


„Zehn Jahre Lernen und Weiterdenken in der frühen Nutzenbewertung“ - Beratungsangebote zur Planung klinischer Studien

Klaus Cichutek und Bettina Ziegele

www.pei.de



Klaus Cichutek *et al.*
Paul-Ehrlich-Institut
10 Jahre AMNOG
19. März 2021



Das Paul-Ehrlich-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

The Paul-Ehrlich-Institut is an Agency of the German Federal Ministry of Health.

The views expressed in this presentation are not only personal views of the author. They may be understood or quoted as considerations of the Paul-Ehrlich-Institut. The authors did not receive any funding or financial supplementation, neither by companies nor by Federations representing companies.

Disclaimer



The views expressed in this presentation are the views of the author.

Decisions are made while considering individual cases on scientific grounds.

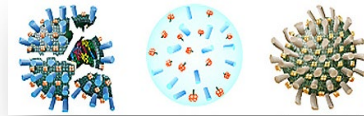
Neither the Paul-Ehrlich-Institut nor its experts obtain any finances from industry developing medicinal products.

Research at the Paul-Ehrlich-Institut is financed by public money including peer-reviewed research grants.

Arzneimittel in Zuständigkeit des PEI



Impfstoffe



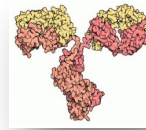
Impfstoffe
(human & vet).



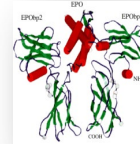
Vektor-
& DNA/RNA-Impfstoffe

Antikörper, Proteine und Allergene

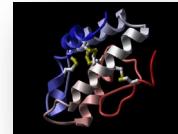
Monoklonale
Antikörper
(MAK)



Antikörper
und Sera



Gerinnungs-
faktoren



Allergene

Stammzellen, Gen- und Zelltherapeutika

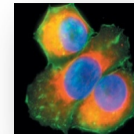


Transfusionsmedizin,
haem. Stammzell-
transplantation



Tissue Engineering-
Produkte

ATMP*



Zell &
Gentherapeutika



Gewebe-
zubereitungen

*Arzneimittel für neuartige Therapien

Gemeinsame Basis für G-BA und BOB: Vereinbarung zur strukturierten Zusammenarbeit (2016)



Strukturierte Zusammenarbeit zwischen dem Gemeinsamen Bundesausschuss dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und dem Paul-Ehrlich-Institut

Schwerpunkt: Wechselseitige Beteiligung an Beratungsgesprächen

- Beratung durch den G-BA nach § 35a SGB V mit Beteiligung der BOB: BfArM bzw. PEI
- Wissenschaftliche Beratung durch das BfArM bzw. PEI mit Beteiligung des G-BA, sog. „Joint Scientific Advice“



Leitfaden

Wechselseitige Beteiligung an Beratungsgesprächen beim
Gemeinsamen Bundesausschuss und beim Bundesinstitut für
Arzneimittel und Medizinprodukte bzw. Paul-Ehrlich-
Institut

Weitere Informationen:

www.g-ba.de
www.bfarm.de
www.pei.de



§ 136a Abs. 5 SGB V

Festlegung von Maßnahmen zur
Qualitätssicherung

vertragsärztliche
Versorgung

zugelassene
Krankenhäuser

- als Anforderungen an die Anwendung von ATMP (§ 4 Abs. 9 AMG)
- im Benehmen mit dem PEI

§ 35 a Abs. 3b SGB V

Anwendungsbegleitende Datenerhebungen & Auswertungen für die Nutzenbewertung (AbDE)

für Zulassungen von Arzneimitteln nach

- Art. 14 Abs. 8 Verordnung (EG) Nr. 726/2004
- Art. 14-a Verordnung (EG) 726/2004
- Verordnung (EG) 141/2000
- unter Beteiligung von BfArM bzw. PEI vor Erlass der Maßnahme



§ 136a Abs. 5 SGB V

Maßnahmen zur Qualitätssicherung:

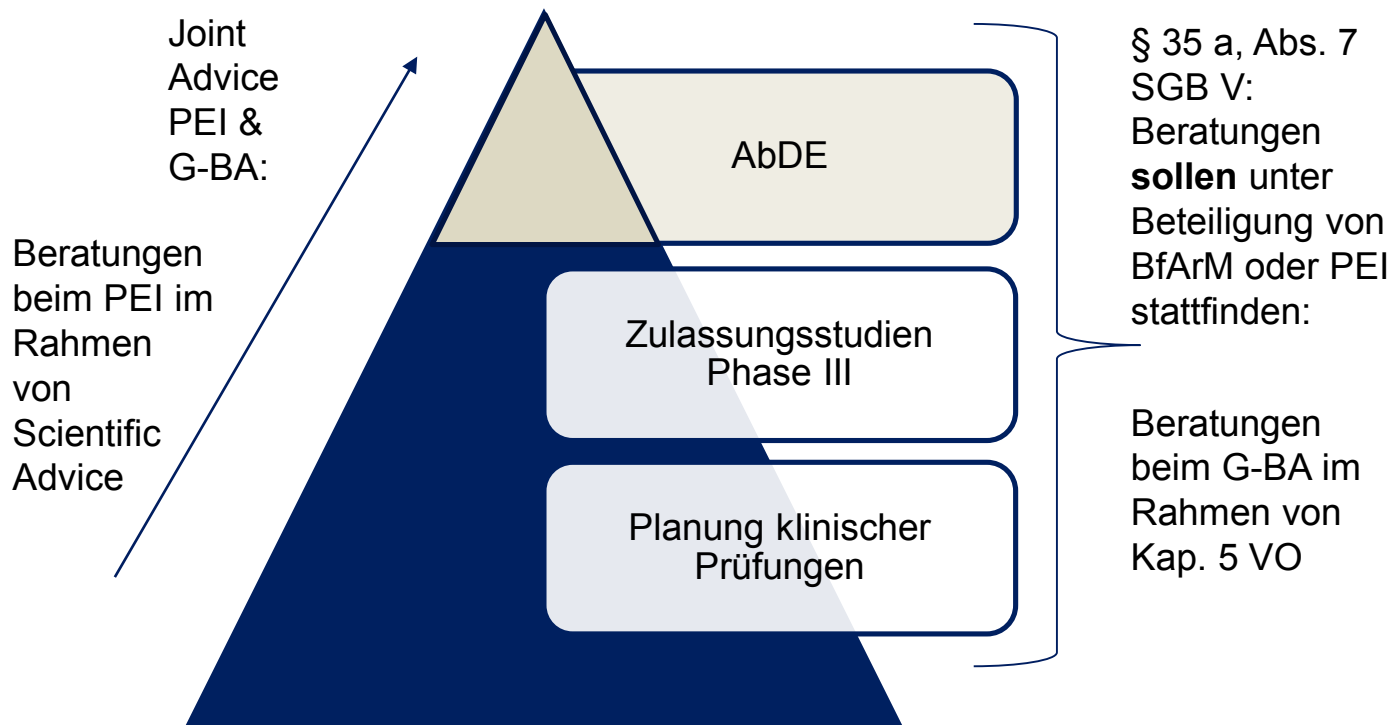
- CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien
- Onasemnogene Apeparovec (Zolgensma) bei spinaler Muskelatrophie

§ 35 a Abs. 3b SGB V

Beschluss einer AbDE:

- Onasemnogene Apeparovec (Zolgensma) bei spinaler Muskelatrophie

Gemeinsame Beratungen BOB und G-BA



Scientific Advice Konzept des PEI & gemeinsame Beratungen

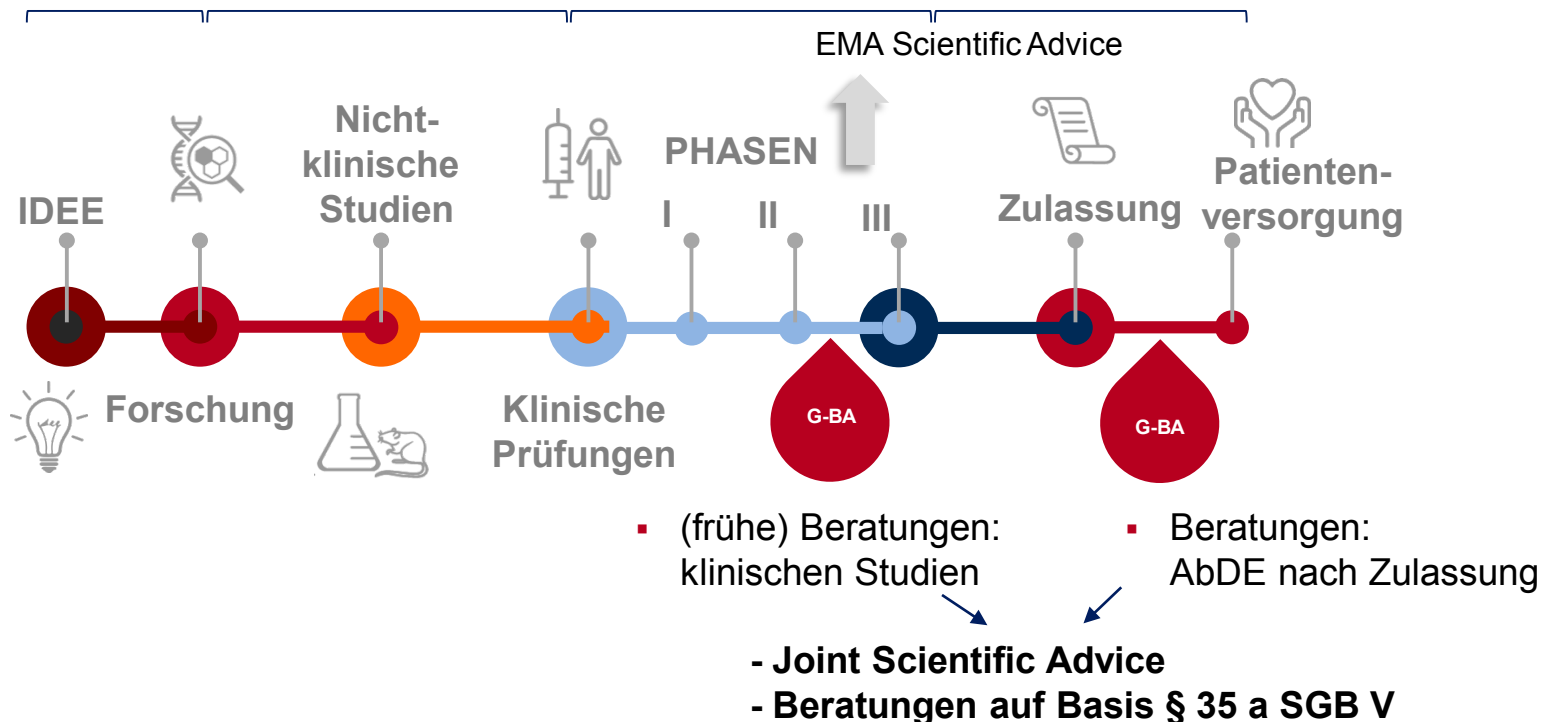


1. Entwicklung

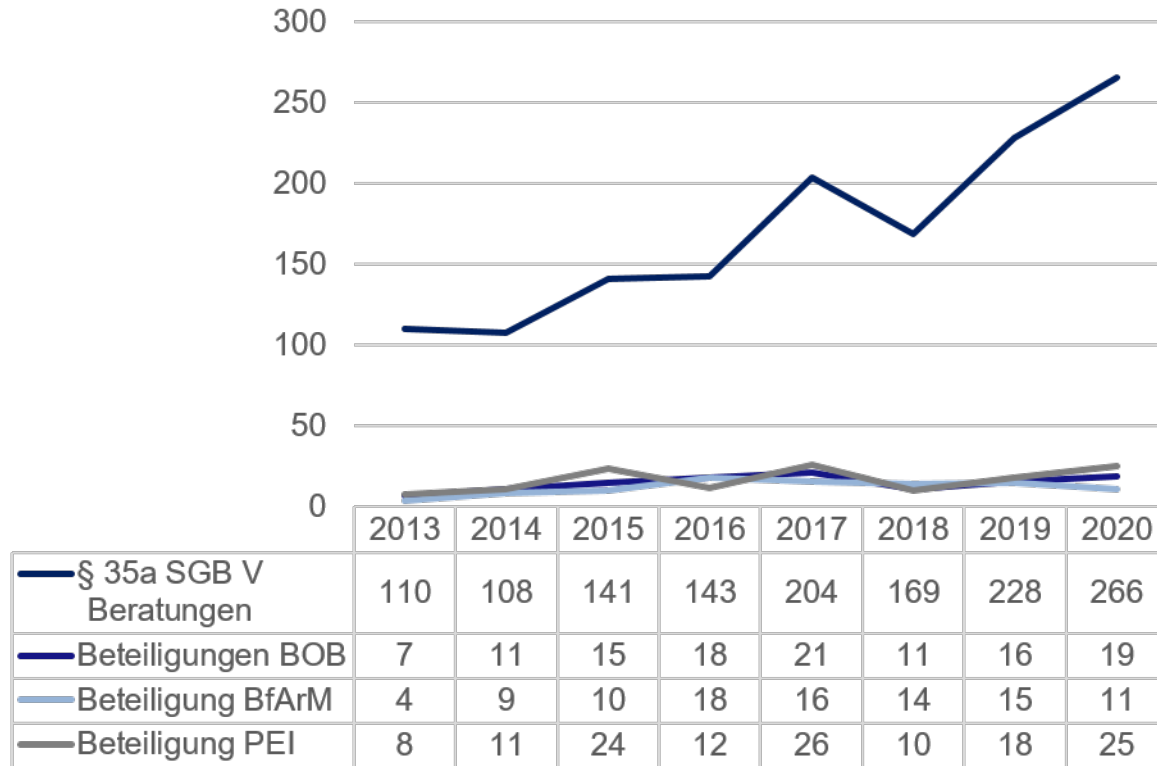
2. Nicht-Klinik

3. Klinik

4. Marktzugang

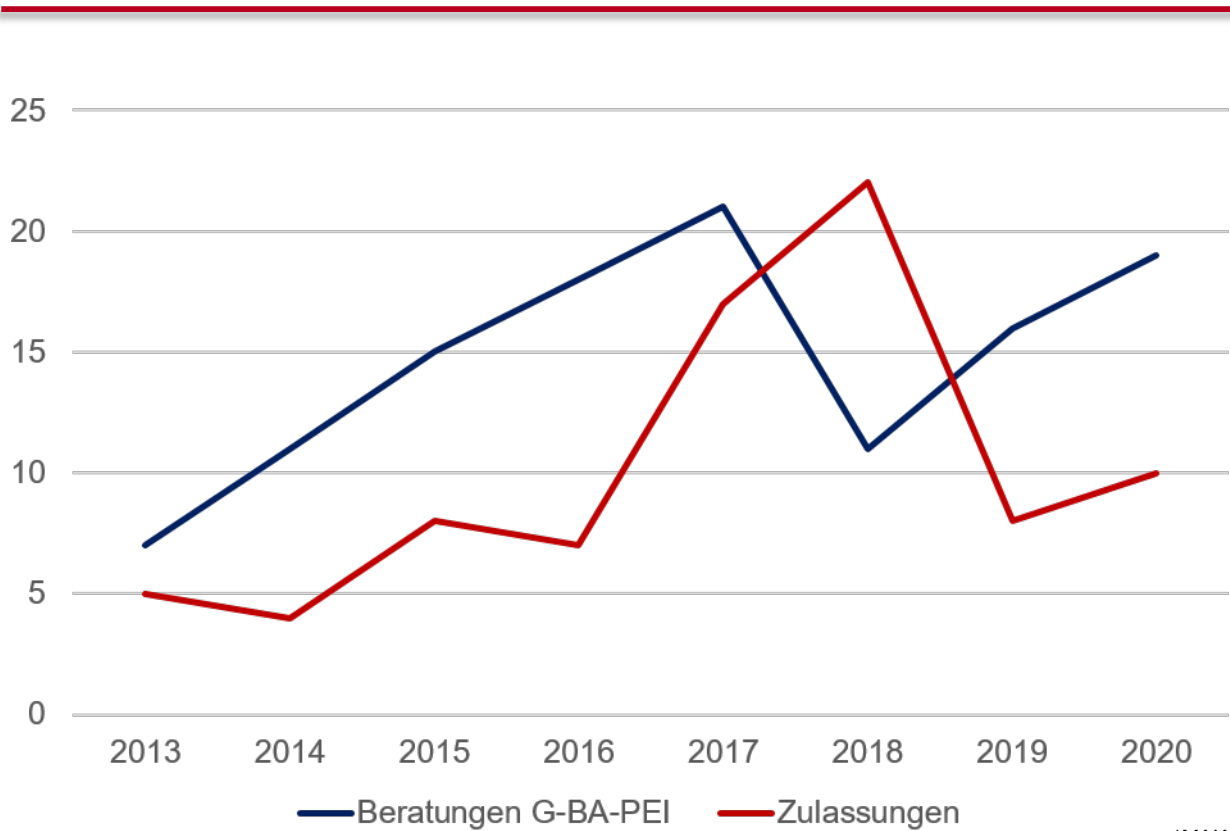


§ 35a Abs. 7 SGB V-Beratungen, Beteiligung der BOB & Joint Advice



Joint Advice BOB
ab 2017 ca. 1-2/Jahr

Betrachtung im Vergleich: Beratungen und Zulassung am Beispiel von MAK*

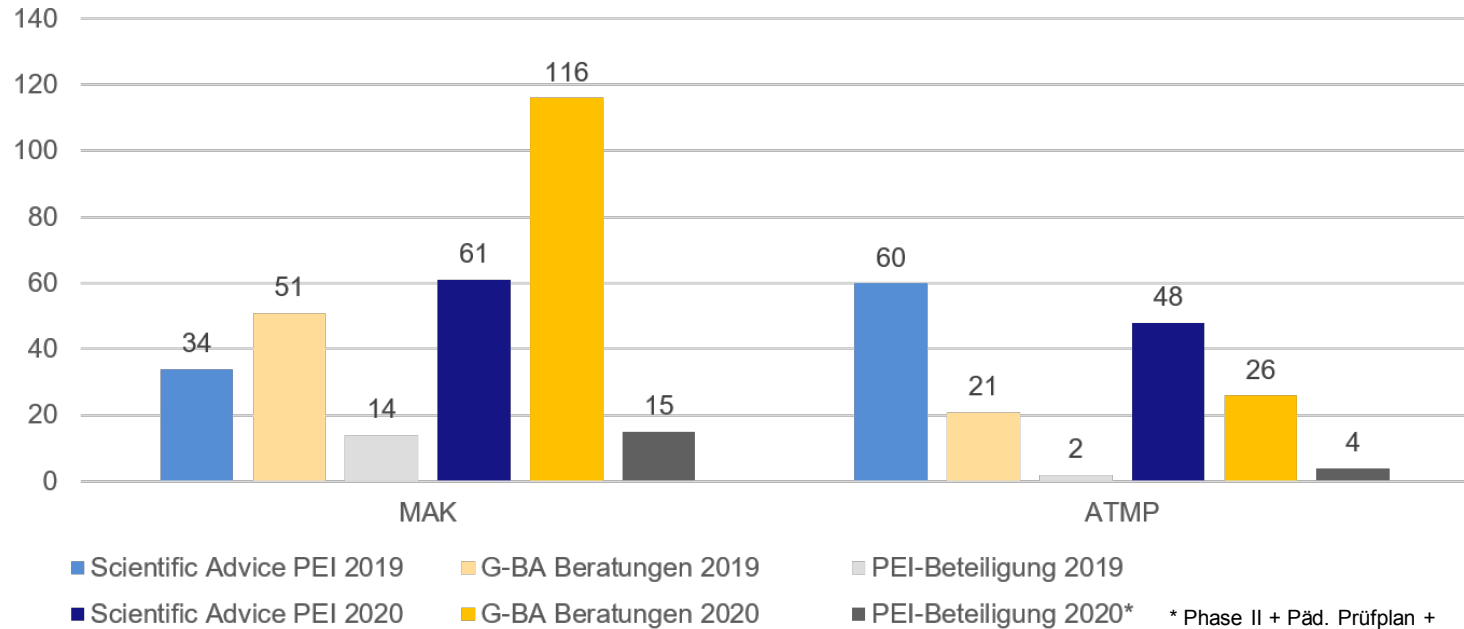


*MAK: Monoklonale Antikörper



Beteiligung des PEI in der frühen Nutzenbewertung

Beratungsformate im Vergleich



* Phase II + Päd. Prüfplan +
Anwendungsbegleitende
Datenerhebungen

Ausgangspunkt:

