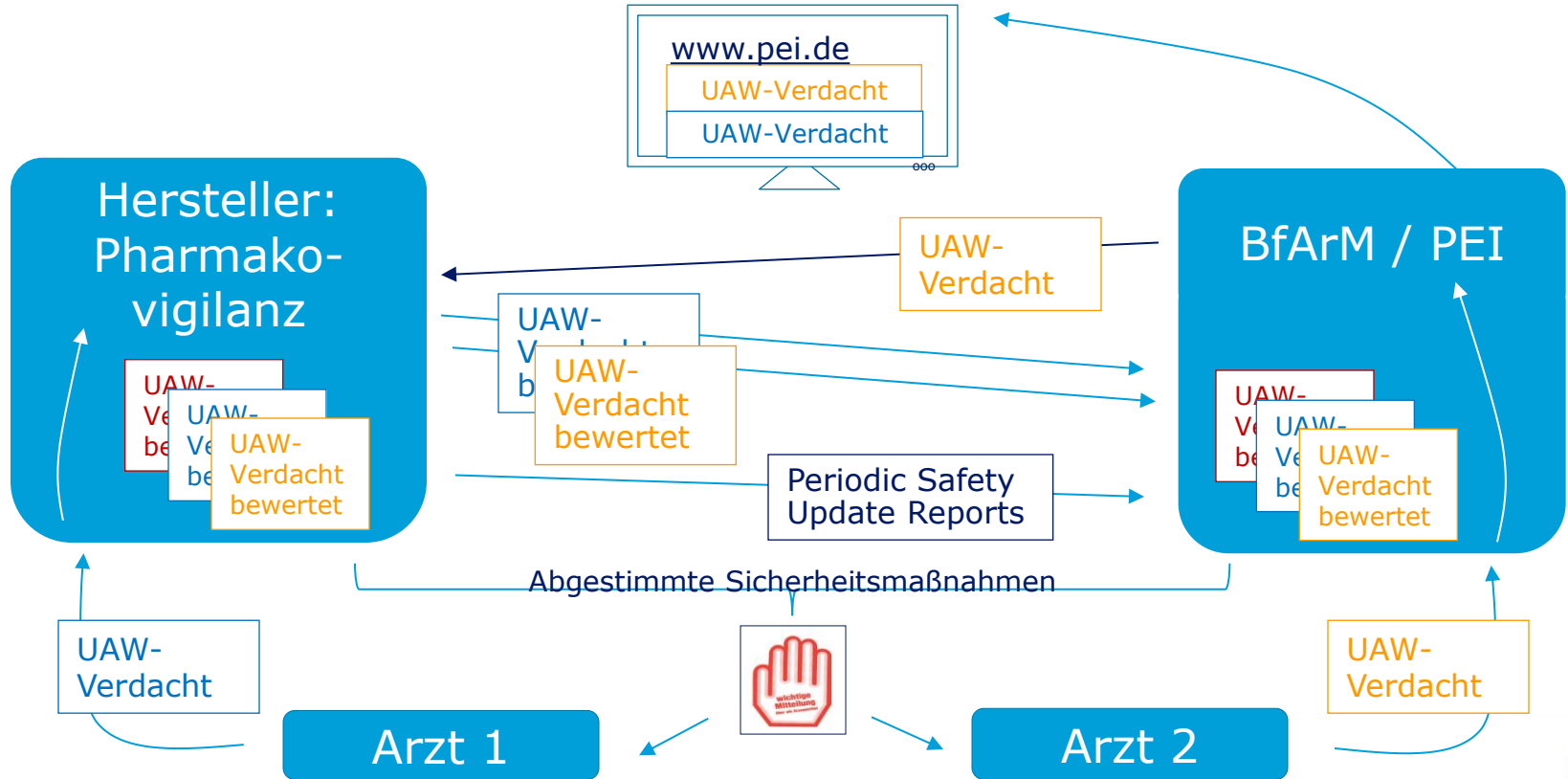
Ausnahmen: Generika und well-established use, registrierte homöopathische AM und traditionelle pflanzliche AM von PSURs befreit

→ Zulassungsinhaber können auch durch Auflage (§ 28 Abs. 3/3a AMG) zur Erstellung und Einreichung von PSURs verpflichtet werden

Verdacht auf UAW: Melde-/Informationswege



Verdacht auf UAW: Online-Veröffentlichung



Stufenplanverfahren

- Koordination der Maßnahmen und der Informationsmittel und -wege bei neu erkannten Arzneimittelrisiken
- Zusammenarbeit der beteiligten Behörden und Stufenplanbeteiligten

2 Gefahrenstufen	
Stufe I	Hinweise auf Arzneimittelrisiken mit Möglichkeit einer unmittelbaren/mittelbaren Gefährdung der Gesundheit: Informationsaustausch der Bundesoberbehörde mit dem pharmazeutischen Unternehmer
Stufe II	Begründeter Verdacht auf eine unmittelbare/mittelbare Gefährdung der Gesundheit: Anhörung des pharmazeutischen Unternehmers zu Risiko-mindernden Maßnahmen

Maßnahmenkatalog

- Welche **Maßnahmen** werden - je nach Anforderung und Bedarf - angewandt, **wenn neue Risiken entdeckt werden?**
- Ergänzung/ Änderung der Fach- und Gebrauchsinformation, um:
 - Neben-/Wechselwirkungen
 - Gegenanzeigen
 - Indikationseinschränkungen
- Ergänzung/ Änderung des Wortlautes der äußeren Umhüllung
- Aufnahme von Warnhinweisen
- Versand eines Rote-Hand-Briefs oder eines Informationsbriefs für Ärzte und Apotheker
- Chargenrückruf/ Produktrückruf
- Aufforderung zur Durchführung einer Studie

Aufgaben des pharmazeutischen Unternehmers (I) [63b AMG]

- **Pharmakovigilanz-System** einrichten und betreiben
- Regelmäßige Audits des Pharmakovigilanz-Systems durchführen
- Maßnahmen zur Risikominimierung und –vermeidung ergreifen und deren Ergebnisse überwachen
- Pharmakovigilanz-Stammdokumentation führen
- **Risikomanagement-System** für jedes Arzneimittel betreiben und auf dem aktuellen wissenschaftlichen Stand halten
- Ermitteln, ob neue Risiken bestehen und Nutzen-Risiko-Verhältnis beurteilen

Aufgaben des pharmazeutischen Unternehmers (II)

- Alle Verdachtsfälle von Nebenwirkungen dokumentieren
 - Meldungen von Angehörigen der Gesundheitsberufe
 - Patientenmeldungen
 - Literaturscreening
 - Screening Internet (eigene Websites und Inhalte)
- Meldung aller schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Verdachtsfälle an die Behörden innerhalb von 15 bzw. 90 Tagen
- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte vorlegen
- Nach der Zulassung weitere Studien durchführen, z.B. nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfungen oder Anwendungsbeobachtungen
- → **Ziel:** Kenntnisse zum Nutzen-Risiko-Verhältnis und zum Sicherheitsprofil absichern/erweitern

Pharmakovigilanz-/Risikomanagement-System im AMG

- **§ 4 Abs. 36 – 39 AMG**

- Definitionen für Pharmakovigilanz-System, Pharmakovigilanz-Stammdokumentation, Risikomanagement-System, Risikomanagement-Plan

- **§ 22 Abs. 2 Nr. 5/5a AMG**

- Mit dem Zulassungsantrag vorzulegen: eine zusammenfassende Beschreibung des Pharmakovigilanz-Systems und einen Risikomanagement-Plan mit einer Beschreibung des Risikomanagement-Systems, das der Antragsteller einführen wird

- **§ 63a Abs. 1 AMG**

- Der Stufenplanbeauftragte hat ein Pharmakovigilanz-System einzurichten und zu führen

Abgrenzung Pharmakovigilanz- und Risikomanagement-System

- **Pharmakovigilanz-System**

- Zuständigkeit: Qualifizierte Person für Pharmakovigilanz (QPPV) – Stufenplanbeauftragter
- Beschrieben in der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation
- Bezogen auf ein oder mehrere Arzneimittel
- GVP Modul II – Pharmacovigilance System Master File (PSMF)

- **Risikomanagement-System**

- Beschrieben im Risikomanagement-Plan (RMP)
- RMP für alle neuen Zulassungen als Bestandteil der Zulassungsunterlagen oder nach Auflage
- RMP für jedes einzelne Arzneimittel
- GVP Modul V – Risk Management Systems
- RMP template in the EU

Pharmakovigilanz-Stammdokumentation – Inhalt

- 1) QPPV
- 2) Organisational structure of the MAH
- 3) Sources of safety data
- 4) Computerised systems and databases
- 5) Pharmacovigilance processes
- 6) Pharmacovigilance system performance
- 7) Quality system and
 - Annexes to the PSMF
 - → Inhalt nach GVP Modul II, siehe auch Angaben in der [Durchführungsverordnung](#) (EU) Nr. 520/2012
 - → Beim Zulassungsinhaber vorzuhalten und auf Anfrage vorzulegen (innerhalb von 7 Tagen)

Und zum Schluss...