„Ziel des AMNOG ist, die rasant steigenden Arzneimittelausgaben der gesetzlichen Krankenkassen einzudämmen. Mit dem Gesetz wird der Weg für fairen Wettbewerb und eine stärkere Orientierung am Wohl der Patienten freigemacht. Das AMNOG schafft eine neue Balance zwischen Innovation und Bezahlbarkeit von Medikamenten.“ (Quelle: BMG)

Gegenwart:

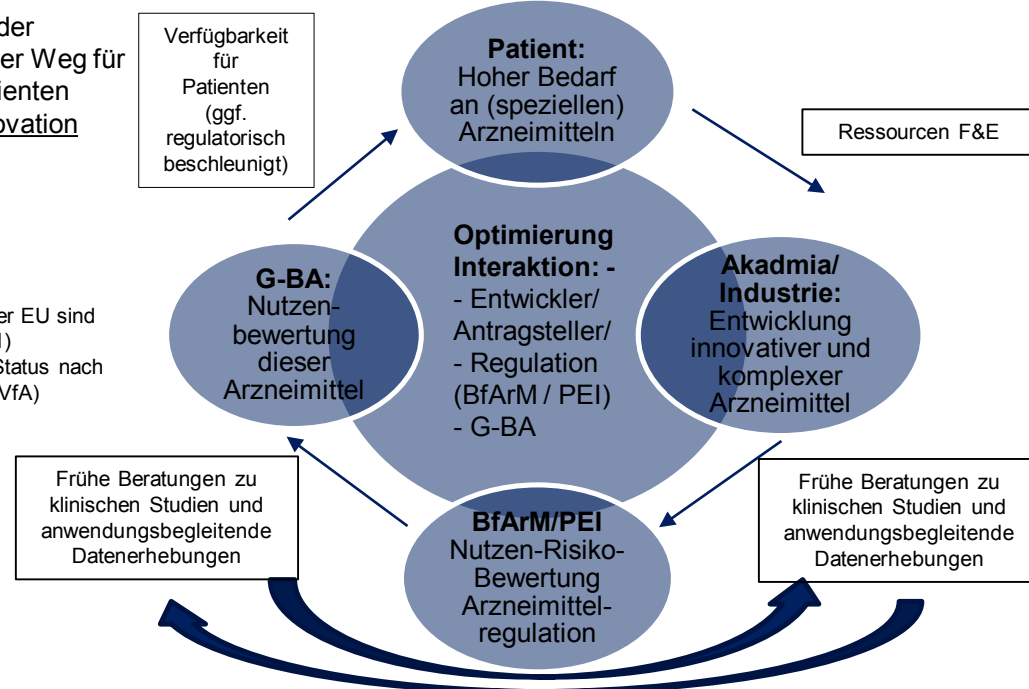
- Zulassung von 12 ATMP davon 9 GT Gentherapeutika
- Hoher Bedarf an Orphan Drugs:

In Deutschland leiden ca. 4 Millionen Menschen an einer seltenen Erkrankung, in der EU sind es circa 30 Millionen. Aktuell sind in der EU 121 Orphan Drugs (Stand Februar 2021) zugelassen. Hinzu kommen 63 weitere Medikamente, bei denen der Orphan Drug-Status nach der Zulassung zurückgegeben wurde oder nach 10 Jahren abgelaufen ist. (Quelle: VfA)

Zukunft:



Herausforderungen und Möglichkeiten:



- Arzneimittel zunehmend komplexer
- Orphans: high need, aber kleinere Populationen
- Tendenz: Studien früher als Phase III; Goldstandard???
- Vermehrte Verlagerung von Daten in Nachzulassungsstudien

Paul-Ehrlich-Institut (innovation@pei.de)

Im Mittelpunkt steht die Gesundheit!



... und Danke für Ihr
Interesse!



Zahlen, Daten, Fakten

Oder: Was wir über die frühe
Nutzenbewertung wissen und was nicht

19.03.2021 @ G-BA (virtuell)

Dr. Julian Witte, MPH

Universität Bielefeld

AG 5 – Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement



Zahlen, Daten, Fakten

Was wir wissen

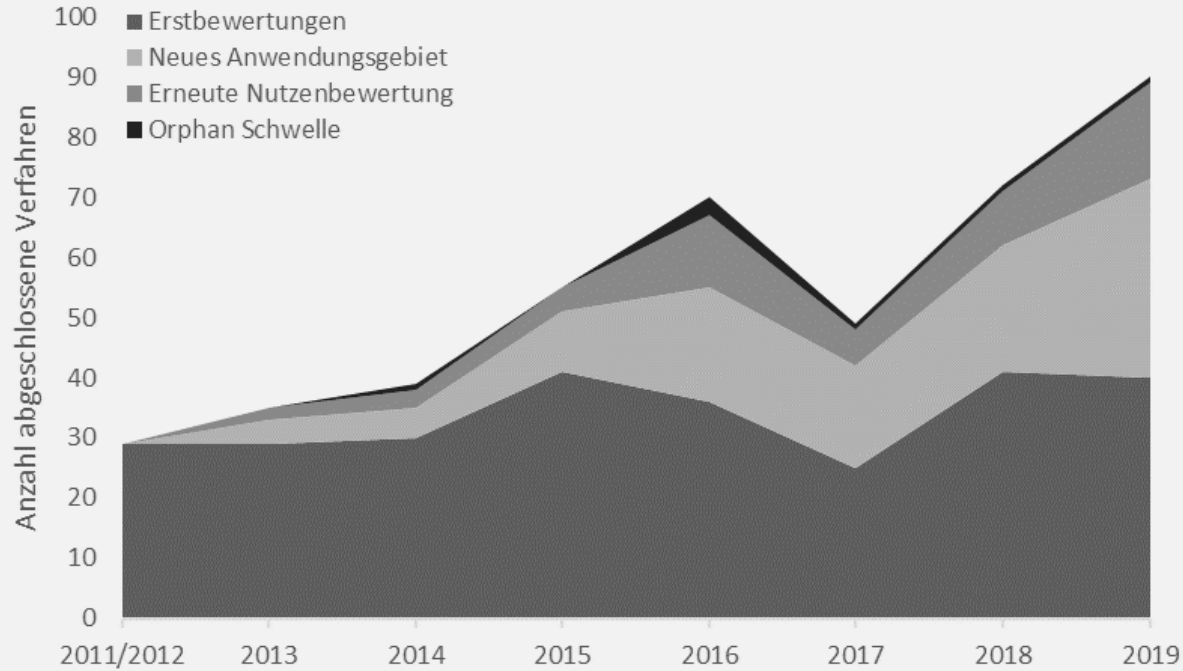
1. Die Art der Nutzenbewertungsverfahren verändert sich
2. Der „Erfolg“ in der frühen Nutzenbewertung hängt von vielen Faktoren ab
3. Das Ergebnis der frühen Nutzenbewertung ist mit Unsicherheit verbunden
4. Das Ausmaß des Zusatznutzens hat einen Einfluss auf die Höhe des Erstattungsbetrages



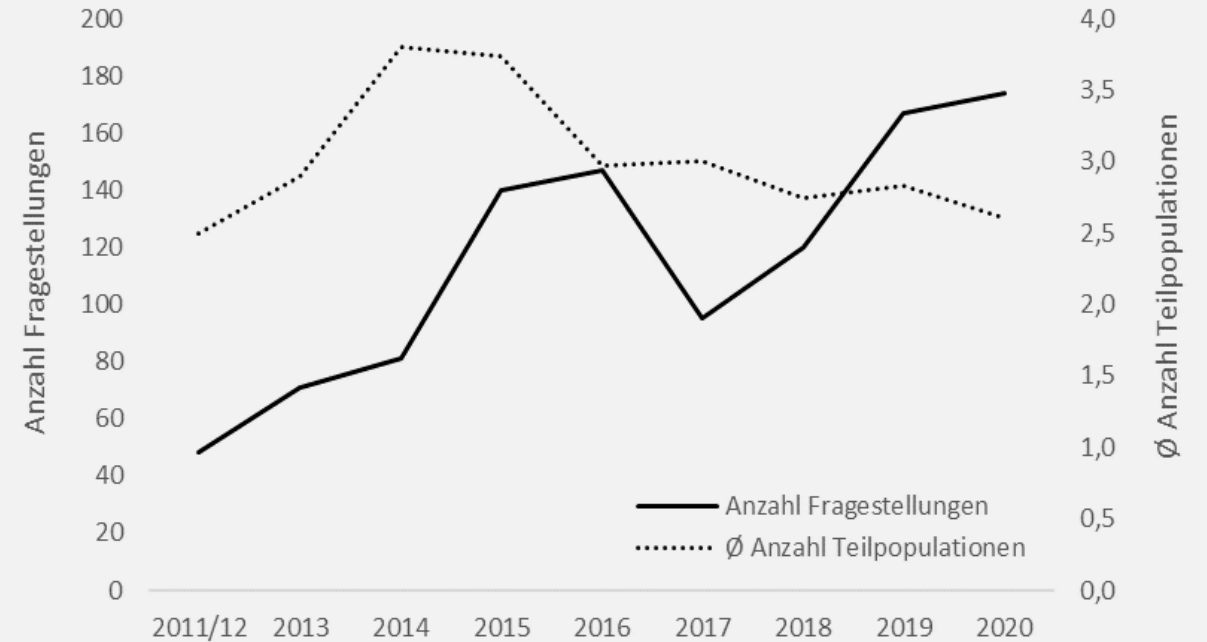
Was wir wissen

Der G-BA und alle Verfahrensbeteiligten haben viel zu tun

Der Anteil an Erstbewertungen-Verfahren ist rückläufig



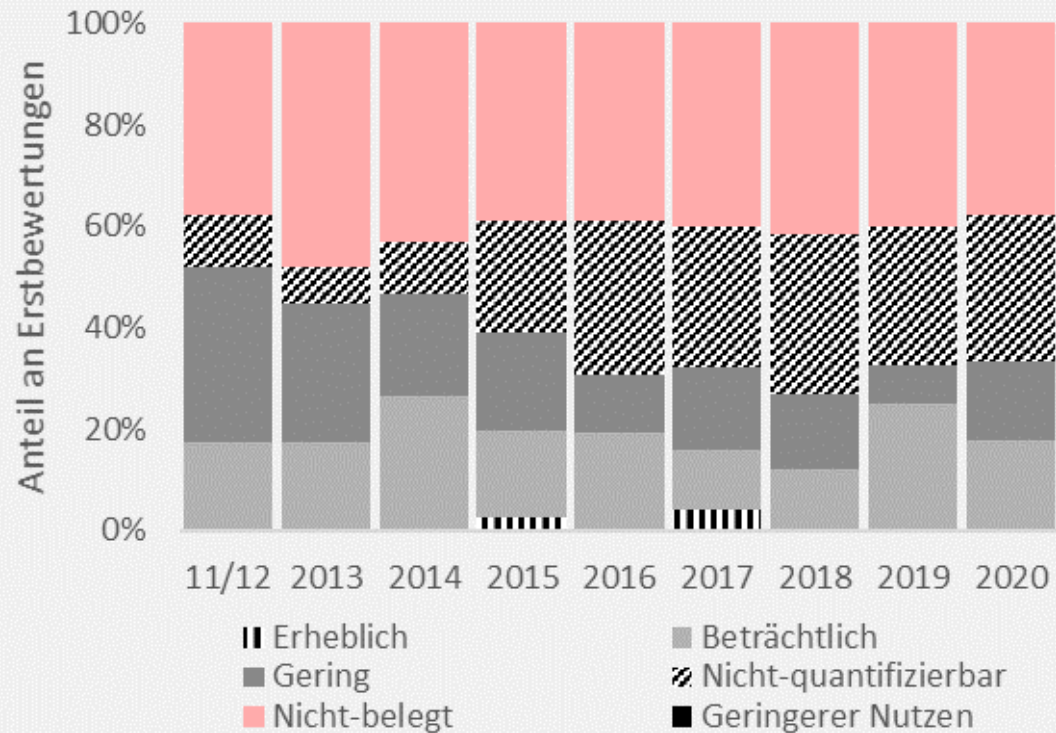
Der Anteil differenzierter Teilpopulationen ist rückläufig



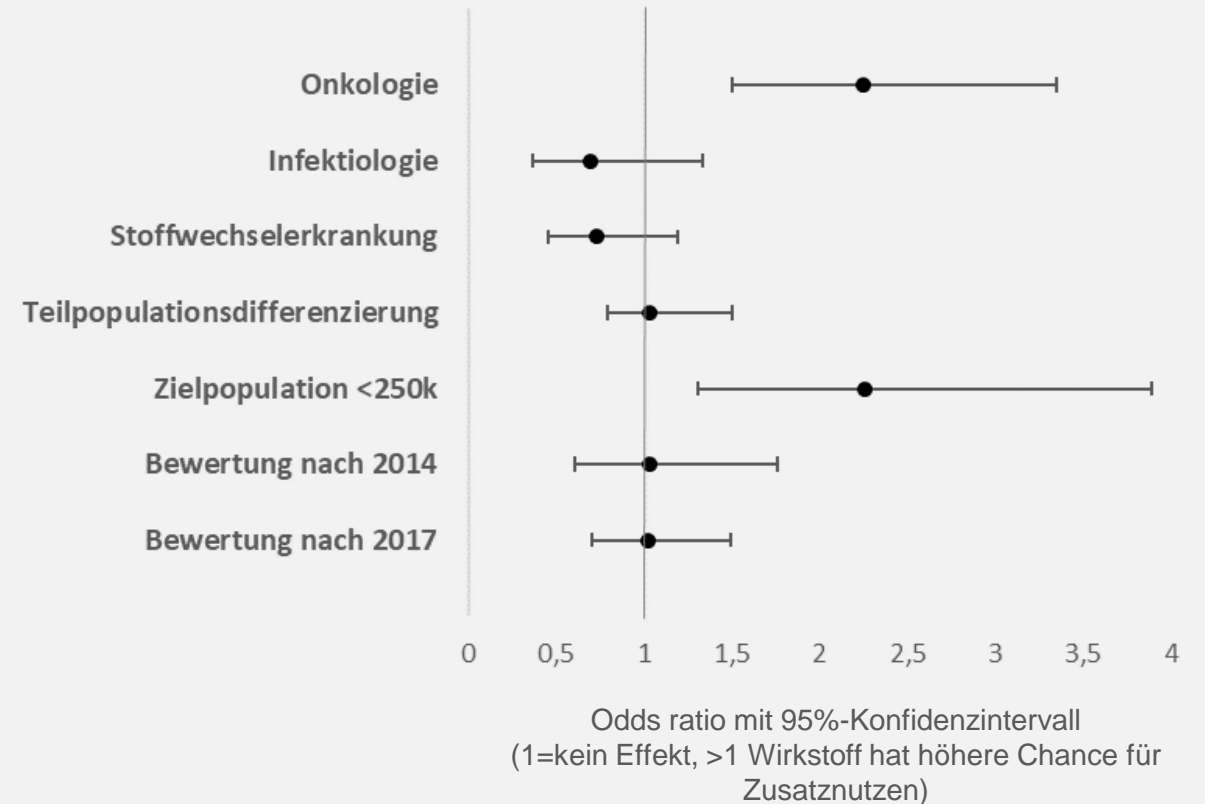
Was wir wissen

Der „Erfolg“ in der frühen Nutzenbewertung hängt von vielen Faktoren ab

Der Verfahrensanteil mit belegtem Zusatznutzen ist stabil



Vielfältige Einflussfaktoren auf die Zuschreibung eines Zusatznutzens



Was wir wissen

Das Ergebnis der frühen Nutzenbewertung ist mit Unsicherheit verbunden

**Gründe eines nicht
belegten
Zusatznutzens**

83 %

aller Teilpopulationen mit nicht belegtem Zusatznutzen sind auf nicht verfügbare oder aus Sicht des G-BA geeignete Evidenz zurückzuführen.

**Aussagesicherheit
des Zusatznutzens**

65 %

aller Fragestellungen haben nur einen Hinweis oder Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

**Beschluss-
befristungen**

19 %

aller Nutzenbewertungsbeschlüsse werden vom G-BA zeitlich befristet.

**Sicherheit der
Zielpopulations-
schätzung**

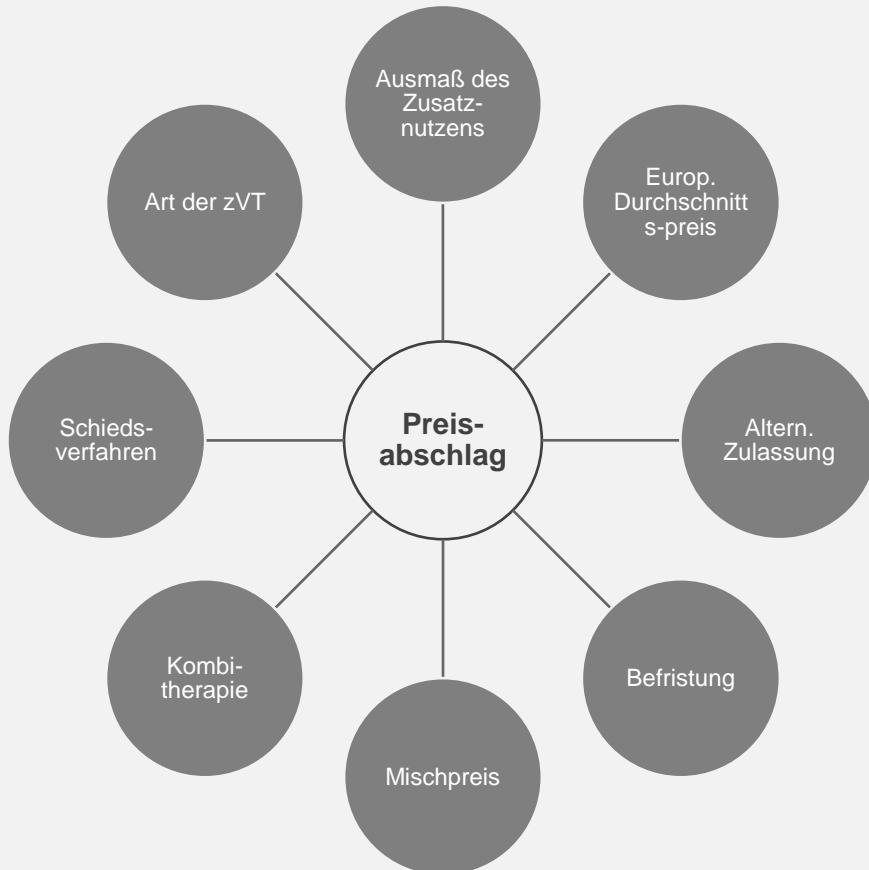
62 %

aller im G-BA-Beschluss angegebenen Zielpopulationsgrößen sind mit Unsicherheit verbunden.