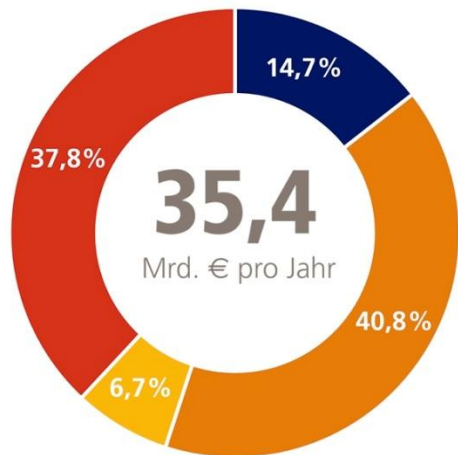
- „Wenn behauptet wird,
- dass eine Substanz keine
- Nebenwirkung zeigt, so
- besteht oftmals der
- Verdacht, dass sie auch
- keine Hauptwirkung hat.“
-
- *Gustav Kuschinsky, Pharmakologe*





Soviel zum Thema AMTS...Fragen?

Diabetes kostet Sozialsysteme und Volkswirtschaft in Deutschland 35 Milliarden Euro jährlich



5,2 Mrd. €

Behandlung des Diabetes
(Krankenversicherung)

14,4 Mrd. €

Behandlung der Folgeerkrankungen
(Krankenversicherung)

2,4 Mrd. €

Pflegekosten* (Pflegeversicherung)

13,4 Mrd. €

Arbeitsunfähigkeit und Frühberentung
(v. a. Rentenversicherung, Volkswirtschaft)



* Pflegekosten fallen fast ausschließlich bei der Behandlung von Folgeerkrankungen an.

Datenbasis: Versichertenstichprobe der AOK Hessen/KV Hessen im Kalenderjahr 2010. Hochrechnung auf Deutschland alters- und geschlechtsstandardisiert.

Grafik von Novo Nordisk nach Daten von Köster I et al. Häufigkeit und Kosten der Komplikationen und Begleiterkrankungen des Diabetes – Ergebnisse der KoDiM-Studie 2010. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung 2013: Poster Nr. PO3-172. DOI: 10.3205/13dkvf240.

Langzeitkomplikationen bei Diabetes

Augenerkrankungen

18 %

5 %

Nierenerkrankungen

16 %

5 %

Neurologische und peripher-vaskuläre Erkrankungen

28 %

7 %

Kardiale und zerebrovaskuläre Erkrankungen

40 %

24 %



- Menschen mit Diabetes
- Menschen ohne Diabetes

Datenbasis: Versichertenstichprobe der AOK Hessen/KV Hessen im Kalenderjahr 2010.
Grafik von Novo Nordisk nach Daten von Köster I et al. Häufigkeit und Kosten der Komplikationen und Begleiterkrankungen des Diabetes –
Ergebnisse der KoDiM-Studie 2010. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung 2013: Poster Nr. PO3-172. DOI: 10.3205/13dkvf240.

Diabetes-bedingte Kosten pro Patient und Jahr



Datenbasis: Versichertenstichprobe der AOK Hessen/
KV Hessen im Kalenderjahr 2010.

Grafik von Novo Nordisk nach Daten von Köster I. et al. Häufigkeit und Kosten der Komplikationen und Begleiterkrankungen des Diabetes – Ergebnisse der KoDiM-Studie 2010. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung 2013; Poster Nr. PO3-172. DOI: 10.3205/13dkvf240. sowie Köster I et al. Costs of Diabetes Mellitus (CoDiM) in Germany, direct per-capita costs of managing hyperglycaemia and diabetes complications in 2010 compared to 2001. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2014;122:510–516. Supplementary Material: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1375675>.

Antidiabetika verursachen nur 12 % der Diabetes-Ausgaben in Kranken- und Pflegeversicherung



24 %

Kosten der
Diabetes-Behandlung

633 €

Antidiabetika*

316 €

Gesamtkosten
pro Patient
und Jahr
2.680 €



76 %

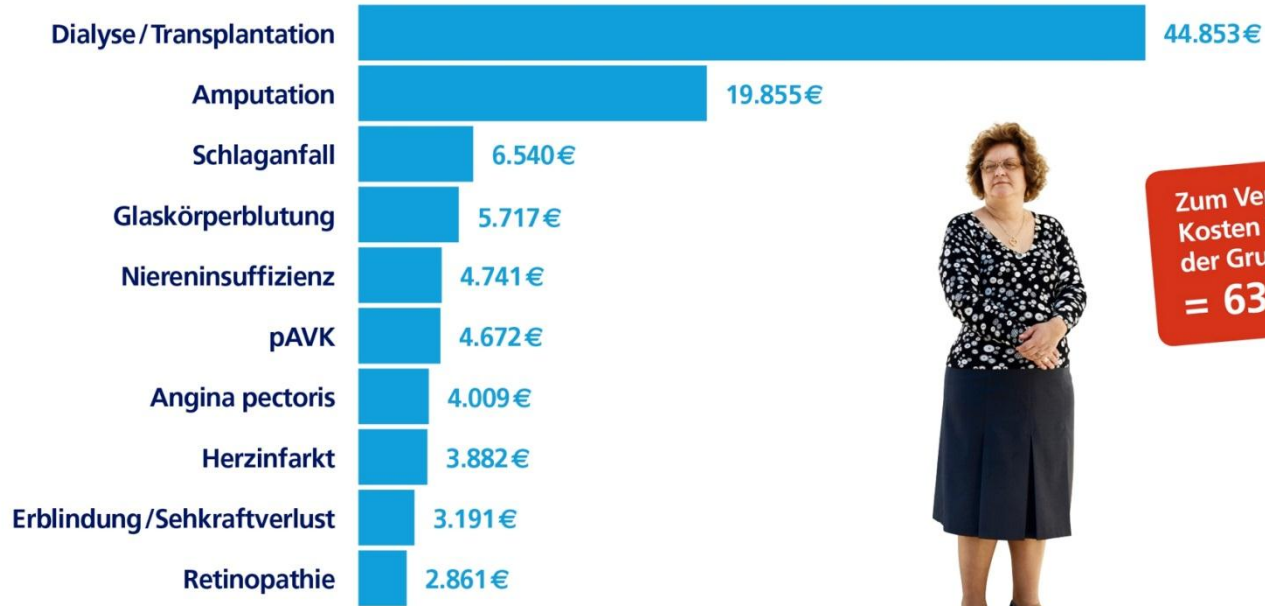
Kosten für die Behandlung
von Folgeerkrankungen

2.047 €

* Kosten der Antidiabetika lt. Listenpreisen

Datenbasis: Versichertenstichprobe der AOK Hessen/KV Hessen im Kalenderjahr 2010.
Grafik von Novo Nordisk nach Daten von Köster I et al. Costs of Diabetes Mellitus (CoDiM) in Germany, direct per-capita costs of managing hyperglycaemia and diabetes complications in 2010 compared to 2001. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2014;122:510-516.
Supplementary Material: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1375675>.

Die 10 teuersten Komplikationen pro betroffenem Diabetespatient



Zum Vergleich:
Kosten für die Behandlung
der Grunderkrankung
= 633 €

Diabetes-bedingte Ausgaben der Kranken- und Pflegeversicherung pro betroffenem Patient.
Datenbasis: Versichertenstichprobe der AOK Hessen/KV Hessen im Kalenderjahr 2010. Grafik von Novo Nordisk nach Daten von Köster I et al.
Costs of Diabetes Mellitus (CoDiM) in Germany, direct per-capita costs of managing hyperglycaemia and diabetes complications in 2010 compared to 2001.
Exp Clin Endocrinol Diabetes 2014;122:510–516. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1375675>.