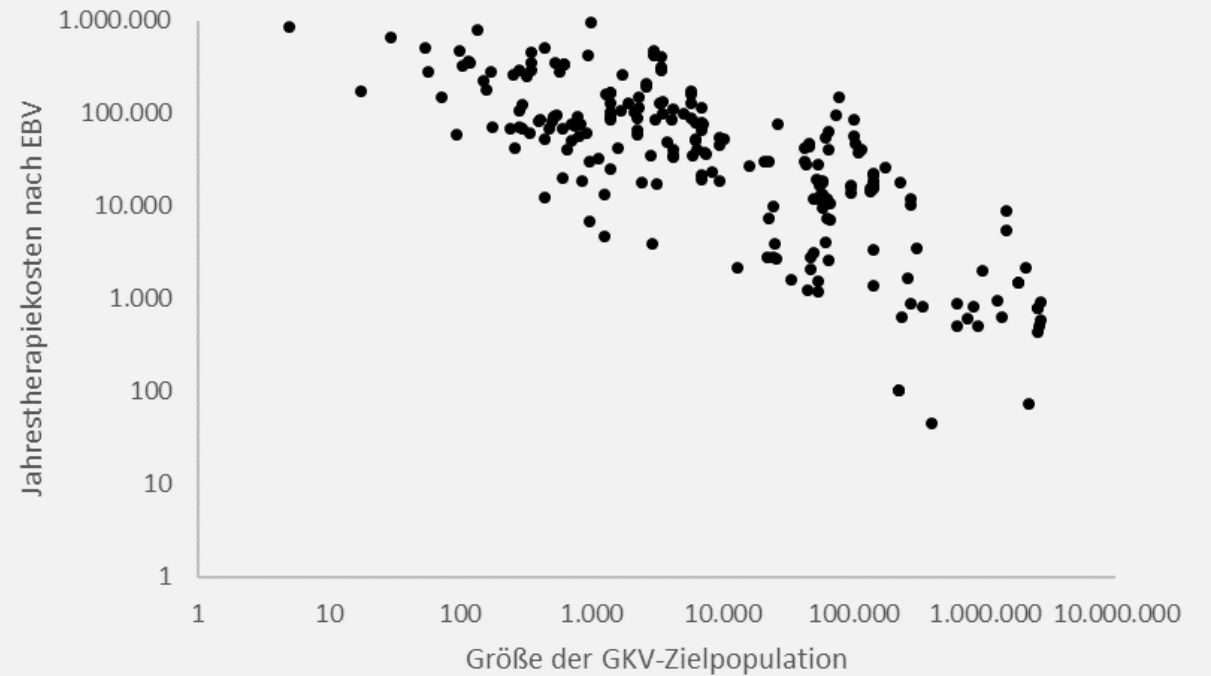
Was wir wissen

Das Ausmaß des Zusatznutzens hat einen Einfluss auf den Erstattungsbetrag

Vielfältige Einflussfaktoren auf das Ergebnis der Erstattungsbetragsverhandlungen



Zusammenhang der Größe der GKV-Zielpopulation und den verhandelten Jahrestherapiekosten



- Generieren Erstattungsbeträge substantielle Einsparungen?
- Folgt die Versorgung der Nutzenbewertung?



Was wir nicht wissen

Generieren Erstattungsbeiträge relevante Einsparungen?

aerzteblatt.de

/ Ärzteblatt / cme / Arztstellen / Studieren / English Edition

Home Archiv News Themen DÄ plus Politik Medizin

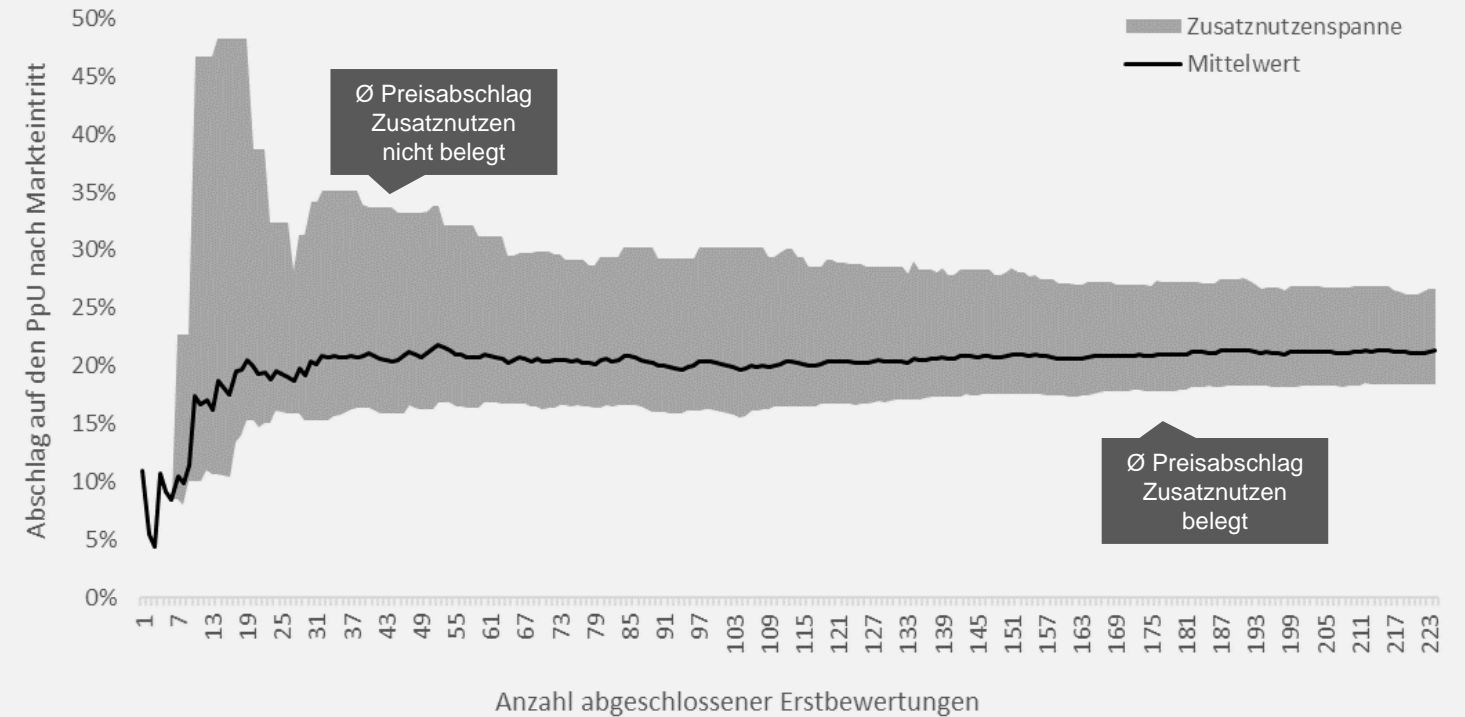
News > Politik > „Die erzielbaren Einsparungen sind durch einen wesentlichen Konstruktionsfehler begrenzt“

Politik

„Die erzielbaren Einsparungen sind durch einen wesentlichen Konstruktionsfehler begrenzt“

Donnerstag, 28. Januar 2021

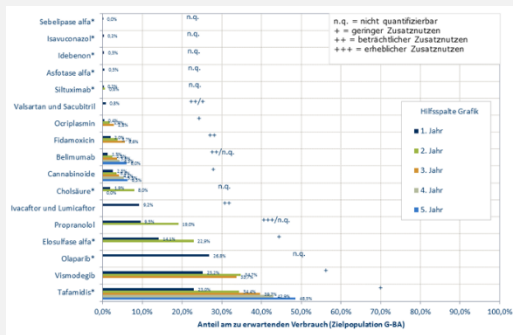
Entwicklung der Preisabschläge nach § 130b SGB V



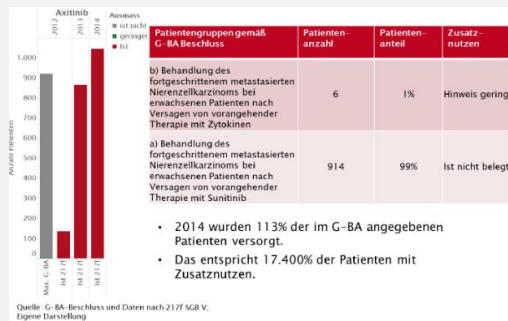
Was wir nicht wissen

Folgt die Versorgung der Nutzenbewertung?

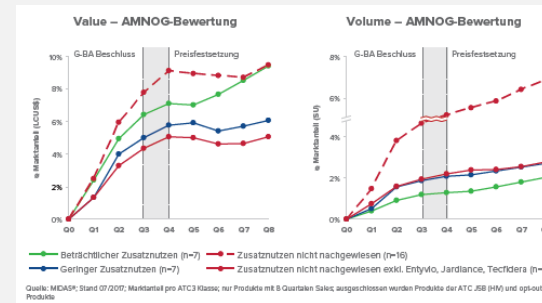
Anteil am maximal zu erwartenden Verbrauch



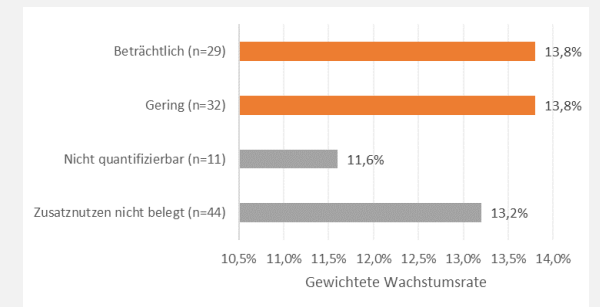
Versorgungsquoten AMNOG



Marktdurchdringung nach AMNOG-Einführung



Durchschnittliche Wachstumsrate nach G-BA-Beschluss



Unterversorgung von Wirkstoffen mit belegtem Zusatznutzen und Solitärstatus

Übersversorgung in Teilpopulationen ohne belegten Zusatznutzen

Positiver Effekt eines Zusatznutzens auf den Marktanteil

Uptake weitestgehend unabhängig vom Ausmaß des Zusatznutzens

In God we
trust, all
others bring
data.

-William E. Deming



**VIELEN DANK FÜR IHRE
AUFMERKSAMKEIT**

Dr. Julian Witte, MPH

M: julian.witte@vandage.de

T: +49 151 5064 0017

vandage.de

Vandage GmbH
Health Economics & Analytics
Detmolder Straße 30
D-33604 Bielefeld

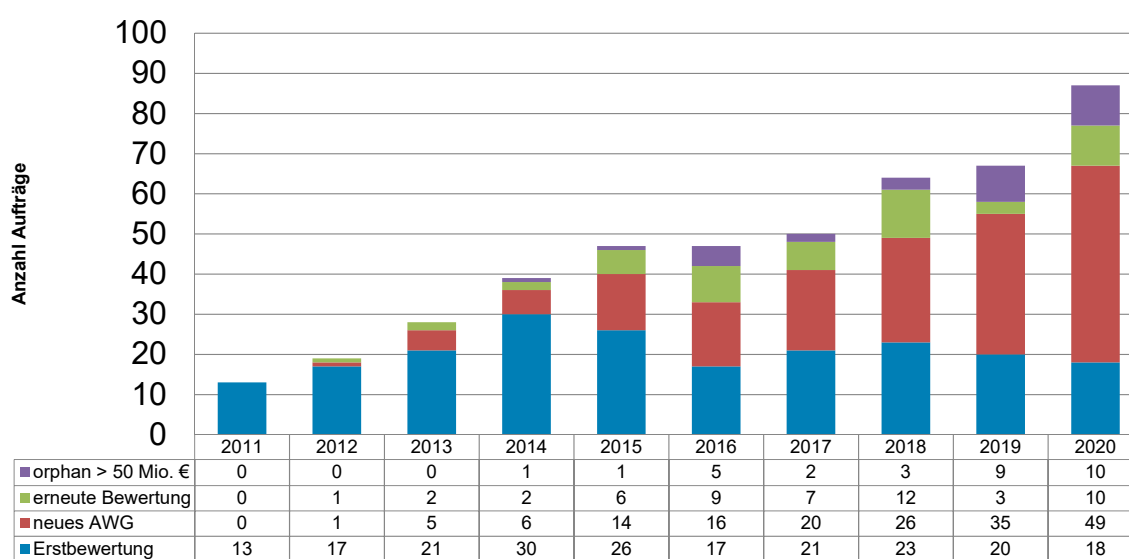
10 Jahre AMNOG Wo stehen wir? Und wo wollen wir hin?

10 Jahre AMNOG – Jubiläumsveranstaltung des G-BA

19.3.2021 (virtuell)

T. Kaiser

Aufträge an das IQWiG zur frühen Nutzenbewertung



4 Themen



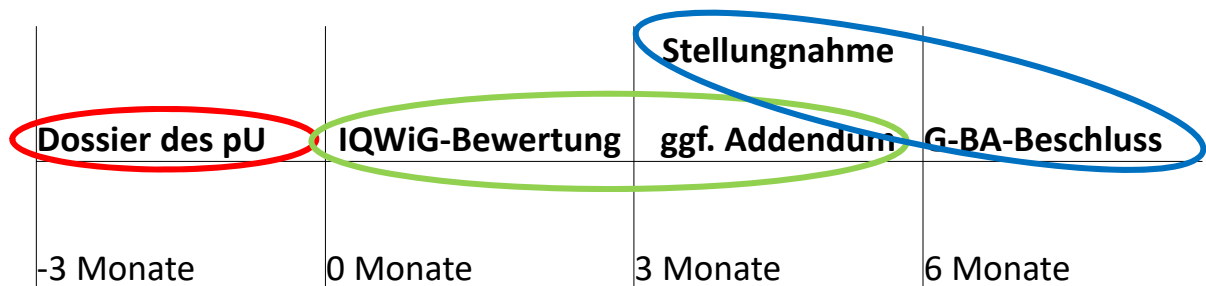
- Transparenz des Verfahrens
- Patientenberichtete Endpunkte
- Arzneimittel für seltene Erkrankungen (Orphan Drugs)
- Studien für die Nutzenbewertung

19.3.2021

T. Kaiser

3

Daten und Transparenz im AMNOG-Verfahren

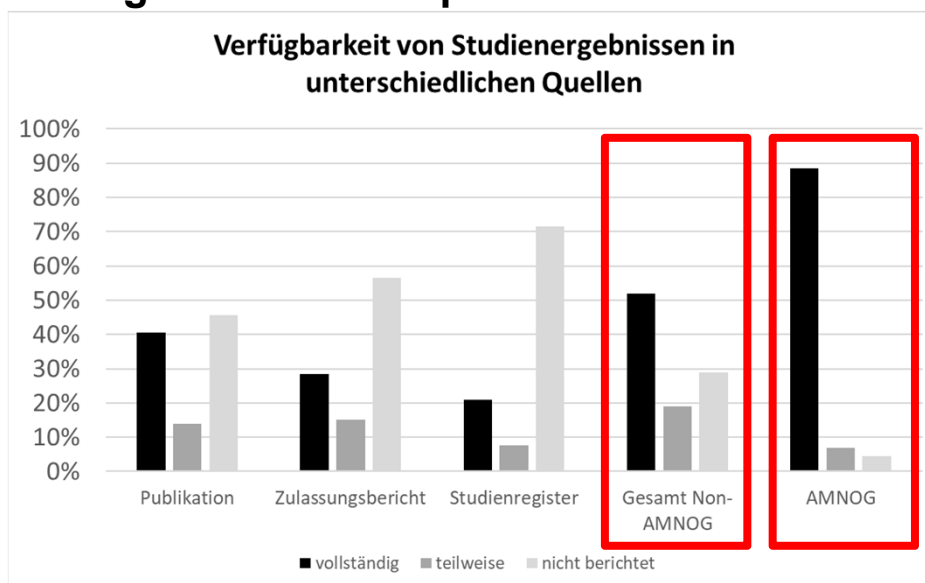


19.3.2021

T. Kaiser

4

Vollständigkeit und Transparenz durch AMNOG



Köhler M. et al. BMJ 2015; 350; h796

19.3.2021

T. Kaiser

5

Intransparenz in Europa? (Fallbeispiel NICE)

NICE-Bewertung (UK):

„Survival probability at 1 year was ██████████ in the palbociclib plus letrozole arm, and ██████████ in the letrozole arm ██████████ and at 2 years was ██████████ in the palbociclib plus letrozole arm, and ██████████ in the letrozole arm ██████████. At 32 years, survival probability was ██████████ ██████████ in the palbociclib plus letrozole arm and ██████████ in the letrozole arm ██████████.

No OS data were available from PALOMA-2... PALOMA-2 data remain unavailable, for the reasons noted above.“

IQWiG-Bewertung (Deutschland):

Mortalität					
Gesamtüberleben					
PALOMA-1	84	37,5 [28,4; n. e.]	81	33,3 [26,4; n. e.]	0,81 [0,49; 1,35]; 0,421 ^a
		30 (35,7)		31 (38,3)	
PALOMA-2	444	k. A.	222	k. A.	RR: 1,25 [0,89; 1,76]; 0,198 ^c
		95 (21,4) ^b		38 (17,1) ^b	

<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10068/documents/committee-papers>; Dossierbewertung A16-74 zu Palbociclib (www.iqwig.de)

19.3.2021

T. Kaiser

6

Intransparenz in Europa? (Fallbeispiel EUnetHTA)



“Fact Check” Sotagliflozin (PTJA04)

Anforderung des pharmazeutischen Unternehmers, Studiendaten (indirekter Vergleich) aus dem Berichtsentwurf zu löschen.

Antwort EUnetHTA: “The **authors were not allowed to use the confidential information** from the submission dossier attachments and have removed this information from the document **upon request from the MAH.**”

<https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/06/PTJA04-Comments-MAH-fact-check-V1.pdf>

19.3.2021

T. Kaiser

7



Patientenberichtete Endpunkte

19.3.2021

T. Kaiser

8

Patientenberichtete Endpunkte



AMNOG-Report 2019:

„Während **in den ersten Jahren** nach Einführung der frühen Nutzenbewertung **Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität** in vielen Dossiers der pharmazeutischen Unternehmer **fehlten...**, beinhalten **inzwischen knapp drei Viertel aller vorgelegten Dossiers** in wenigstens einer bewertungsrelevanten Teilpopulation entsprechende Daten.“

Greiner W, Witte J, Gensorowsky D. AMNOG-Report 2019. <https://www.dak.de/dak/download/amnog-report-2019-pdf-2099700.pdf>

19.3.2021

T. Kaiser

9

Patientenberichtete Endpunkte – was fehlt?