DAWN2™ – Ergebnisse zeigen Perspektiven



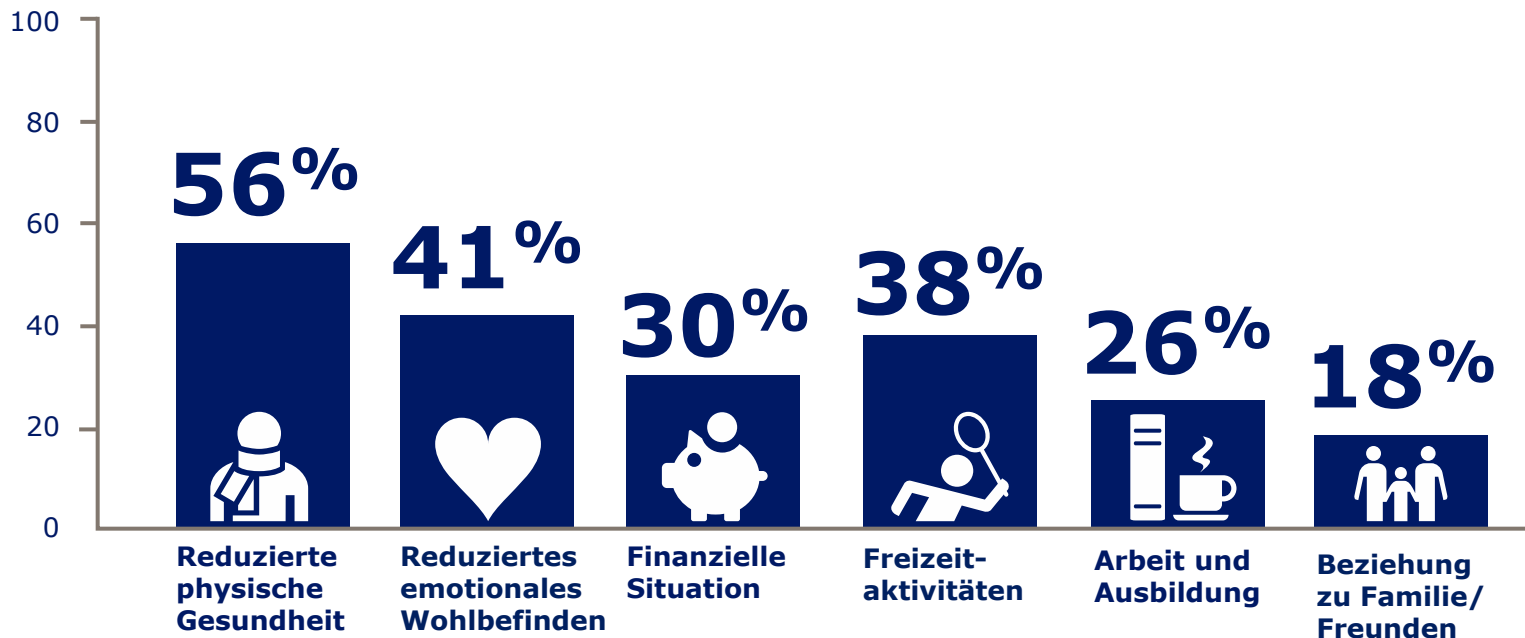
DAWN2™
DIABETES ATTITUDES WISHES & NEEDS

DAWN2™ soll zu einer Verbesserung des Verständnisses und des Bewusstseins für die unerfüllten Bedürfnisse von Menschen mit Diabetes und ihren Familien beitragen.



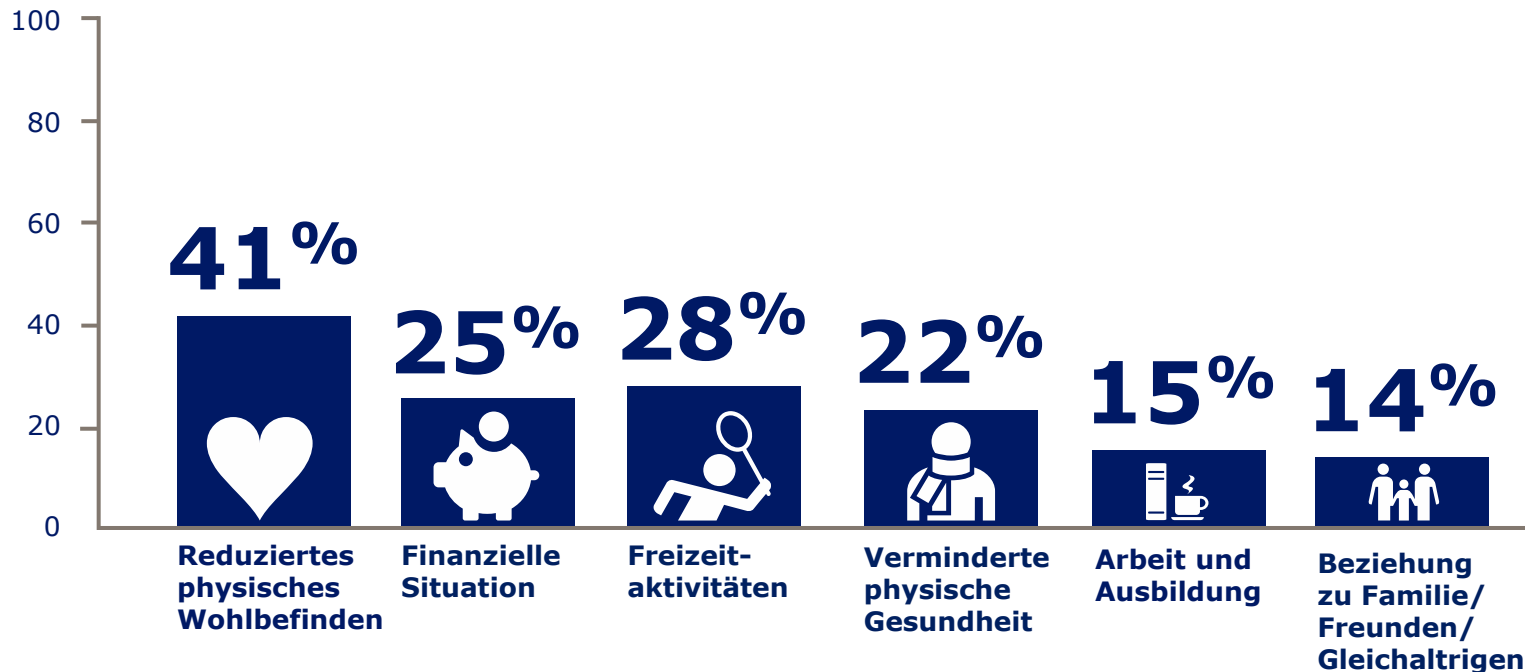
Diabetes hat eine weitreichende Auswirkung auf das Leben von Menschen mit Diabetes

Menschen mit Diabetes berichteten über negative Auswirkungen auf folgende Aspekte des Lebens



Diabetes hat weitreichende Auswirkungen auf das Leben der Angehörigen

Angehörige von Menschen mit Diabetes berichteten über negative Auswirkungen auf viele Aspekte ihres eigenen Lebens

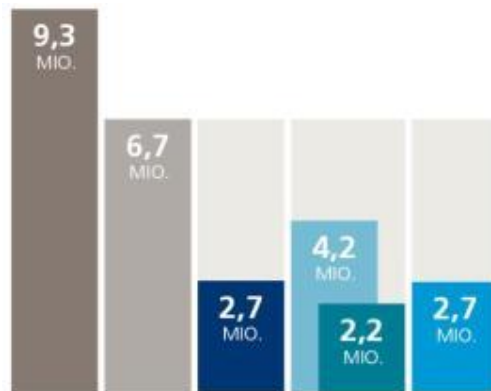


Kovacs Burns K et al. Diabet Med 2013;30:778-788
DAWN2™ Study © 2013 Novo Nordisk A/S. Alle Rechte vorbehalten.

Verantwortung für heute und morgen



Versorgungsgefälle bei Diabetes in Deutschland



- Typ 2 Diabetes gesamt (inkl. Dunkelziffer)
- Typ 2 Diabetes diagnostiziert
- Regelmäßige Stoffwechselkontrolle:
- Stoffwechselziel erreicht: $HbA_{1c} \leq 7,5 \%$
- Stoffwechselziel erreicht: $HbA_{1c} < 6,5 \%$
- Keine diabetes-assoziierten Folgeerkrankungen

Deutschland hat das AMNOG



Philipp Rösler,
Bundesgesundheits-
minister 2009 - 2011



Bundesministerium
für Gesundheit

Der Anspruch ist hoch ...