- In der Regel sind die vorliegenden Studien nicht primär auf patientenberichtete Endpunkte (z.B. Lebensqualität) ausgerichtet – mit allen Folgen für die Erhebungsqualität.

19.3.2021

T. Kaiser

10

Patientenberichtete Endpunkte – was fehlt?



Studienbeginn Progression der Erkrankung Tod / Langzeitüberleben

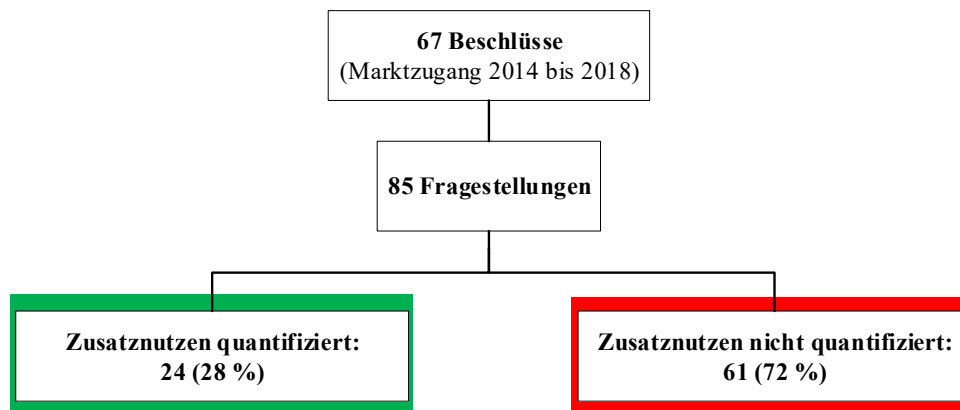
Lebensqualität und Symptome (PRO)

Sind Lebensqualität und Symptomatik für Patientinnen und Patienten nach Progression nicht mehr relevant?



Arzneimittel für seltene Erkrankungen (Orphan Drugs)

Bewertungsergebnisse Orphan Drugs



IQWiG Rapid Report A19-43, Version 1.1 vom 13.5.2020. URL: <https://www.iqwig.de/projekte/a19-43.html>

19.3.2021

T. Kaiser

13

Der erste Schritt: Anwendungsbegleitende Datenerhebung (für Spezialfälle)



- Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V
- Versorgungsnaher Daten für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
- Weiterentwicklung der Registerlandschaft

IQWiG Rapid Report A19-43, Version 1.1 vom 13.5.2020. URL: <https://www.iqwig.de/projekte/a19-43.html>

19.3.2021

T. Kaiser

14

Der nächste Schritt: Registerbasierte RCT, pragmatische RCT



**Stehende Infrastruktur:
SWEDEHEART Register**

Kosten pro Proband/in: 50 US\$

Fröbert O et al. N Engl J Med 2013; 369: 1587-1597

19.3.2021

T. Kaiser

15

Der nächste Schritt: Registerbasierte RCT, pragmatische RCT



Manual für Methoden und Nutzung versorgungsnaher Daten zur Wissensgenerierung

Autoren

Monika Klinkhammer-Schalke, Thomas Kaiser, Christian Apfelbacher, Stefan Benz, Karsten E. Dreinhöfer, Max Geraedts, Michael Hauptmann, Falk Hoffmann, Wolfgang Hoffmann, Michael Koller, Tanja Kostuj, Christoph Kowalski, Katrin Mugele, Olaf Ortmann, Jochen Schmitt, Holger Schünemann, Christof Veit, Simone Wesselmann, Thomas Bierbaum

Gesundheitswesen 2020; 82: 1–7

19.3.2021

T. Kaiser

16

Studien für die Nutzenbewertung

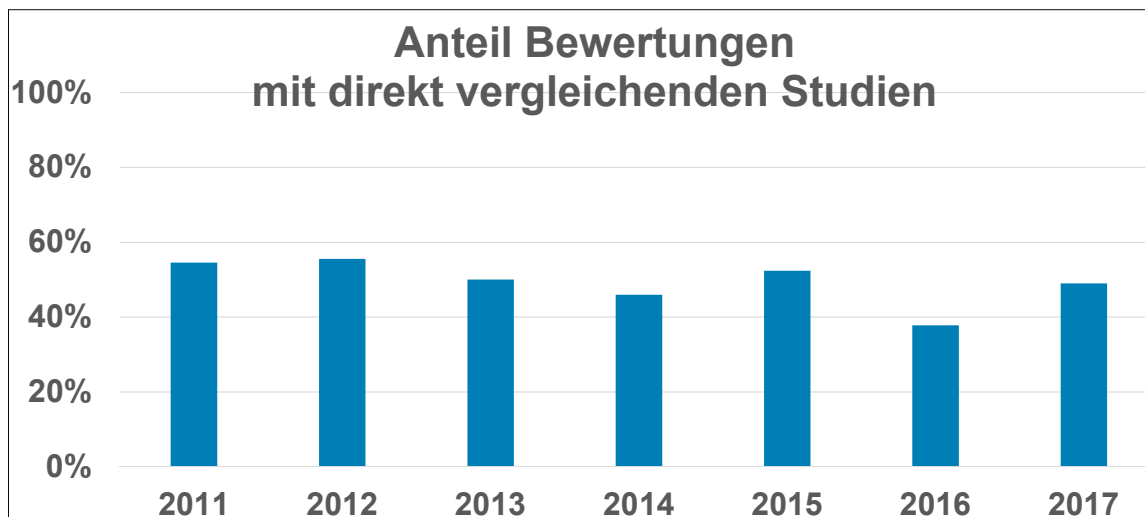
Zitate aus der Anfangszeit

Stellungnahme des VfA zu Fingolimod (Zulassung 2011)

- „Vielmehr ist darauf hinzuweisen, dass die ... **Zulassungsstudien ... von den Zulassungsbehörden anerkannt ...** wurden und **letztlich nicht zum damaligen Zeitpunkt** potenzielle **Anforderungen ...** im Rahmen der frühen Nutzenbewertung in Deutschland **nach 2011 antizipieren konnten.**“

Wortprotokoll zu Retigabin (Zulassung 2011)

- pU: Der **Placeboarm ist**, unabhängig davon, wie man die Studie designt, von der EMA **in den Studien zur Erstzulassung** von Zusatztherapien bei Epilepsie **vorgeschrieben.**
- IQWiG: Aber **die Zulassungsbehörde verbietet nicht, einen aktiv kontrollierten Arm** zu machen, oder?
- pU: Nein.



Wieseler B, McGauran N, Kaiser T. Where did we go wrong and what can we do better? BMJ 2019; 366 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l4340>

19.3.2021

T. Kaiser

19

Zitate heute

Wortprotokoll zu Solriamfetol (Zulassung 2020)

- IQWiG: Meine Frage wäre, warum Sie keine direkt vergleichende Studie gemacht haben, weil Modafinil und Natriumoxybat schon langjährig zugelassen sind.
- pU: Dieses Studiendesign wurde durch die FDA für die Zulassung akzeptiert.

Wortprotokoll zu Ravulizumab (Zulassung 2020)

- AkdÄ: Warum ist hier keine direkt vergleichende Studie gemacht worden? Das wäre in diesem Fall tatsächlich möglich gewesen.
- pU: Das Studiendesign wurde mit den entsprechenden Zulassungsbehörden abgestimmt und als adäquat akzeptiert.

19.3.2021

T. Kaiser

20

AMNOG- die nächsten 10 Jahre



- Transparenz auch auf europäischer Ebene sicherstellen
- Symptome und Lebensqualität als gleichberechtigte Endpunkte anerkennen
- Evidenz (nicht nur) für Orphan Drugs verbessern
- Studien für die Nutzenbewertung (und für Therapieentscheidungen) – nicht nur für die Zulassung



10 Jahre AMNOG

Zehn Jahre Lernen und Weiterdenken
in der frühen Nutzenbewertung

Jubiläumsveranstaltung des G-BA

Freitag, 19. März 2021

10.45–12.30 Uhr **Dossiereinreichung und Bewertung
in der Nutzenbewertung**

Wolf-Dieter Ludwig
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft



Erklärung zu Interessenkonflikten

- *Aufwandsentschädigung*: A.I.D. (BÄK/ KBV);
wissenschaftlicher Beirat: ÄZQ, ZI KBV, Central KV

➤ **Finanzielle Interessenkonflikte**

- *Honorare*: keine
- *Drittmittel*: keine *ad personam*
- *sonstige Unterstützung*: nein
- *Aktien, Patente, Geschäftsanteile*: keine
- *Autorschaft* (z.B. „Ghostwriter“): nein

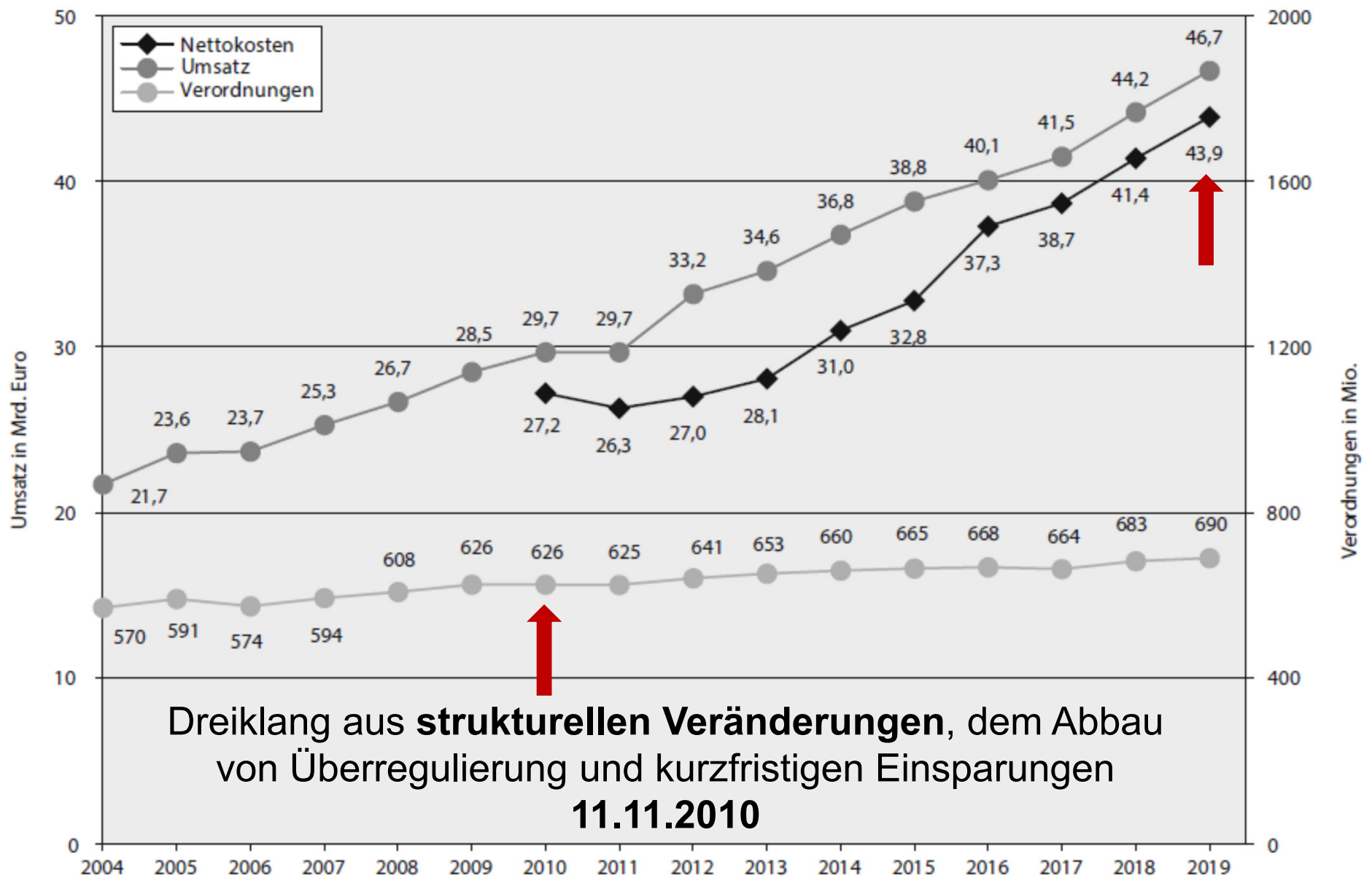
➤ **Intellektuelle Interessenkonflikte:**

- Vorstandsvorsitz AkdÄ
- Mitherausgeber „DER ARZNEIMITTELBRIEF“
- Mitglied der medizinisch-wissenschaftlichen Redaktion Dtsch. Ärztebl.
- Arzneiverordnungs-Report: ab 2017 Mitherausgeber
- Mitglied des Management Board (seit 2013) der EMA (CPME)
- Chair „Working Group on Pharmaceuticals“ (CPME)
- Mitglied in verschiedenen Editorial Boards von Fachzeitschriften



Agenda

- **Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes**
- Entwicklungen im Arzneimittelmarkt
- Frühe Nutzenbewertung aus Sicht der AkdÄ/Ergebnisse
- Frühe Nutzenbewertung: positive Veränderungen/Kritik
- Frühe Nutzenbewertung: Resümee aus Sicht der AkdÄ
- Frühe Nutzenbewertung: Ausblick



Dreiklang aus **strukturellen Veränderungen**, dem Abbau von Überregulierung und kurzfristigen Einsparungen
11.11.2010

**Verordnungen und Umsatz 2004-2019 im GKV-Arzneimittelmarkt
 Arzneiverordnungs-Report 2020**

■ **Tabelle 1.9** Bruttoumsatz für Arzneimittel mit Erstattungsbeträgen und Einsparung durch Erstattungsbeträge im Fertigarzneimittelmarkt gemäß § 130b SGB V. Angaben nach Arzneiverordnungs-Report 2012 bis 2019. Ab 2015 mit Einsparungen aus individuellen parenteralen Zubereitungen

Jahr	Bruttoumsatz	Einsparung durch Erstattungsbeträge	Quelle
	Mio. €	Mio. €	
2012	670	25	AVR 2013, Seite 179
2013	833	150	AVR 2014, Tab. 4.4
2014	1.979	443	AVR 2015, Seite 225
2015	4.339	925	AVR 2016, Seite 160
2016	5.094	1.350	AVR 2017, Abschn. 5.1.2
2017	6.713	1.750	AVR 2018, Kap. 6
2018	8.736	2.650	AVR 2019, Kap. 7
2019	12.680	3.610	Berechnung des WIdO
Summe		10.903	

Einsparung durch Erstattungsbeträge (2012-2019)

(2010: geschätzte Gesamtentlastung für die GKV von **2 Mrd. €/Jahr**)



Ulrich Schwabe
Wolf-Dieter Ludwig *Hrsg.*

Arzneiverordnungs- Report 2020

*19. Juli 1935
†28. Februar 2021



Agenda

- Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes
- **Entwicklungen im Arzneimittelmarkt**
- Frühe Nutzenbewertung aus Sicht der AkdÄ/Ergebnisse
- Frühe Nutzenbewertung: positive Veränderungen/Kritik
- Frühe Nutzenbewertung: Resümee aus Sicht der AkdÄ
- Frühe Nutzenbewertung: Ausblick



Outcome of initial evaluation

Medicines recommended Medicines that contain a new active substance are highlighted in bold

Haematology/ Haemostaseology



- Arsenic trioxide Accord
- Azacitidine Accord
- Azacitidine Celgene
- Bortezomib Fresenius Kabi
- Deferasirox Accord
- Deferasirox Mylan
- Doptelet**
- Esperoct
- Grasustek ●
- Ivozall
- Polivy ●●●**
- Tavlesse
- Ultomiris
- Xospata ●●**
- Xromi
- Zynteglo ●●●●

Infections



- Atazanavir Krka
- Dectova ●
- Dovato
- Posaconazole Accord
- Posaconazole AHCL
- Quofenix**
- Recarbrio
- Trogarzo

Cancer



- Libtayo ●**
- Lorviqua ●**
- Pazenir
- Talzenna**
- Vizimpro**
- Vitrakvi ●**

N=30:

„Orphans“ N=7

Onkologie/Hämatologie N=12

Neurology



- Ajovy**
- Epidyolex ●
- Inbrija
- Lacosamide UCB
- Mayzent**
- Striascan

Endocrinology



- Baqsimi
- Isturisa ●**
- Evenity**
- Qtrilmet
- Zynquista

Immunology/ Rheumatology/ Transplantation



- Amsparity ●
- Idacio ●
- Kromeya ●
- Pegfilgrastim Mundipharma ●
- Rinvoq**

Cardiovascular



- Ambrisentan Mylan
- Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan
- Giapreza**
- Ondexxya ●**

Psychiatry



- Dexmedetomidine Accord
- Sixmo
- Spravato
- Sunosi**

Uro-nephrology



- Febuxostat Krka
- LysaKare
- Senstend

Dermatology



- Nuceiva
- Skyrizi

Metabolism



- Palyntiq ●**
- Waylivra ●●**

Ophthalmology



- Beovu**
- Rhokiinsa**

Hepatology/ Gastroenterology

Pneumology/ Allergology

Vaccines

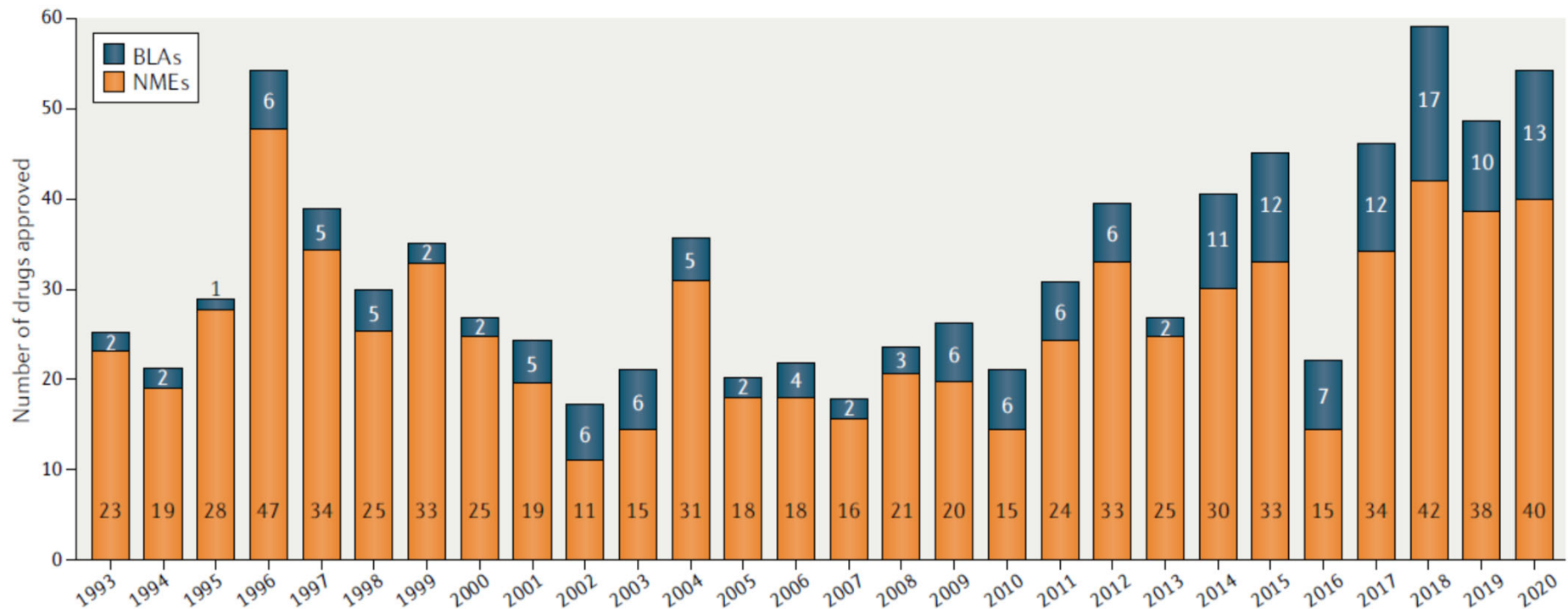


- PRIME
- ATMP
- Orphan medicine
- Accelerated assessment
- Conditional marketing authorisation
- Approval under exceptional circumstances
- Biosimilar



2020 FDA drug approvals

The FDA approved 53 novel drugs in 2020, the second highest count in over 20 years.