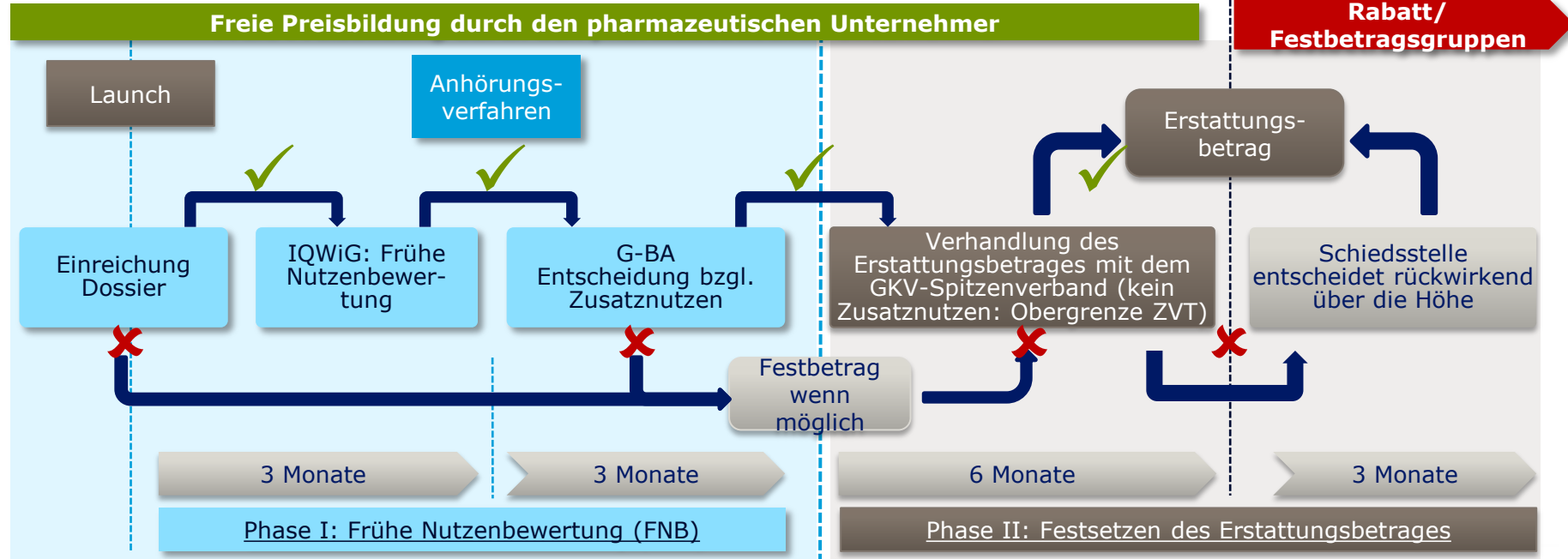
„Mit der Neuordnung des Arzneimittelmarktes sichern wir die medizinische Versorgung der Menschen und die Innovationsfähigkeit in Deutschland.“

„Den Menschen müssen im Krankheitsfall die besten und wirksamsten Arzneimittel zur Verfügung stehen.“

Quelle: Pressemitteilung des BMG vom 28. April 2010

Der AMNOG-Prozess auf einen Blick

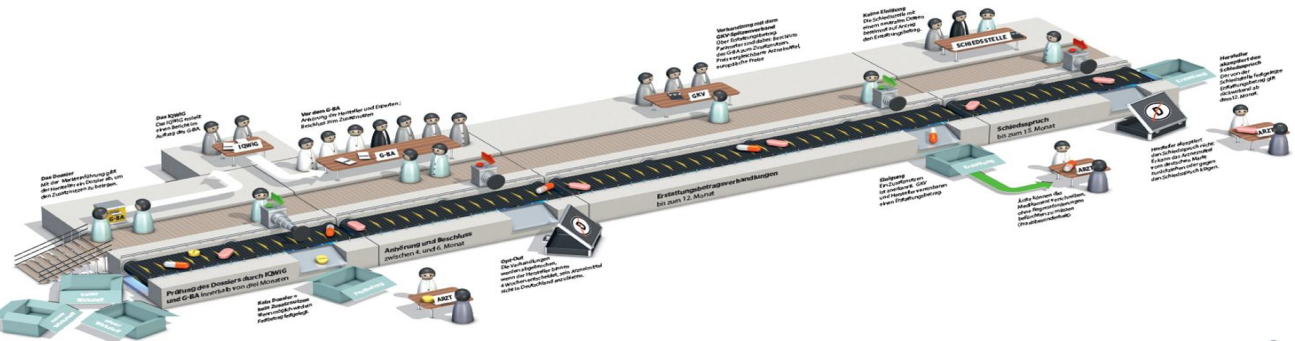
Struktur und Zeitplan



Status der FNB* Verfahren (seit 01-Jan-2011)

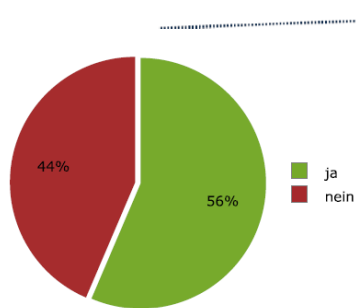
Frühe Nutzenbewertung: Stand der Verfahren

Frühe Nutzenbewertung		Erstattungsverfahren	
Alle Verfahren	183	Abgeschlossene Erstattungsverfahren	103
Verfahren abgeschlossen	148	durch Verhandlung	92
Beschlussfassung in Vorbereitung	6	durch Schiedsstelle	11
Stellungnahmeverfahren eröffnet	4	Laufende Erstattungsverfahren	26
Verfahren begonnen	18	in Verhandlung	19
Eingestellt / Ausgesetzt	7	in Schiedsstelle	7
		Verfahren mit Festbetragseingruppierungen	4
		Opt-out / außer Vertrieb (z.T. mit Erstattungsbetrag)	19



Evaluation abgeschlossener FNB - Verfahren

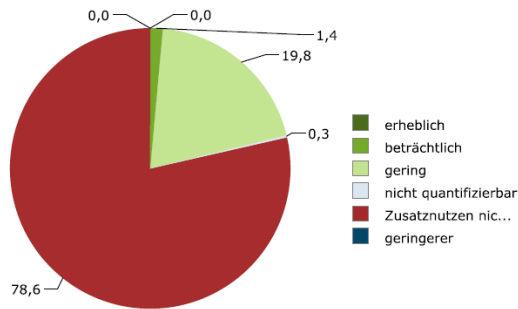
Maximales Ausmaß des Zusatznutzens in abgeschlossenen



Datenbasis:
G-BA-Beschlüsse zu 140 abgeschlossenen Verfahren;
Maximal vorhandenes Ausmaß des Zusatznutzens je Verfahren

Zusatznutzen	Anzahl	
mit Zusatznutzen	79	
erheblich	1	
beträchtlich	30	
gering	34	
nicht quantifizierbar	14	10,0
ohne Zusatznutzen	61	43,6
Zusatznutzen nicht belegt	61	43,6
geringerer	0	0,0
Verfahren gesamt	140	100

Ausmaß des Zusatznutzens für die gesamte Zielpopulation in abgeschlossenen Verfahren



Datenbasis:
Angaben des G-BA zur Zielpopulation in 302 Subpopulationen aus 140 abgeschlossenen Verfahren

Zusatznutzen	Patienten	%
mit Zusatznutzen	11.308.506	21,5
erheblich	4.335	0,0
beträchtlich	749.436	1,4
gering	10.420.395	19,8
nicht quantifizierbar	134.340	0,3
ohne Zusatznutzen	41.448.859	78,9
Zusatznutzen nicht belegt	41.448.149	78,9
geringerer	710	0,0
Zielpopulation gesamt	52.757.365	100

© vfa | Frühe Nutzenbewertung | 02.11.2015

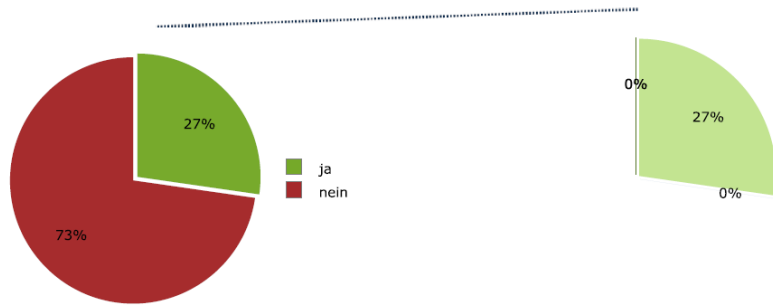
vfa Die forschenden
Pharma-Unternehmen



novo nordisk®

DIABETES Evaluation abgeschlossener FNB - Verfahren

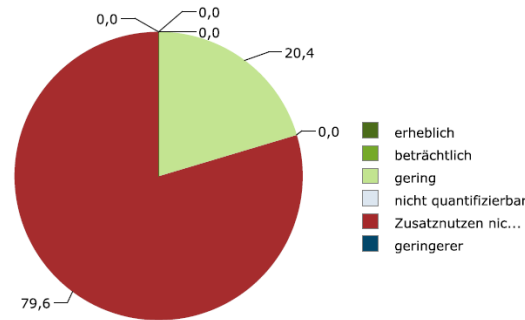
Maximales Ausmaß des Zusatznutzens in abgeschlossenen



Datenbasis:
G-BA-Beschlüsse zu 22 abgeschlossenen Verfahren;
Maximal vorhandenes Ausmaß des Zusatznutzens je Verfahren

Zusatznutzen	Anzahl	
mit Zusatznutzen	6	
erheblich	0	
beträchtlich	0	
gering	6	
nicht quantifizierbar	0	
ohne Zusatznutzen	16	72,7
Zusatznutzen nicht belegt	16	72,7
geringerer	0	0,0
Verfahren gesamt	22	100

Ausmaß des Zusatznutzens für die gesamte Zielpopulation in abgeschlossenen Verfahren



Zusatznutzen	Patienten	%
mit Zusatznutzen	4.226.600	20,6
erheblich	0	0,0
beträchtlich	0	0,0
gering	4.226.600	20,6
nicht quantifizierbar	0	0,0
ohne Zusatznutzen	16.508.000	80,3
Zusatznutzen nicht belegt	16.508.000	80,3
geringerer	0	0,0
Zielpopulation gesamt	20.734.600	101

Datenbasis:
Angaben des G-BA zur Zielpopulation in 73 Subpopulationen aus 22 abgeschlossenen Verfahren

© vfa | Frühe Nutzenbewertung | 02.11.2015

vfa Die forschenden Pharma-Unternehmen



novo nordisk®

*EBA: early benefit assessment

DIABETES Opt out/ Außer Vertrieb

Verfahrensübersicht: Opt-out / außer Vertrieb

IfdNr	Wirkstoff	Handelsname	Therapiegebiet	pU	Status
116	Canagliflozin / Metformin	Vokanamet	Diabetes mellitus Typ 2	Janssen-Cilag GmbH	opt-out
95	Insulin degludec	Tresiba	Diabetes mellitus	Novo Nordisk Pharma GmbH	außer Vertrieb
93	Canagliflozin	Invokana	Diabetes Mellitus Typ 2	Janssen-Cilag GmbH	opt-out
56	Vildagliptin/Metformin	Eucreas / Icacandra / Zomarist	Diabetes mellitus Typ 2	Novartis Pharma GmbH	außer Vertrieb
55	Vildagliptin	Galvus / Jalra / Xiliarx	Diabetes mellitus Typ 2	Novartis Pharma GmbH	außer Vertrieb
49	Lixisenatid	Lyxumia	Diabetes mellitus Typ 2	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	außer Vertrieb
31	Linagliptin	Trajenta	Diabetes mellitus Typ 2	Boehringer Ingelheim International GmbH	opt-out



Innovationen zur Behandlung chronischer Erkrankungen werden systematisch benachteiligt



Forderung nach Studien zu Langzeitergebnissen, die zur Einführung nicht vorliegen können

Festlegung veralteter Substanzen als Vergleichstherapie, zu denen keine Studien vorliegen

Faktisch keine Anerkennung indirekter Vergleiche

Nachträgliche Bildung von Subgruppen schwächt statistische Aussagekraft

Kein
Zusatz-
nutzen

Günstiges
Altprodukt als
Preisanker in
Verhandlung
↓
Unwirtschaftlicher
Preis
↓
Marktrücknahme

Selbstverwaltung: „Das AMNOG funktioniert“

Pressemitteilung
Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V

Nr. 04 / 2013
Arzneimittel
Versorgung mit innovativen Arzneimitteln in Deutschland auf hohem Niveau: Internationaler Vergleich belegt bei früher Nutzenbewertung positive Tendenz
Berlin, 7. Februar 2013 – Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am Donnerstag in Berlin dem **Widertreff** für die Patientengruppe Fachlichen und für

Seite 1 von 2
Ihr Ansprechpartner:
Kai Fortelka
Telefon:
+49 30 275838-821
Telefax:
+49 30 275838-805
E-Mail:
kai.fortelka@g-ba.de
Internet:
www.g-ba.de

Gemeinsamer Bundesausschuss

AMNOG
Erfahrungen - Standortbestimmung - Weiterentwicklung
Fachtagung
vom 06. April 2014

AMNOG: frühe Nutzenbewertung G-BA fasst 70. Beschluss
Josef Hecken, Unparteiischer Vorsitzender des G-BA

Seite 1 20.03.2014 – 70. Frühe Nutzenbewertung Josef Hecken

Pressemitteilung
GKV Spitzenverband
Berlin, 4. Dezember 2012
Ein Dutzend Erstattungsbeiträge zu neuen Arzneimitteln – Interessenausgleich funktioniert
Elf Mal fang in marktr Arznei scheid nannte gung u

Pressemitteilung
BUNDESÄRZTEKAMMER
Ärzte beurteilen frühe Nutzenbewertung positiv
Arzneimittelkommission der deutschen
Pressestelle der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

3 – Zwei Jahre nach In-Kraft-Treten des Gesetzes des Arz missio sive Z ten frü

G-BA-Bilanz: Nur jedes fünfte neue Medikament bringt mehr Nutzen
Tabletten: Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) prüft neue zugelassene Medikamente, ob sie besser sind als zuvor gängige Mittel
Wie viele der neuen Medikamente sind besser als die gängigen Mittel? Kaum welche. Das geht aus einer Bilanz des höchsten Gremiums im Gesundheitswesen hervor. Nur 14 von 73 Produkten attestierten die Prüfer einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Berlin – Erhalten Patienten ein Medikament, das neu auf dem Markt ist, müssen sie meist mehr bezahlen als für das alte. Viele Jahre war das so,...

Donnerstag, 22.05.2014 – 11:52 Uhr

Industrie: „Das AMNOG läuft nicht rund“

AMNOG: Niedrigstes Preisniveau in Europa

Produkt 1
Produkt 2
Produkt 3
Produkt 4
Produkt 5
Produkt 6
Produkt 7
Produkt 8
Produkt 9
Produkt 10
Produkt 11
Produkt 12
Produkt 13
Produkt 14
Produkt 15
Produkt 16
Produkt 17
Produkt 18
Produkt 19
Produkt 20
Produkt 21
Produkt 22
Produkt 23
Produkt 24
Produkt 25
Produkt 26
Produkt 27
Produkt 28
Produkt 29
Produkt 30
Produkt 31
Produkt 32
Produkt 33
Produkt 34
Produkt 35
Produkt 36
Produkt 37
Produkt 38
Produkt 39
Produkt 40
Produkt 41
Produkt 42
Produkt 43
Produkt 44

21. Februar 2013

Frühe Nutzenbewertung gefährdet Therapievelfalt bei Typ-2-Diabetes

Trajenta® (Linagliptin) wird in Deutschland nicht zur Verfügung stehen

Boehringer Ingelheim

Ingelheim und Bad Homburg, 21. Februar 2013 – Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat heute entschieden, Trajenta® (Linagliptin) in der derzeitigen Zusammensetzung nicht in Deutschland zu vermarkten. In der Pressemitteilung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 20. Februar 2013 werden die Gründe für diese Entscheidung im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung von Trajenta® (Linagliptin) im Vergleich mit anderen Diabetesmedikamenten im Rahmen des AMNOG (Arzneimittelmarktneuordnunggesetz) dargestellt. Die Entscheidung ist für die Patienten in Deutschland ein Verlust an Therapievelfalt. Für Boehringer Ingelheim und Lilly, Partner von Trajenta®, ist die Entscheidung eine große Sache vollkommen unverständlich. Sie wünschen sich eine wissenschaftliche Grundlage und trifft auf die Interessen der Patienten in Deutschland zu. Sie sind bereit, die notwendigen Schritte zu unternehmen, um die Versorgung der Patienten in Deutschland zu gewährleisten. Sie werden die notwendigen Schritte unternehmen, um die Versorgung der Patienten in Deutschland zu gewährleisten. Sie werden die notwendigen Schritte unternehmen, um die Versorgung der Patienten in Deutschland zu gewährleisten.

Presseservice
AOK Baden-Württemberg
PRESSEMITTEILUNG

AOK
Die Gesundheitskasse.

Baden-Württemberg

AOK sichert Arzneiversorgung für Epilepsie-Patienten – Medikament Trobalt steht weiterhin zur Verfügung

Stuttgart, 02.07.2012 – Für Epilepsie-Patienten in Baden-Württemberg, die auf das Medikament Trobalt angewiesen sind, hat die AOK im Land die Versorgung ihrer