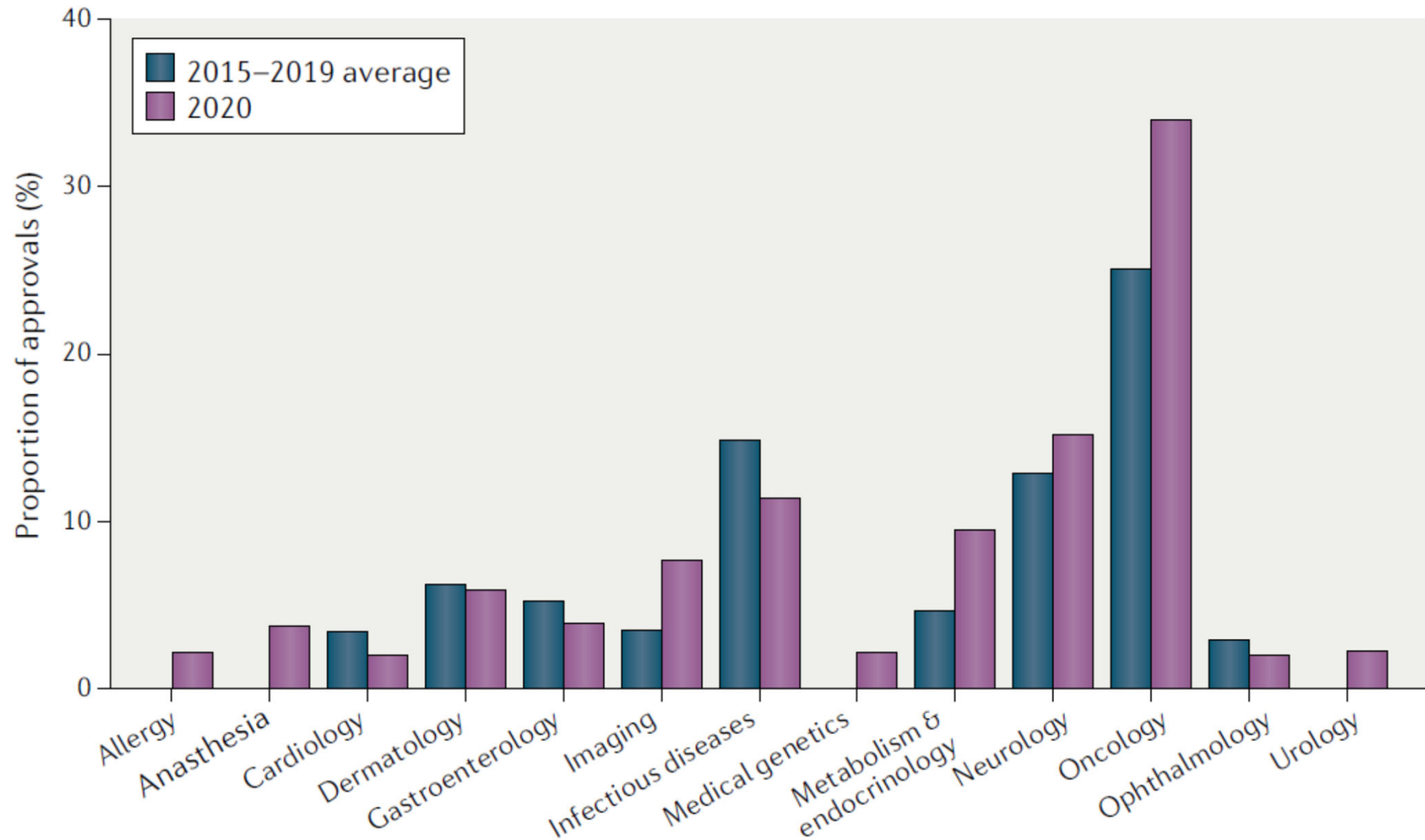


NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY

VOLUME 20 | FEBRUARY 2021 | 85

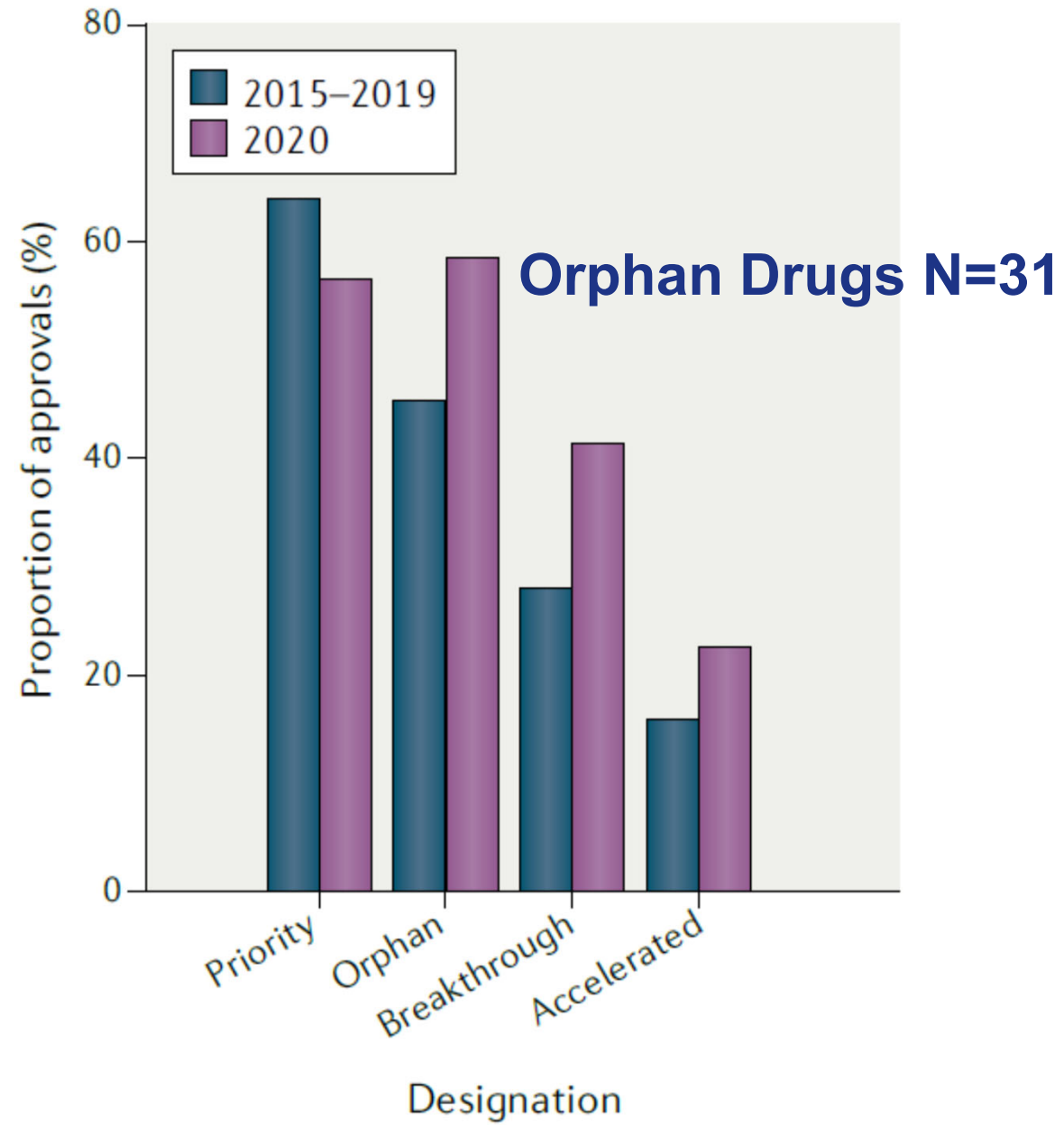


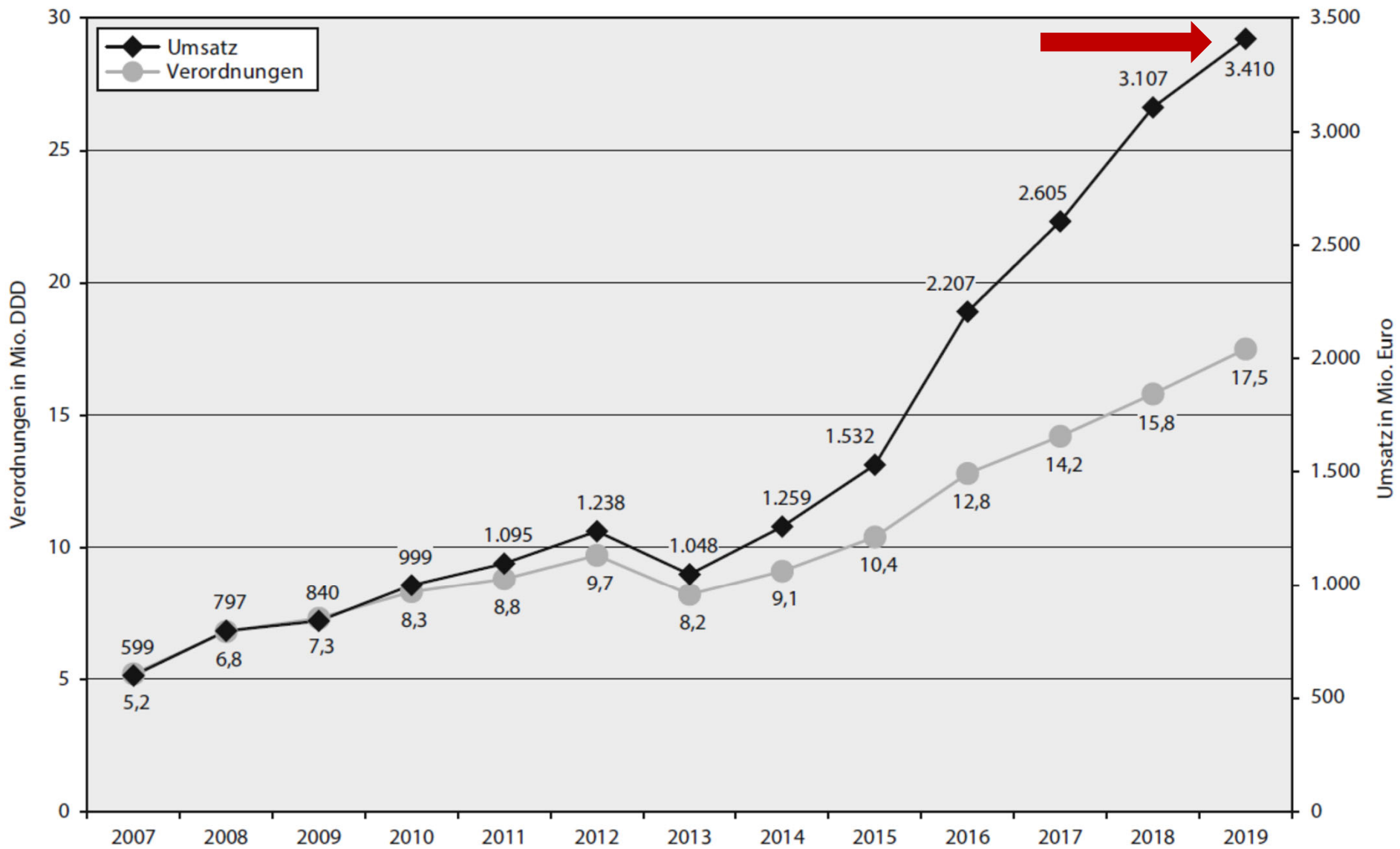
CDER approvals by selected therapeutic areas.





CDER approvals trends.





Verordnungen und Umsatz von Orphan-Arzneimitteln 2007-2019

From blockbuster to “nichebuster”: how a flawed legislation helped create a new profit model for the drug industry

Twenty years ago, the EU passed a law to motivate the drug industry to develop medicines for rare diseases. But a system intended to help patients with neglected maladies primarily turned into a corporate cash machine. **Daan Marselis** and **Lucien Hordijk** report

Table 5 | 14 orphan medicines have (had) market exclusivity surpassing 10 years (not counting possible extensions after filing a paediatric investigation plan)

Tradename	First authorisation in the EU	Last authorisation in the EU	Total duration of market exclusivity (years)	Annual revenue at time of latest authorisation (million euros)
Soliris	22 Jun 2007	28 Aug 2019	22.18	3.500
Revlimid	19 Jun 2007	12 Jul 2016	19.06	6.210
Carbaglu	28 Jan 2003	1 Jun 2011	18.34	7
Vyndaqel	18 Nov 2011	19 Feb 2020	18.25	421
Nexavar	21 Jul 2006	27 May 2014	17.85	736
Zavesca	21 Nov 2002	28 Jan 2009	16.19	35
Ofev	19 Jan 2015	20 Apr 2020	15.25	1.500
Adcetris	30 Oct 2012	19 Dec 2017	15.14	289
Tracleer	17 May 2002	11 Jun 2007	15.07	697
Glivec	12 Nov 2001	1 Dec 2006	15.05	1.500
Signifor	27 Apr 2012	21 Nov 2014	12.57	-
Yondelis	20 Sep 2007	30 Oct 2009	12.11	-
Gazyvaro	24 Jul 2014	15 Jun 2016	11.89	179
Torisel	21 Nov 2007	25 Aug 2009	11.76	-
Imbruvica	23 Oct 2014	7 Jul 2015	10.71	1.200



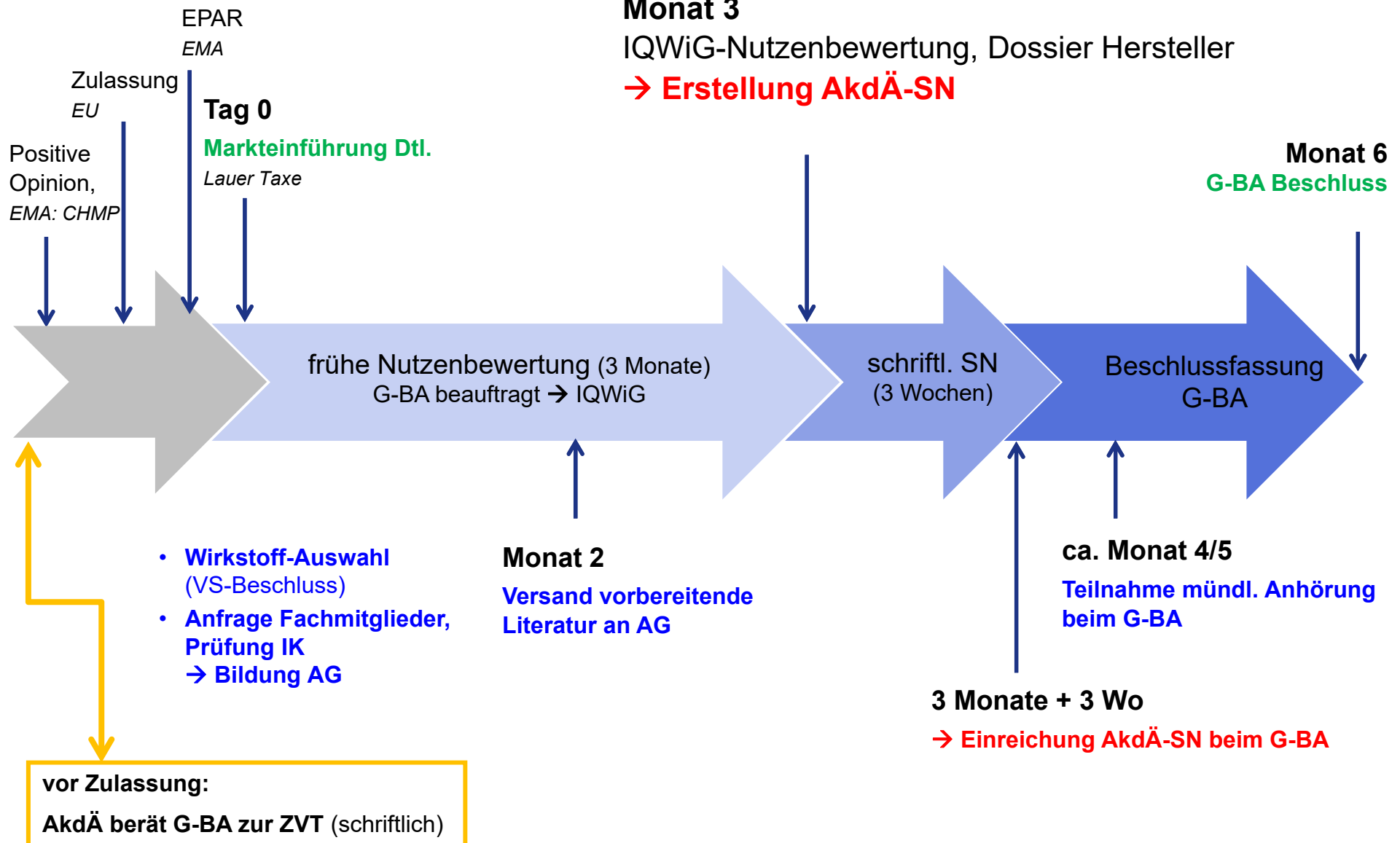
Agenda

- Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes
- Entwicklungen im Arzneimittelmarkt
- **Frühe Nutzenbewertung aus Sicht der AkdÄ/Ergebnisse**
- Frühe Nutzenbewertung: positive Veränderungen/Kritik
- Frühe Nutzenbewertung: Resümee aus Sicht der AkdÄ
- Frühe Nutzenbewertung: Ausblick