Drei Jahre AMNOG – Handlungsbedarf aus Sicht der Industrie

AMNOG-Fachtagung des G-BA
30. April 2014

Birgit Fischer
Hauptgeschäftsführerin des vfa

PRESSEMITTEILUNG

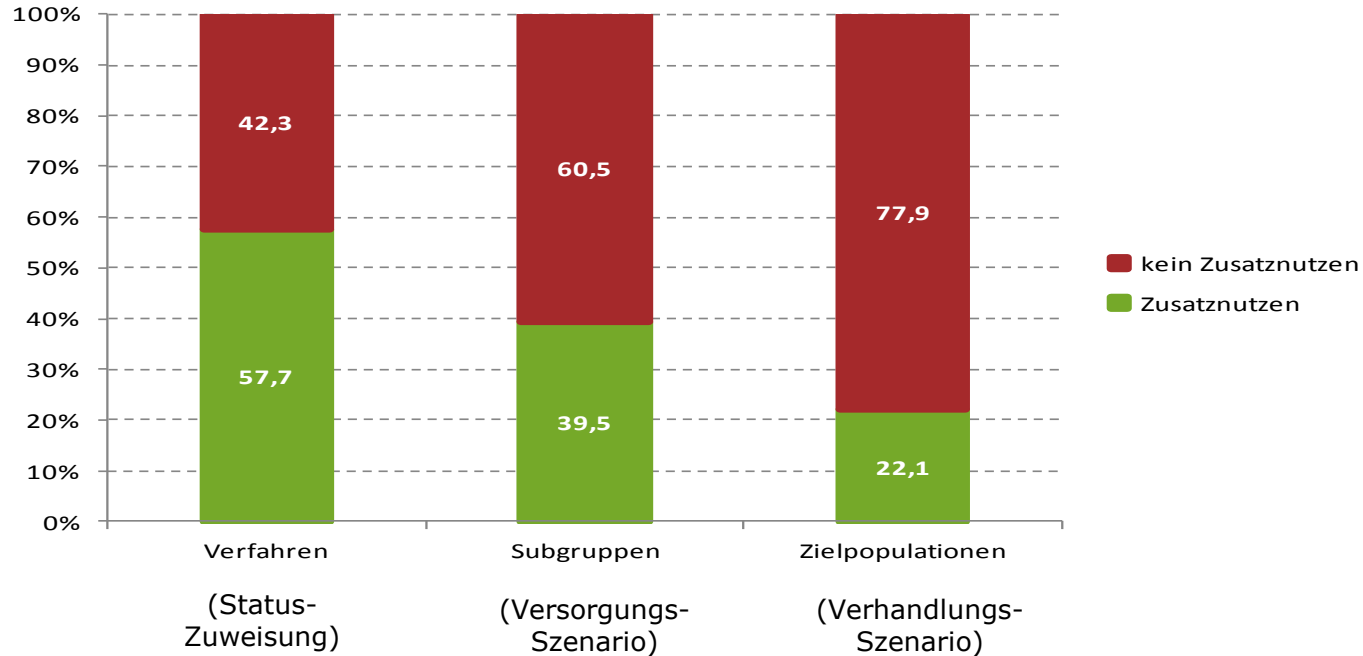
SANOFI

Lyxumia® (Lixisenatid) in Deutschland außer Vertrieb

Frankfurt, 15.03.2014 - Der Spitzenverband Bund der Krankenkassen (SpäBu) und Sanofi haben die Preisverhandlungen beendet. Es konnte kein Konsens für den künftigen Preis zu Lyxumia® (Lixisenatid) erzielt werden. Deshalb wird der Vertrieb von Lyxumia® (Lixisenatid) in Deutschland zum 1. April 2014 eingestellt werden müssen.

vfa Die forschenden Pharma-Unternehmen

Zusatznutzen bewerteter Arzneimittel



G-BA-Beschlüsse, Stand: 22.04.2014

Auf einen Blick

AMNOG und chronische Krankheiten: Die wichtigsten methodischen Hürden

1.

Nachweis eines Zusatznutzens nur über patientenrelevante Endpunkte. Die **zu vermeidenden Ereignisse** (z. B. Herzinfarkt, Erblindung) liegen bei chronischen Erkrankungen **weit in der Zukunft**, d.h. zum Zeitpunkt der Zulassung können keine Ergebnisse vorliegen. Die Zulassung wird auf Basis der erbrachten Evidenz erteilt (z.B. mittels Surrogatparameter), ein Zusatznutzen kann mit den gleichen Daten nicht immer belegt werden.

2.

Neue Arzneimittel zur Behandlung chronischer Erkrankungen haben das Ziel, eine Therapie für den einzelnen Patienten zu verbessern, indem sie bspw. die Anwendbarkeit erleichtern. Bei einer lebenslangen Arzneimitteltherapie sind z. B. die **Applikationsfrequenz und -art** von großer Bedeutung und spielen für den Patienten eine große Rolle im Versorgungsalltag. Dieser therapeutische Vorteil wird nach der aktuellen Vorgehensweise in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

3.

Die Bestimmung oftmals **generischer zweckmäßiger Vergleichstherapien** (ZVT) durch den G-BA führt dazu, dass Zulassungsstudien mit modernen Komparatoren für die Nutzenbewertung nicht anerkannt werden und kann - aufgrund der Eigenschaft der ZVT als Preiskomparator - im Ergebnis zur Marktrücknahme innovativer Präparate führen.

Methodische Hürden bei chron. Erkrankungen

Forderung patientenrelevanter Endpunkte zum Nutznachweis



Patientenrelevante Endpunkte gemäß § 2 AM-NutzenV

- Verbesserung des Gesundheitszustands
- Verkürzung der Krankheitsdauer
- Verlängerung des Überlebens
- Verringerung von Nebenwirkungen
- Verbesserung der Lebensqualität



Nachteil bei chronischen Erkrankungen

- Nicht alle Endpunkte sind anwendbar: Verkürzung der Krankheitsdauer, d.h. Heilung ist naturgemäß ausgeschlossen
- Die zu vermeidenden (schwerwiegenden) Ereignisse wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Erblindung liegen oft in weiter Zukunft, so dass bei Zulassung noch keine Ergebnisse hierzu vorliegen **können**
- Die Zulassung wird auf Basis der erbrachten Evidenz erteilt (z.B. mittels Surrogatparameter), ein Zusatznutzen kann mit den gleichen Daten nicht immer belegt werden

Methodische Hürden bei chron. Erkrankungen

Evidenzlage – Alternative Surrogate

1.

Insbesondere bei chronischen Volkskrankheiten wie Diabetes oder Fettstoffwechselstörungen werden in den Zulassungsstudien – in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden – vermehrt Surrogatendpunkte eingesetzt. Ein Surrogatendpunkt ist die „Vorstufe des eigentlichen, klinisch relevanten Endpunktes“¹ und wird anstelle dieses Endpunktes gemessen.



Surrogatendpunkte sind nach kürzerer Beobachtungszeit messbar als die patientenrelevanten Endpunkte¹ selbst und erfordern eine kleinere Studiengröße. Bei Surrogatendpunkten ist zu beachten, dass eine gewisse Irrtumswahrscheinlichkeit mit Hinblick auf die Beeinflussung des klinisch relevanten Endpunktes besteht.

¹Mangiapane S, Garrido MV. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 91. Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI); 2009

Methodische Hürden bei chron. Erkrankungen

Evidenzlage – Alternative Surrogate

1.

Zulassungsbehörden

- **Güterabwägung:** bestmögliche Evidenz versus **schnelle Verfügbarkeit von neuen und effektiveren Therapien**
- Surrogatendpunkte werden akzeptiert, wenn keine patientenrelevanten Endpunkte vorliegen können (z.T. verbunden mit der Auflage, weitere Evidenz nachzuliefern)



Nutzenbewertung

- Surrogatendpunkte müssen **formell**, d.h. auf Basis einer Meta-Analyse mehrerer randomisierter Studien (RCT) für den patientenrelevanten Endpunkt **validiert werden**¹
- **Nachteil chronische Erkrankungen:** Arzneimittel können ggf. erst zehn Jahre² nach Zulassung zur Verfügung gestellt werden!

➔ Das Vorgehen von IQWiG/G-BA erschwert den Zugang von Patienten zu verbesserten Therapien = Widerspruch zur Intention von Gesetzgeber und Zulassungsbehörden

¹IQWiG. Allgemeine Methoden. Version 4.0 vom 23.09.2011. Köln: Insituit für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2011

²IGES Bericht AMNOG: Chronische Erkrankungen, Juni 2013

Methodische Hürden bei chron. Erkrankungen

Erweiterung zu berücksichtigende patientenrelevante Endpunkte



Neue Arzneimittel zur Behandlung chronischer Erkrankungen haben das Ziel, eine Therapie für den einzelnen Patienten zu verbessern, indem sie bspw. die **Anwendbarkeit erleichtern** (z. B. nicht-invasive Applikation, flexible einmalige tägliche Gabe)



- Bei einer lebenslangen Arzneimitteltherapie sind z. B. **die Applikationsfrequenz und -art von größerer Bedeutung** als z.B. bei einer einwöchigen Behandlung einer akuten Infektion
- Die Vorteile dieser Verbesserungen - Erhöhte Therapietreue, Patientenzufriedenheit, Verbesserung von Compliance bzw. Adhärenz – können in den für die Nutzenbewertung herangezogenen Zulassungsstudien nicht adäquat abgebildet werden, sondern zeigen sich erst in der Versorgungsrealität

Methodische Hürden bei chron. Erkrankungen

3.

Auswahlkriterien der zweckmäßigen Vergleichstherapie

gemäß der AMNutzenV und der Verfahrensordnung des G-BA:

1. Übereinstimmung der Zulassung (Wortlaut)
2. Nichtmedikamentöse Behandlungen müssen unter die Leistungspflicht der GKV fallen
3. Therapien, deren **patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA festgestellt ist**, sollen bevorzugt werden
4. Die Therapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßig sein
5. Es ist die **wirtschaftlichere Alternative** zu wählen
6. Es soll vorzugsweise eine Therapie gewählt werden, die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.

Methodische Hürden bei chron. Erkrankungen

Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekte Vergleiche nicht möglich

3.

Vom G-BA bestimmte ZVT (meist seit Jahren verfügbare, generische Therapie) stimmt nicht mit der verwendeten Vergleichstherapie in der Zulassungsstudie (zeitgemäße, von Zulassungsbehörde akzeptierte Komparatoren) überein



Folge: Nutznachweis nur über indirekten Vergleich möglich



Für den indirekten Vergleich benötigte Studien stehen nicht in der geforderten Güte zur Verfügung, z. B. weil Einschlusskriterien, Population oder Therapieregime nicht deckungsgleich mit der Zulassungsstudie sind.

Indirekte Vergleiche haben daher in der Praxis noch nie zur Anerkennung eines Zusatznutzens geführt.

Preisbildung

ZVT ist Nutzen- UND Preiskomparator für neue Arzneimittel

3.

Zusatznutzen +

Der pharmazeutische Unternehmer hat die Möglichkeit, mit dem GKV-Spitzenverband über den Erstattungspreis für sein neues Arzneimittel zu verhandeln

Verhandelt wird in der Regel ein **Zuschlag auf die Jahrestherapiekosten der (zumeist generischen) zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT)**

Zusatznutzen -

Das neue Arzneimittel wird direkt in eine bestehende **Festbetragsgruppe** eingruppiert

oder

Der Erstattungsbetrag des neuen Arzneimittels darf die **Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) nicht überschreiten.**



Generika als Komparator bergen das Risiko von Marktrücknahmen von Innovationen!

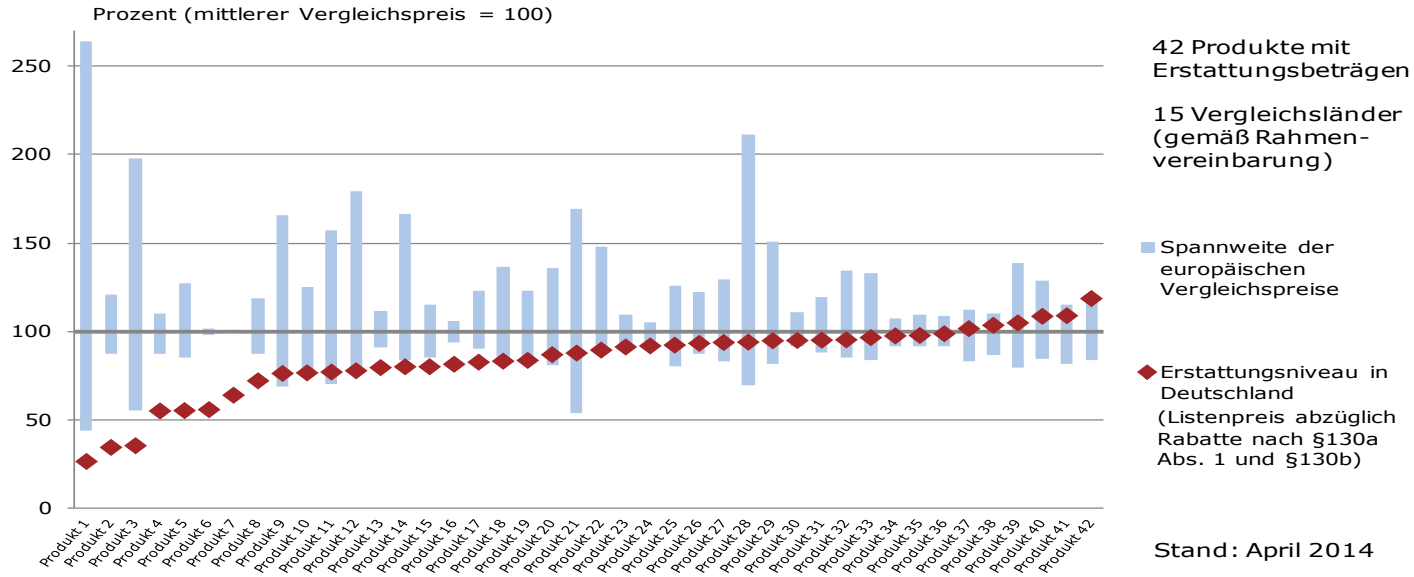
Fazit: Gut gemeint, schlecht gemacht ...



„Es sind Szenarien erkennbar, die ausgeprägte negative Auswirkung auf die Versorgung chronisch erkrankter Patienten – wie Menschen mit Diabetes – entfalten können“

- Methodik der frühen Nutzenbewertung berücksichtigt weder die Besonderheiten chronischer Erkrankungen noch die individuellen Therapieanforderungen
- Innovative Medikamente kommen den chronisch kranken Patienten dadurch verspätet, gar nicht oder nur vorübergehend zu Gute
- Nahezu alle „Opt outs“ infolge der Nutzenbewertung betrafen neue Arzneimittel zur Behandlung chronischer Erkrankungen