10 Jahre AMNOG

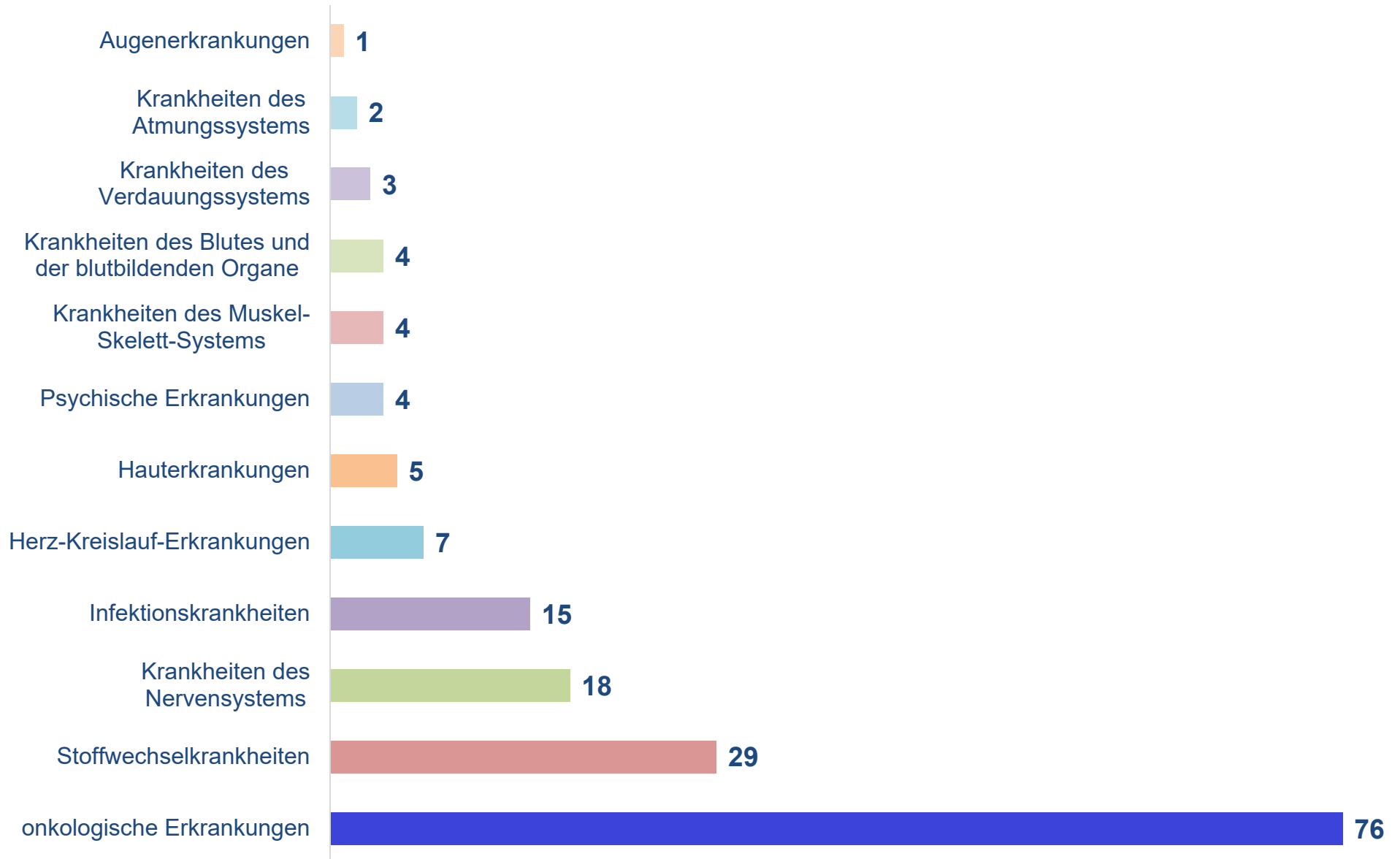
Frühe Nutzenbewertung – Ablauf aus der Perspektive der AkdÄ





10 Jahre AMNOG

AkdÄ-Stellungnahmen 2011–2020 **n = 168 | 29 %**



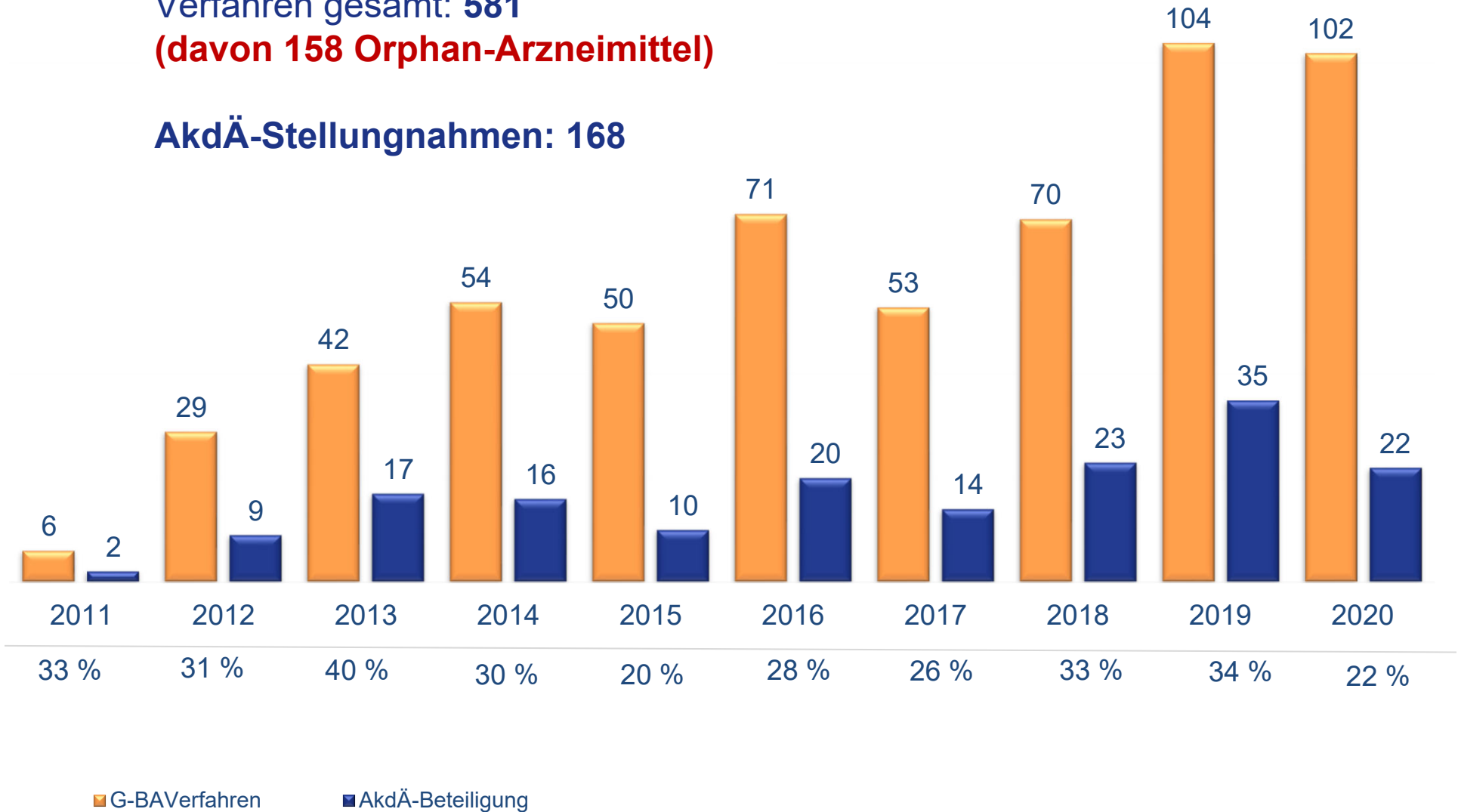


10 Jahre AMNOG

G-BA Verfahren gesamt/AkdÄ-Stellungnahmen pro Jahr 2011–2020

Verfahren gesamt: **581**
(davon **158 Orphan-Arzneimittel**)

AkdÄ-Stellungnahmen: 168





10 Jahre AMNOG

Anzahl Verfahren je Therapiegebiet (lt. G-BA)

G-BA Verfahren gesamt/AkdÄ-Stellungnahmen 2011–2020



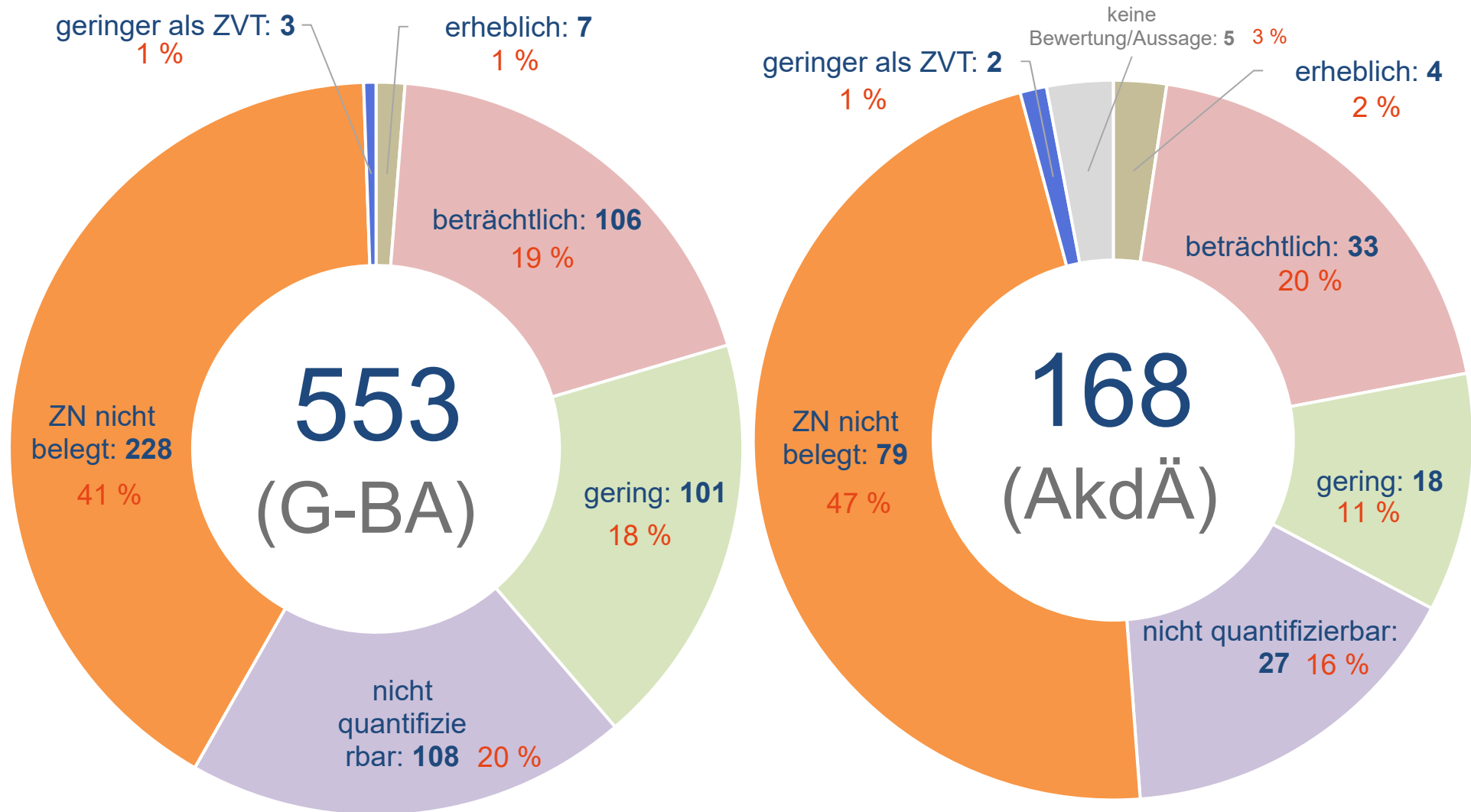
Verfahren gesamt: 581
 (davon 158 Orphan-Arzneimittel)
AkdÄ-Stellungnahmen: 168



10 Jahre AMNOG

Ausmaß des Zusatznutzens: Vergleich G-BA ↔ AkdÄ

Höchste Zusatznutzenkategorie je Verfahren

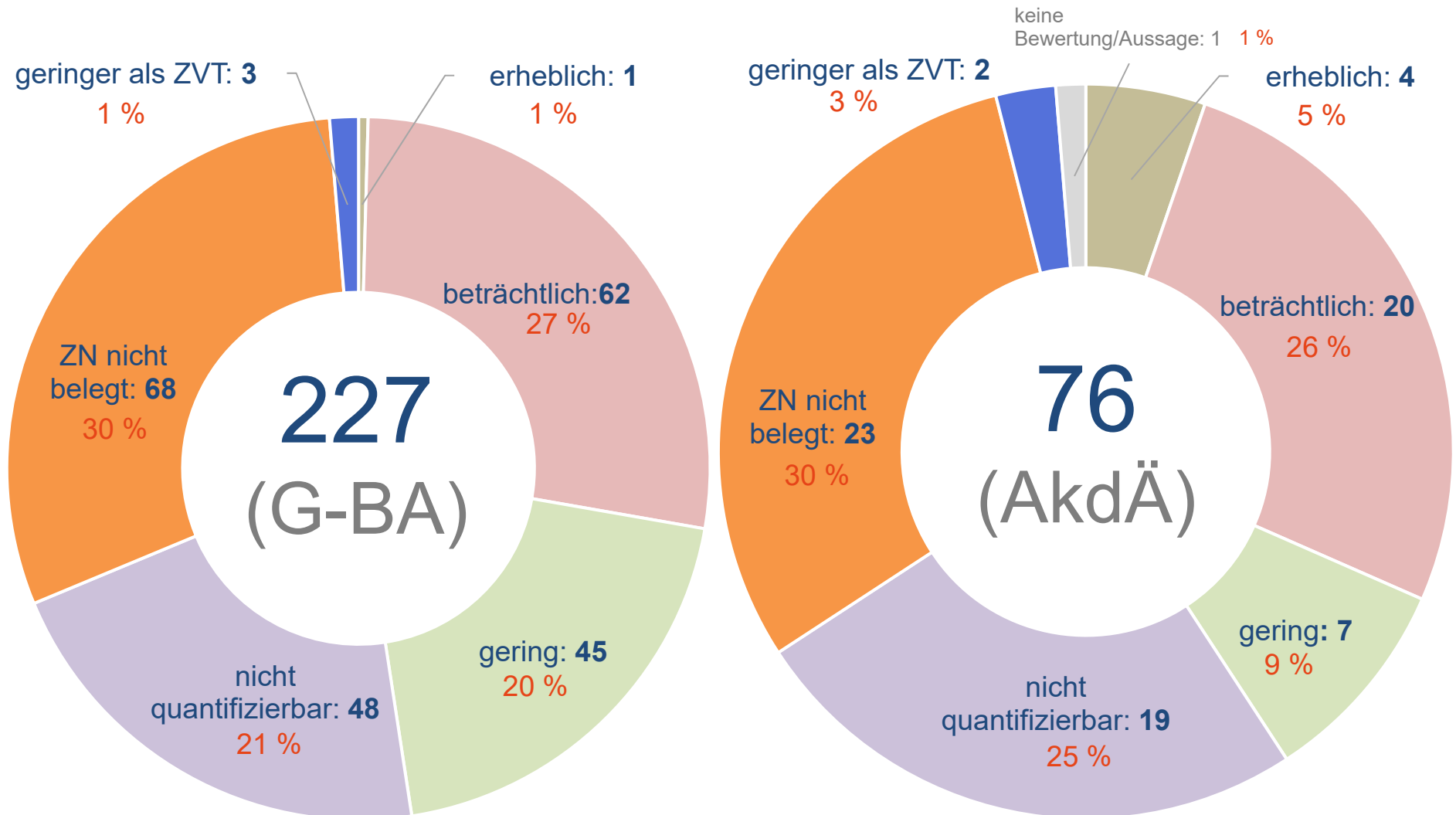




10 Jahre AMNOG

Ausmaß des Zusatznutzens: Vergleich G-BA ↔ AkdÄ Onkologische Erkrankungen

Höchste Zusatznutzenkategorie je Verfahren

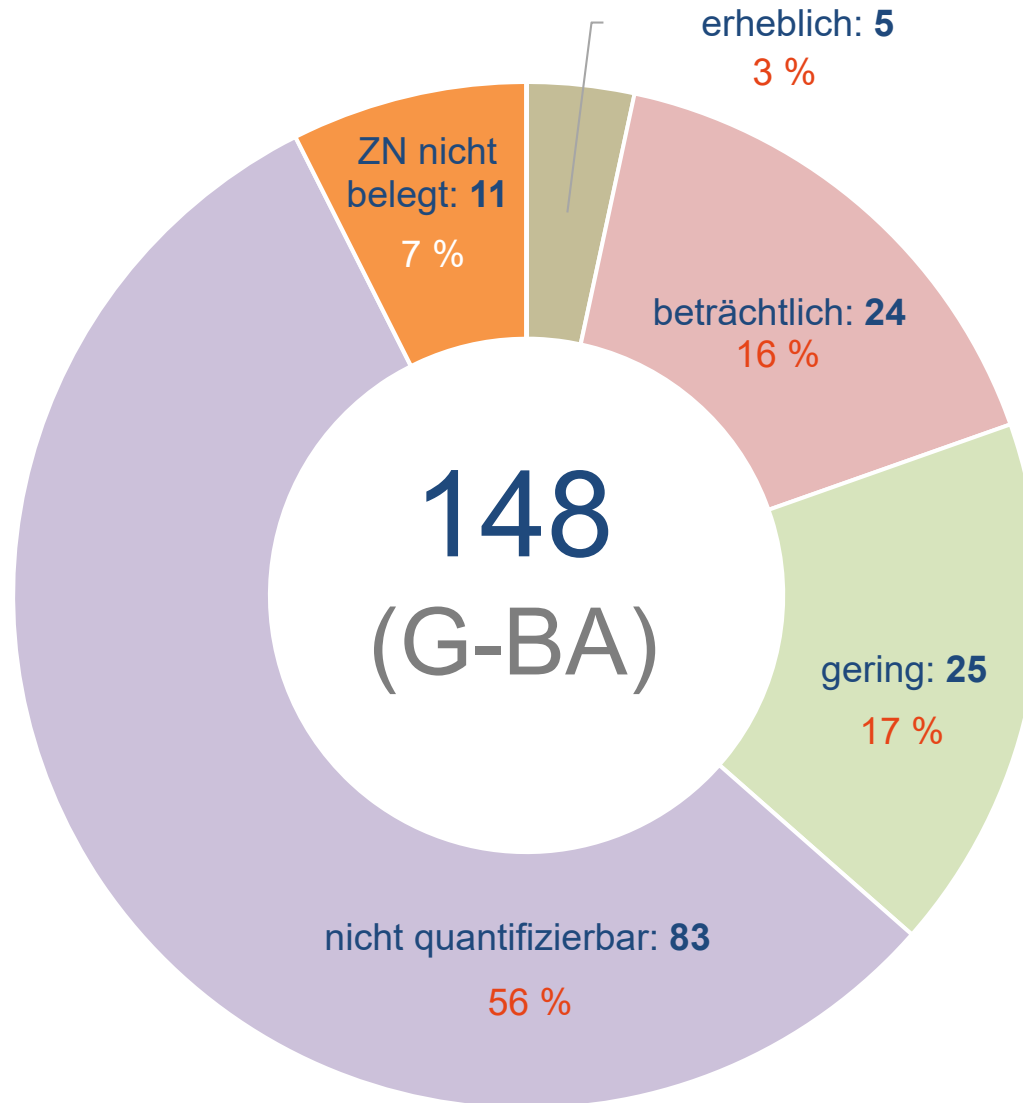




10 Jahre AMNOG

Ausmaß des Zusatznutzens: G-BA | Orphan-Arzneimittel

Höchste Zusatznutzenkategorie je Verfahren





Agenda

- Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes
- Entwicklungen im Arzneimittelmarkt
- Frühe Nutzenbewertung aus Sicht der AkdÄ/Ergebnisse
- **Frühe Nutzenbewertung: positive Veränderungen/Kritik**
- **Frühe Nutzenbewertung: Resümee aus Sicht der AkdÄ**
- Frühe Nutzenbewertung: Ausblick



10 Jahre AMNOG Frühe Nutzenbewertung – Resümee

Resümee von 10 Jahren Nutzenbewertung – **positive Veränderungen**

- bessere **Transparenz** hinsichtlich Ergebnisse von Zulassungsstudien
- Veröffentlichung der maschinenlesbaren Fassung der G-BA-Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung in der **Verordnungssoftware** der Arztpraxen (Anwendungsgebiet, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der ZVT, Ergebnisse der klinisch relevanten Endpunkte)
- verstärkte **Zusammenarbeit** des G-BA mit dem Europäischen Netzwerk der HTA-Institutionen (EUnetHTA) und der EMA („early dialogue“, „scientific advice“)



10 Jahre AMNOG

Frühe Nutzenbewertung – Resümee

Resümee von 10 Jahren Nutzenbewertung – **positive Veränderungen**

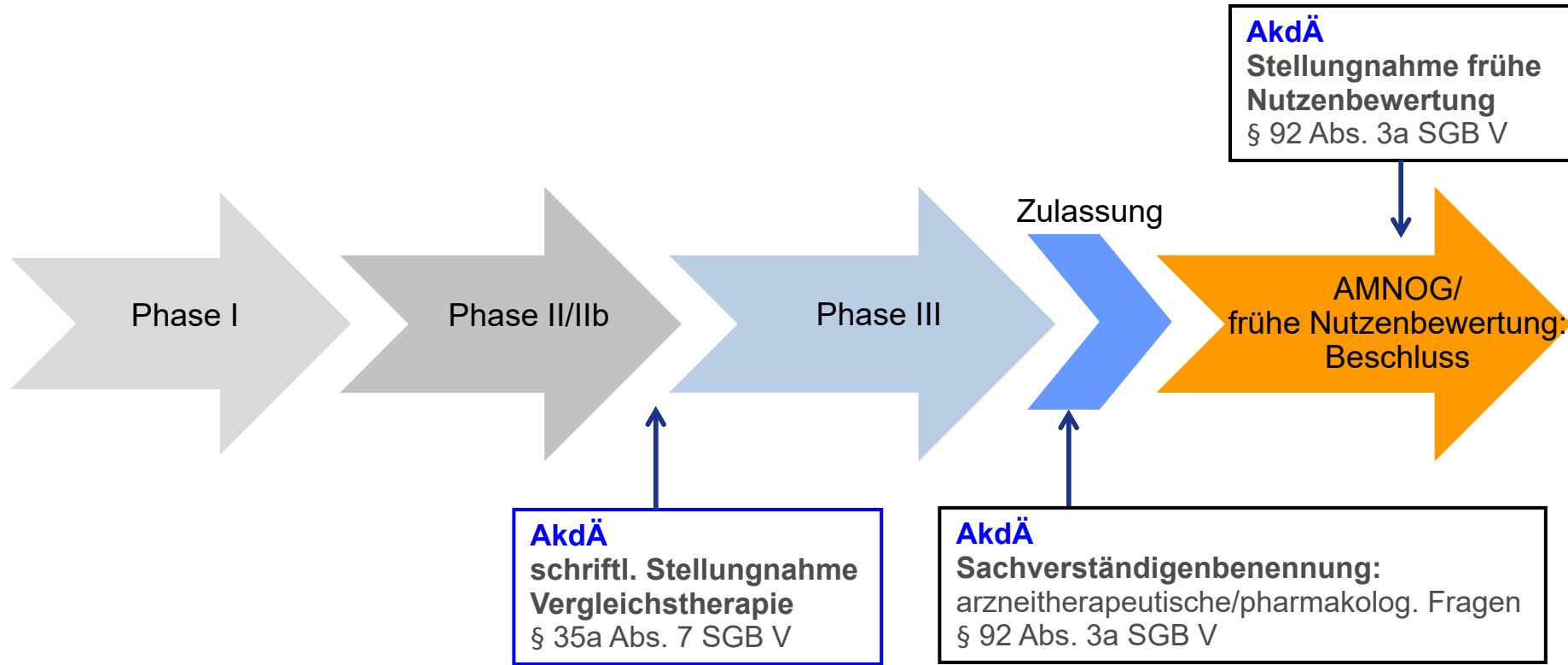
- verstärkte Generierung/Nutzung versorgungsrelevanter Daten aus qualitativ hochwertigen **Patientenregistern** (z. B. bei Orphan-Arzneimitteln) **→**
Schließung von Evidenzlücken durch **anwendungsbegleitende Datenerhebung** (z. B. Onasemnogen Apeparvovec bei SMA)
- Beteiligung der AkdÄ + wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zu Fragen der **Vergleichstherapie**
(§ 35a Absatz 7 SGB V + § 7 Abs. 6, 5. Kapitel G-BA VerfO)
- Berücksichtigung des **Umsatzes** eines Arzneimittels auch im **stationären Bereich**:
Überschreitung der Umsatzgrenze von 50 Mio € für Orphan-Arzneimittel, die auch stationär eingesetzt werden, erfolgt früher **→**
„reguläres“ Nutzenbewertungsverfahren



10 Jahre AMNOG

Einbindung der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie

– § 35a Abs. 7 SGB V –



- G-BA Beratung:
Studienplanung**
- Vergleichstherapie
 - Patientenpopulation
 - Endpunkte

- G-BA Beratung:
Dossiererstellung frühe Nutzenbewertung**
- Vergleichstherapie
 - indirekte Vergleiche
 - Auswertungsmethodik
 - Subgruppen



10 Jahre AMNOG Frühe Nutzenbewertung – Resümee

Resümee von 10 Jahren Nutzenbewertung – **Kritik**

- (zu häufig) fehlende Daten zu „**Patient-Reported Outcomes**“ (PRO) und **Lebensqualität** (HRQoL) in Zulassungsstudien und damit in der frühen Nutzenbewertung
- fehlende **verpflichtende Neubewertungen** von Arzneimitteln mit beschleunigten Zulassungen (z.B. AA, CMA) auf Basis der beauftragten Datennachlieferung
- fehlende **Sanktionen** für den pharmazeutischen Unternehmer, wenn er keine weiteren Ergebnisse zur Wirksamkeit/Sicherheit nach der Befristung des Beschlusses einreicht



10 Jahre AMNOG Frühe Nutzenbewertung – Resümee

Resümee von 10 Jahren Nutzenbewertung – **Kritik**

- Aufspaltung der Patienten in zahlreiche **Subpopulationen** aufgrund spezieller (z.B. genetischer) Merkmale, Vortherapien etc., die nicht bei der Zulassung berücksichtigt wurden, da keine biologische/pathogenetische klinische Rationale für eine solche Aufspaltung besteht
- keine „reguläre“ Nutzenbewertung von **Orphan Arzneimitteln**
- für Antibiotika, die als **Reserveantibiotika** gelten, gilt der Zusatznutzen per se als belegt (eingeführt mit dem „Faire-Kassenwettbewerb-Gesetz“, GKV-FKG)



10 Jahre AMNOG Frühe Nutzenbewertung – Resümee

Resümee von 10 Jahren Nutzenbewertung –

weitere Kritikpunkte

- **Erstattungsbetrag** gilt erst ein Jahr nach Markteinführung
- „**späte**“ **Nutzenbewertung** sollte nach Ablauf der Befristung erfolgen
- transparente Deklaration von **Interessenkonflikten** aller medizinischer Experten im veröffentlichten Wortprotokoll
- keine Einsicht/Kommentierung der vom pU vorgelegten zusätzlichen Daten (Addendum) für eine ergänzende Bewertung des IQWiG



10 Jahre AMNOG

Frühe Nutzenbewertung – Beteiligung der AkdÄ

Beteiligung der AkdÄ

- **Beratung des G-BA zur Festlegung der Vergleichstherapie vor Beginn der Zulassungsstudie**
(§ 35a Absatz 7 SGB V)
- **Benennung von Experten im Vorfeld der frühen Nutzenbewertung** (Sachverständigenbenennung)
- **Stellungnahmeverfahren zur frühen Nutzenbewertung**
(§ 92 Abs. 3a SGB V: Sachverständige der medizinischen Wissenschaft und Praxis)



10 Jahre AMNOG Einbindung der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie – § 35a Abs. 7 SGB V –

➤ **Beratungen zur Vergleichstherapie (März 2020–Februar 2021):**

- **Anzahl Anfragen des G-BA: 261** (ca. 200 pro Jahr)

➤ **nach Fachgebiet:**

Onkologie 123 (47 %); Neurologie 22 (8 %); Dermatologie 15 (6 %); Infektiologie 14 (5,5 %), Stoffwechsel 13 (5 %); Pneumologie, Gastroenterologie jeweils 10 (4 %); Kardiologie 9 (3,5 %); Rheumatologie 7 (3 %); Gynäkologie 6 (2,5 %); Nephrologie, Hämostaseologie, Ophthalmologie jeweils 5 (2 %); Psychiatrie, Pädiatrie jeweils 4 (1,5 %); Immunologie 2 (1 %); sonstige

- **Anzahl abgegebene AkdÄ-Stellungnahmen: 75**

➤ **nach Fachgebiet:**

Onkologie 27 (39 %); Neurologie 9 (13 %); Dermatologie 6 (9 %); Pneumologie, Gastroenterologie jeweils 5 (7 %); Rheumatologie 4 (6 %); Psychiatrie, Stoffwechsel 3 (4 %); Kardiologie, Pädiatrie jeweils 2 (3 %); sonstige



Agenda

- Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes
- Entwicklungen im Arzneimittelmarkt
- Frühe Nutzenbewertung aus Sicht der AkdÄ/Ergebnisse
- Frühe Nutzenbewertung: positive Veränderungen/Kritik
- Frühe Nutzenbewertung: Resümee aus Sicht der AkdÄ
- **Frühe Nutzenbewertung: Ausblick**



Zehn Jahre AMNOG – Rückblick und Ausblick aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Wolf-Dieter Ludwig

U. Schwabe, W.-D. Ludwig (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2020*, https://doi.org/10.1007/978-3-662-62168-4_4

AVP

Arzneimittelnutzenbewertung

10 Jahre frühe Nutzenbewertung nach AMNOG – Stellungnahmen der AkdÄ

Arzneiverordnung in der Praxis | Band 47 | Heft 3–4 | November 2020



Neue Arzneimittel

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkDÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln/neu zugelassenen Indikationen. Ziel ist es, den Ärzten eine Information zu neu zugelassenen Arzneimitteln bei Markteinführung und nach der frühen Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (§ 35a Absatz 1 SGB V) zeitnah zur Verfügung zu stellen. „Neue Arzneimittel“ bei Markteinführung enthält Informationen zu Indikation und Bewertung sowie zu klinischen Studien und unerwünschten Arzneimittelwirkungen neu zugelassener Arzneimittel/neu zugelassener Indikationen in der Europäischen Union (EU). Diese basieren auf den Angaben des Europäischen Öffentlichen Bewertungsberichts (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und weiteren zur Markteinführung vorliegenden Daten aus klinischen Studien. Nach dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen eines neuen Arzneimittels und seine therapeutische Bedeutung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG, der Stellungnahme der AkDÄ zur Nutzenbewertung und des Beschlusses des G-BA zur Nutzenbewertung dargestellt.

<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv-INN/201604-Jardiance.pdf>



Neue Arzneimittel nach früher Nutzenbewertung (AMNOG)

Tabelle 1: Ergebnisse der Nutzenbewertung von Empagliflozin

Dossierbewertung IQWiG	Stellungnahme AkdÄ	Beschluss G-BA
<p>A Empagliflozin (Monotherapie): ZN <u>nicht belegt</u>.</p> <p>B Empagliflozin + anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel (außer Insulin): ZN <u>nicht belegt</u>.</p> <p>C Empagliflozin + mindestens zwei andere blutzuckersenkende Arzneimittel (außer Insulin): ZN <u>nicht belegt</u>.</p> <p>D Empagliflozin + Insulin (mit / ohne orale Antidiabetika (OAD): ZN <u>nicht belegt</u>.</p>	<p>Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren ZN. Vorschlag: Befristung auf 2 Jahre.</p>	<p>1) Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung.</p> <p>2) Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation (Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren)</p> <p>A Empagliflozin (Monotherapie): 1) + 2): ZN <u>nicht belegt</u>.</p> <p>B Empagliflozin + anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel (außer Insulin):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Empagliflozin/Metformin: <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Anhaltspunkt für geringen ZN</u>. 2) <u>Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN</u>. ▪ Empagliflozin + anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel (außer Metformin, Insulin): <ol style="list-style-type: none"> 1) ZN <u>nicht belegt</u>. 2) <u>Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN</u>. <p>C Empagliflozin + Metformin + Insulin:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ZN <u>nicht belegt</u>. 2) <u>Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN</u>.

CDER approvals by modality.

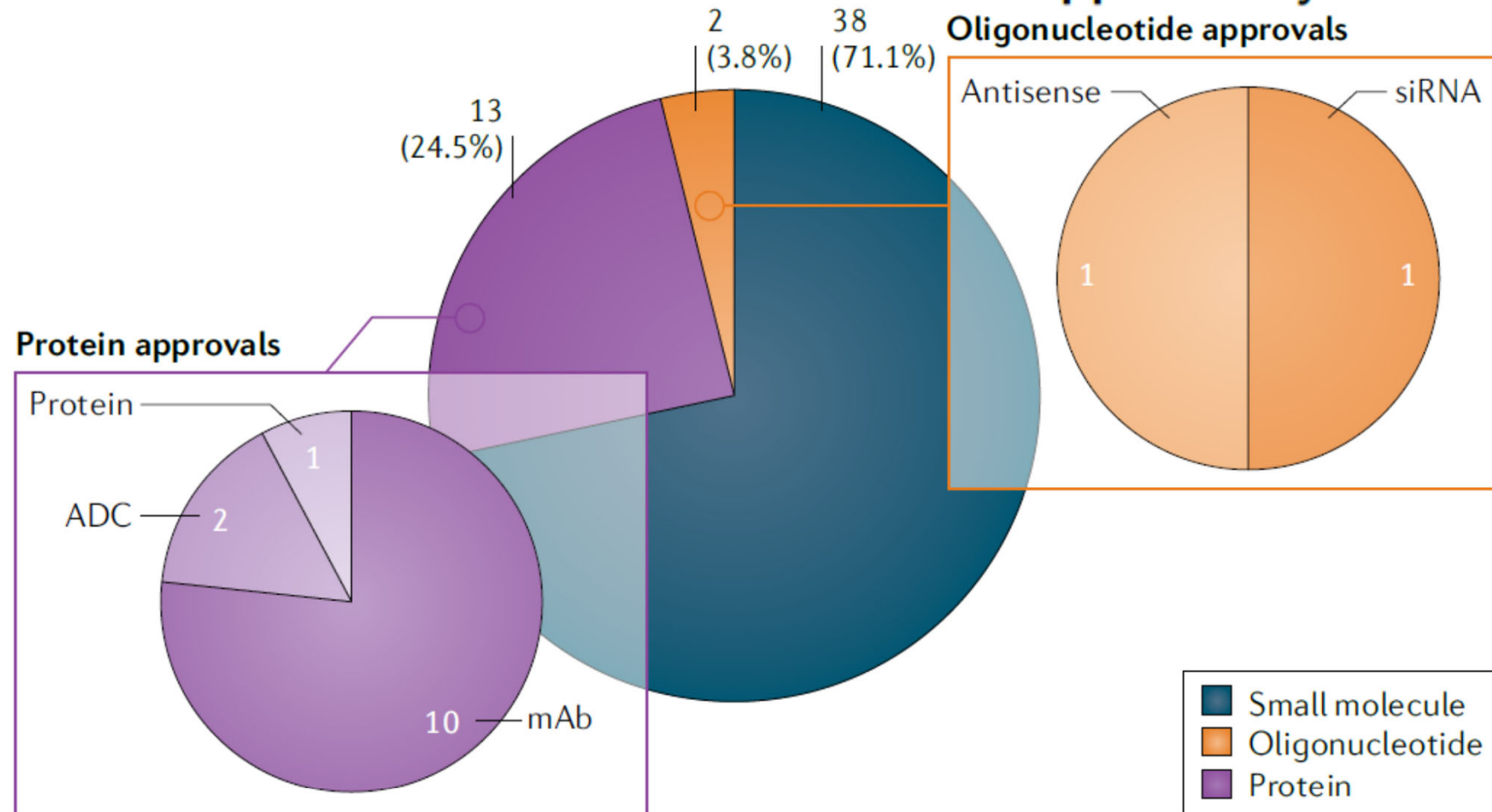


Fig. 3 | **CDER approvals by modality.** 'Small molecules' includes all peptides of up to 40 amino acids in length. Small molecules and oligonucleotides are approved as new molecular entities (NMEs). Protein-based candidates are approved through biologics license applications (BLAs). ADC, antibody–drug conjugate; mAb, monoclonal antibody. Source: *Nature Reviews Drug Discovery*.