Seit AMNOG: Erstattungshöhe unter europäischem Niveau

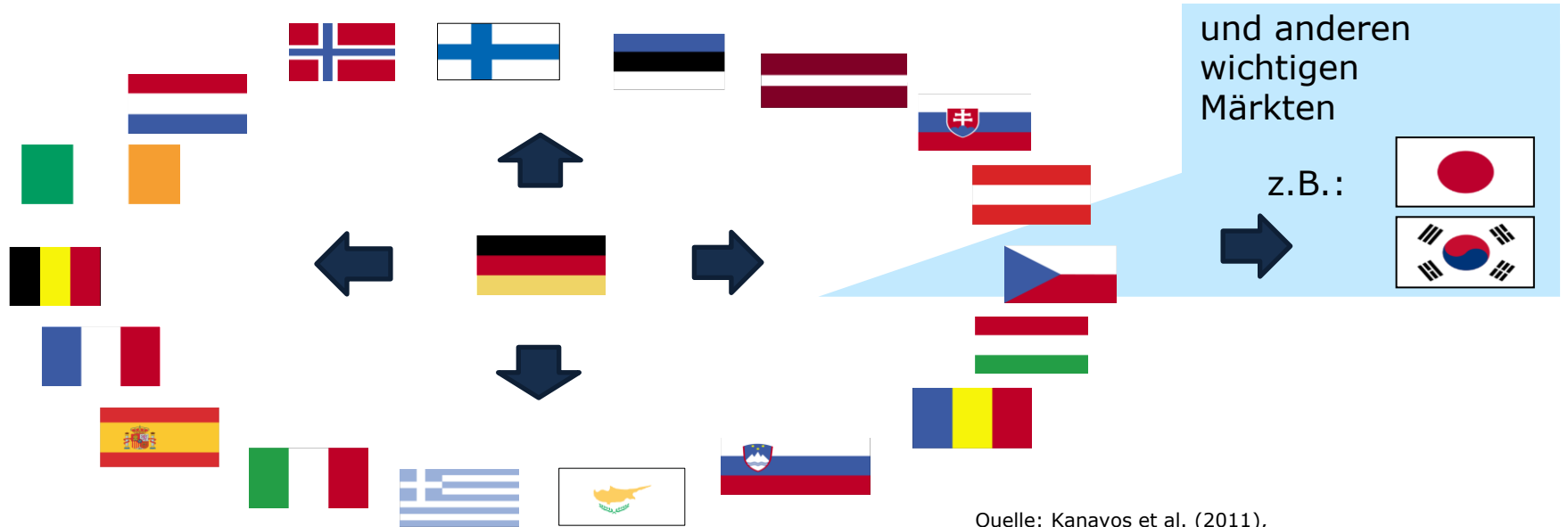


Anonymisierte Darstellung, sortiert nach Höhe des dt. Erstattungsniveaus

86 Prozent der deutschen Preise liegen unter dem Mittel, 40 Prozent sogar unter dem niedrigsten Vergleichspreis

Internationale Preisreferenzierung: Spill-over des AMNOG ins Ausland

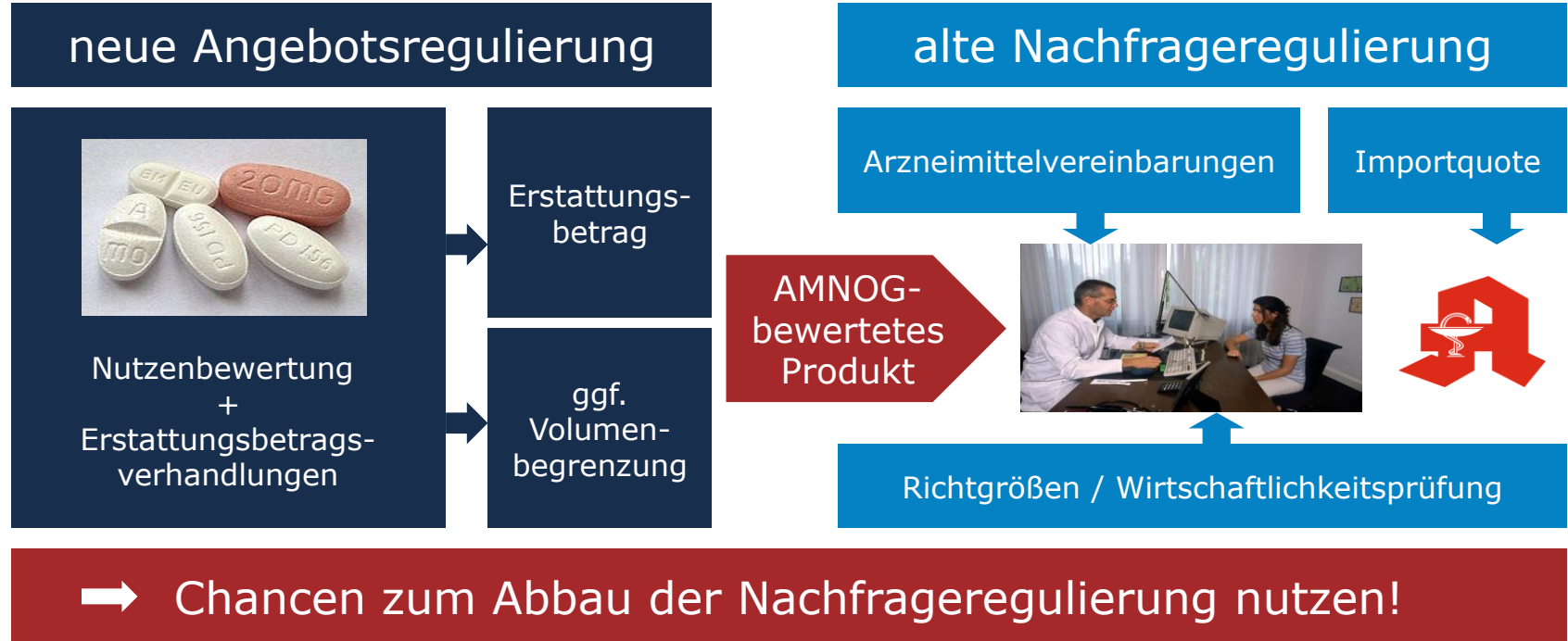
Referenzierung auf dt. Erstattungsbeträge in Europa



Quelle: Kanavos et al. (2011),
Leopold et al. (2012), vfa

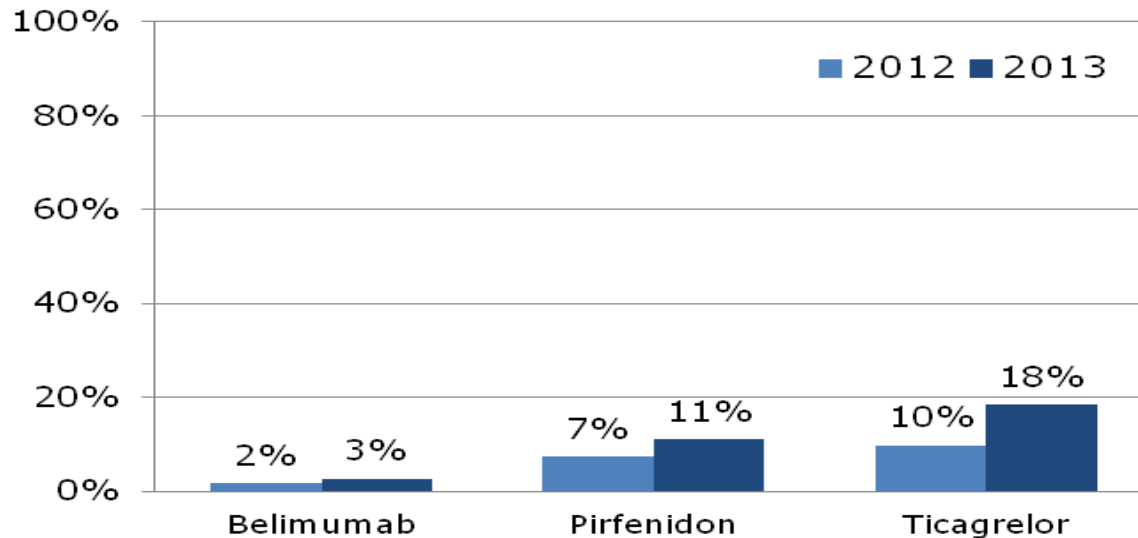
Überregulierung und Verordnungspraxis

Regulierung der Verordnungspraxis: zu viel des Guten in Deutschland



Zusatznutzen kommt nicht ausreichend beim Patienten an

Anteil der verordneten Tagesdosen am maximal zu erwartenden Verbrauch in Prozent



Quelle: IGES

AMNOG-Praxis: Mischpreise + dezentrale Volumensteuerung

Mischpreis ist Auswirkung der eingeschränkten Ausschlussmöglichkeit

Mischpreiskalkulation bei unterschiedlichem ZN in den Patientengruppen erforderlich, wenn

- ▶ Das Unternehmen keine Änderung der Zulassungspopulation veranlasst.

Folgen:

- ▶ Schwierigkeiten bei der Vereinbarung von Praxisbesonderheiten.
- ▶ Spannungen bei der Wirtschaftlichkeitsbeurteilung der Arztentscheidung im Individualfall.

GKV-Spitzenverband, Dr. Antje Haas 1 Seite 12

Haas, G-BA-Fachtagung, 30.04.2014

„Double Counting“ der Kassen:

- Mischpreisvereinbarung mit GKV-SV
- Verordnung soll in Subgruppen ohne ZN dennoch unwirtschaftlich sein

Kassenzentrale
Vereinigung
Westfalen-Lippe

Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln im Verfahren der FNB

Phasen	ohne Zusatznutzen	mit Zusatznutzen im gesamten Anwendungsgebiet	mit Zusatznutzen in Teil-Indikationen
Markteintritt bis G-BA-Beschluss (nach 6 Monaten)	Beschluss des G-BA liegt zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor. Verordnung kann unwirtschaftlich sein, allerdings erhöhte Beweis- und Darlegungslast		Teilindikationen ohne Zusatznutzen: i.d.R. unwirtschaftlich Teilindikationen mit Zusatznutzen: unklar
G-BA-Beschluss bis Erstattungs-betrag (nach 12 Monaten)	i.d.R. unwirtschaftlich	unklar	Teilindikationen ohne Zusatznutzen: unklar Teilindikationen mit Zusatznutzen: Position GKV: i.d.R. unwirtschaftlich
nach Erstattungs-betrag	Wirtschaftlichkeit wird über Erstattungs-betrag hergestellt	eher wirtschaftlich	Teilindikationen ohne Zusatznutzen: eher wirtschaftlich Teilindikationen mit Zusatznutzen: eher wirtschaftlich

Seite: 13
Dr. W.-H.

KVB
Kassenärztliche
Vereinigung
Bayern

Verordnung Aktuell

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns • Verordnungsbearbeitung@kvb.de • www.kvb.de/praxis/verordnungen

■ **Arzneimittelvereinbarung (AMV) 2014 – gültig ab 01. Januar 2014**

Globale Versorgungs- und Wirtschaftlichkeitsziele – gültig ab 01. April 2014
Die Ziele der AMV 2014 können Sie der nachfolgenden Übersicht entnehmen. Ziele, die neu aufgenommen wurden, sind mit „neu“ gekennzeichnet.
Zur Erreichung einer bedarfsgerechten, qualifizierten und wirtschaftlichen Arzneimittelversorgung sollen Sie grundsätzlich

- Arzneimittel vorrangig als Rabattarzneimittel oder unter ihrer Wirkstoffbezeichnung verordnen.
- bei namentlichen Verordnungen auch von Rabattarzneimitteln aut-idem zulassen,
- soweit keine Rabattarzneimittel verfügbar sind, preisgünstige Generika bevorzugen,
- bei Arzneimitteln, die die frühe Nutzenbewertung durchlaufen haben und bei denen der Gemeinsame Bundesausschuss einen Zusatznutzen festgestellt hat, diese nur in den Anwendungsgebieten mit Zusatznutzen verordnen.

Stand: 31. März 2014

vfa-Position: Wirtschaftlichkeit von AMNOG-Verordnungen

Konsequente Umsetzung der AMNOG-Logik:
Wirtschaftlichkeit von erstattungsbetragsgeregelten AMNOG-Produkten über alle Subgruppen hinweg

Keine Unwirtschaftlichkeitsvermutung für Wettbewerber,
die vor dem 1. Januar 2011 auf den Markt gekommen sind

Keine Einschränkung des Verhandlungsspielraums:
Möglichkeit, in § 130b-Vertrag eine differenziertere Wirtschaftlichkeitsbetrachtung zu vereinbaren