Arbeitsgruppe ATMP-Qualitätssicherung (§ 136a)

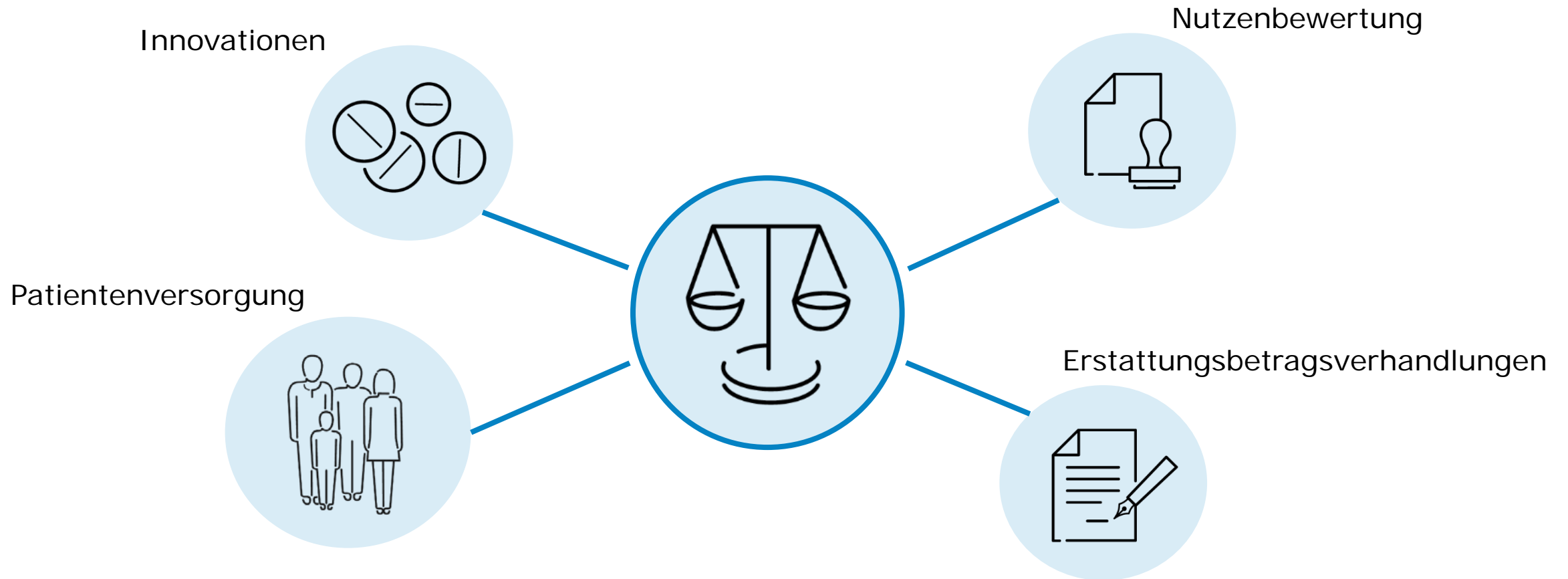


**10 Jahre
AMNOG**

Herzlichen
Glückwunsch
und
„Ad
multos
annos“



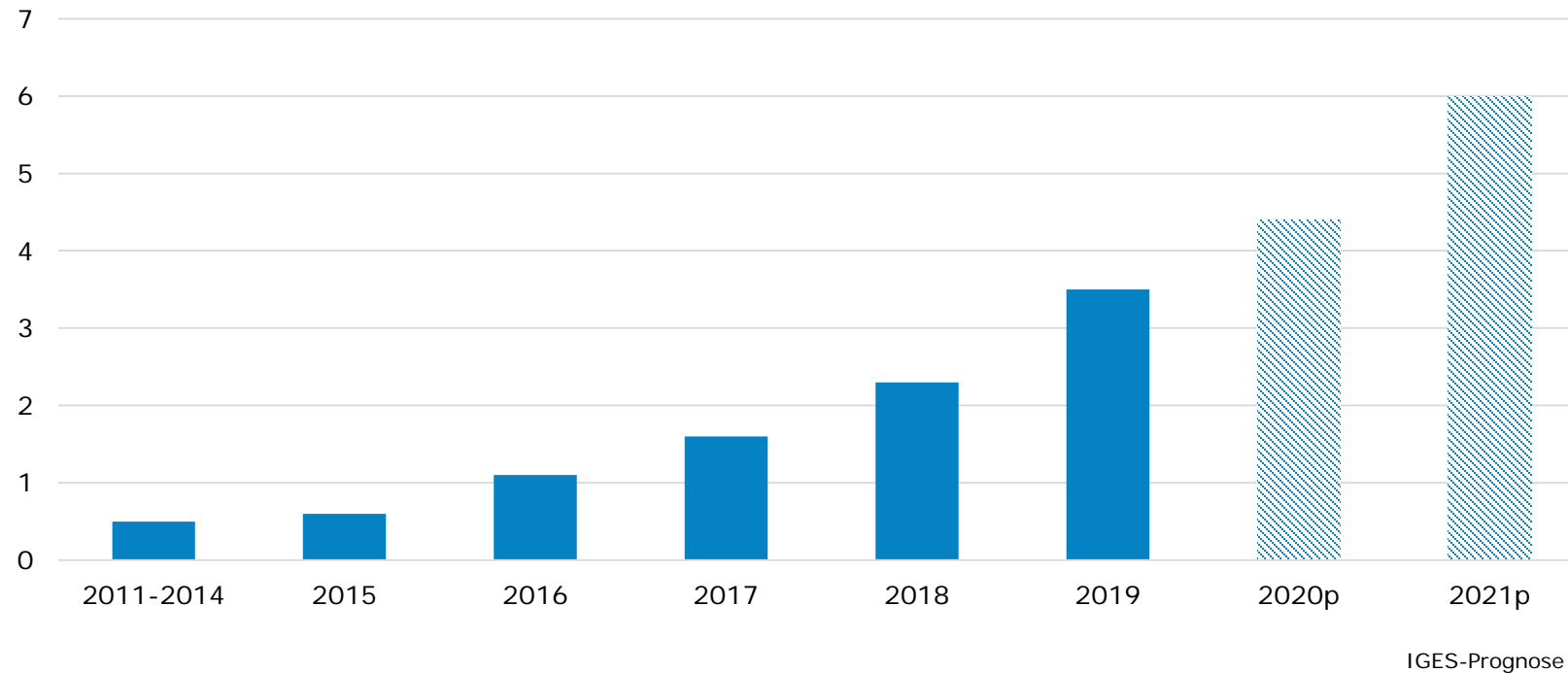
2011 – 2020: Das AMNOG hat sich eingespielt





AMNOG leistet seinen Beitrag zur Stabilisierung der Arzneimittelausgaben

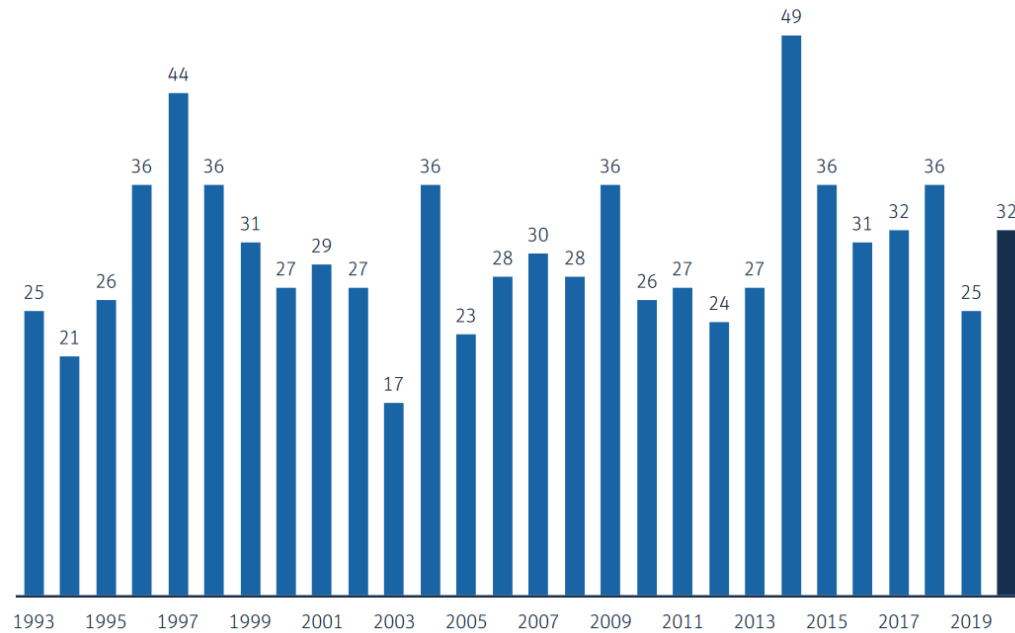
Geschätzte Einsparungen durch AMNOG-Erstattungsbeträge
(in Mrd. Euro)





Große Innovationskraft der forschenden Industrie

Markteinführungen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in Deutschland



↑
Inkrafttreten des AMNOG

vielfältige Innovationen

Krebstherapien

chronische Erkrankungen

Infektionskrankheiten

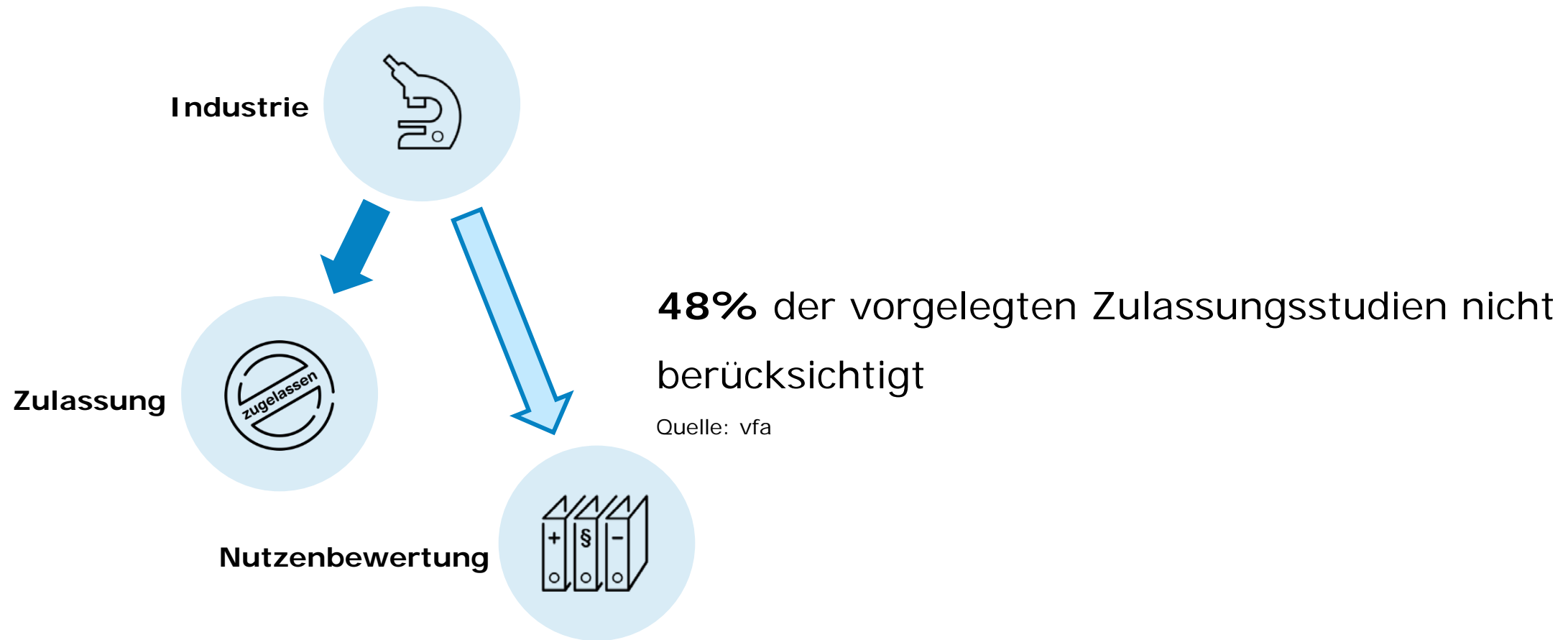
Gentherapien

Personalisierte Medizin

...und viele mehr



Herausforderung 1: bestmögliche Evidenzverwendung

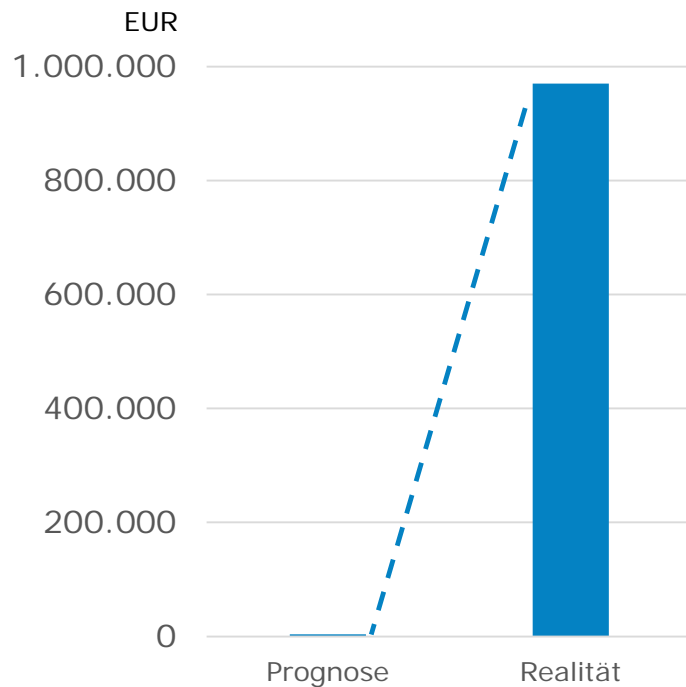




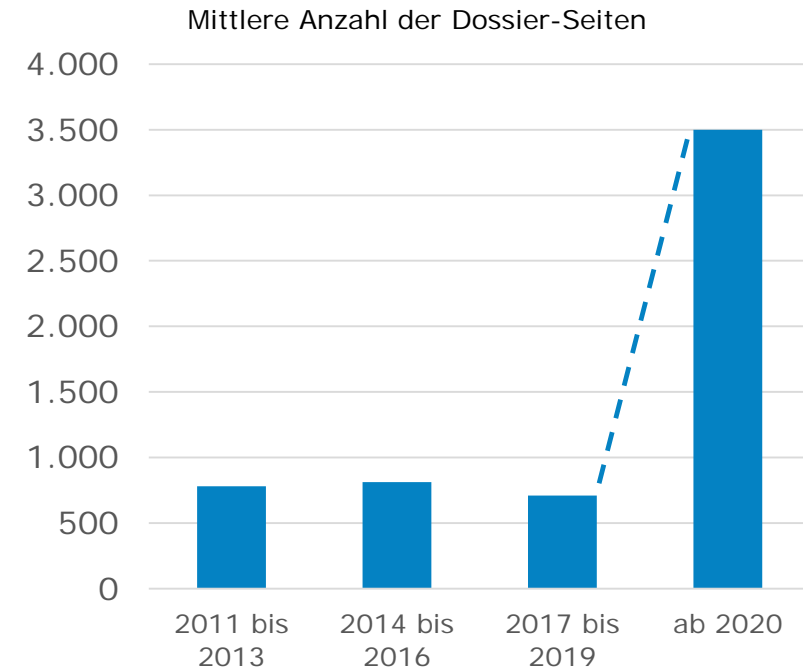
Herausforderung 2: Aufwand



Dossier-Kosten rund **250-mal** so hoch wie angenommen



Dossier-Umfang um **450%** angestiegen

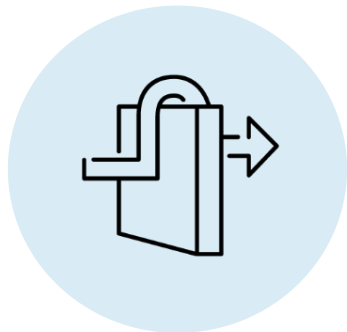




Herausforderung 3: Planungssicherheit



Beratungen: Wartezeiten bis zu **9-10 Monate**



Vergleichstherapie: ad-hoc Änderungen in **jedem 6. Verfahren**

Versorgungsdaten vermehrt im AMNOG nutzen

Anwendungsbegleitende Datenerhebung

- Neues Instrument zur Generierung und Berücksichtigung von Versorgungsdaten

– Praktikable Umsetzung

– Planungssicherheit

– Erweiterung der Datengrundlage



Wie machen wir weiter? Herausforderungen gemeinsam lösen!

- Berücksichtigung der Evidenz
- angemessener Aufwand
- Größere Planungssicherheit

Was kommt vom AMNOG in der Versorgung an?

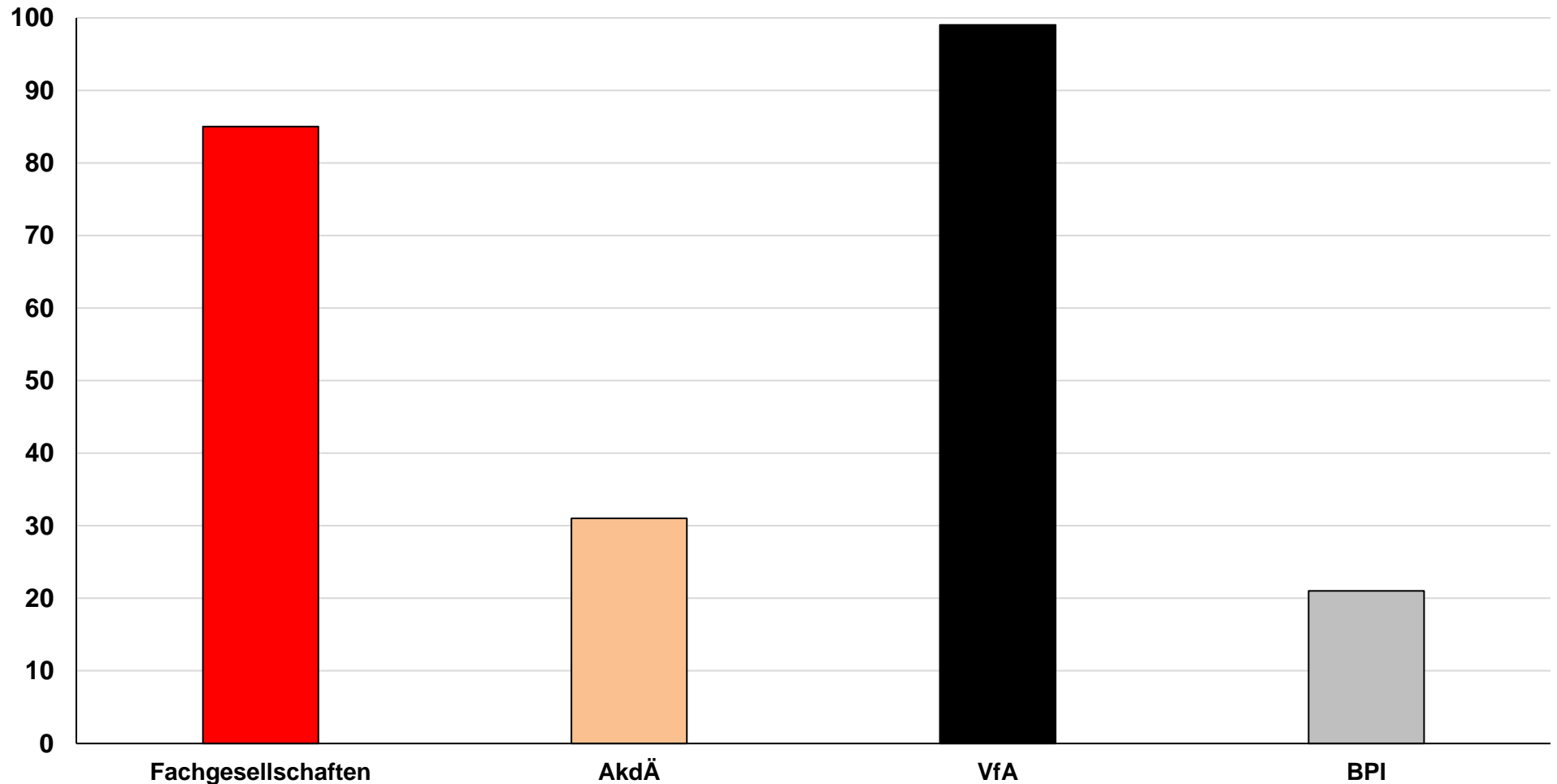
Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann



10 Jahre AMNOG
Jubiläumsveranstaltung
19. März 2021

Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln

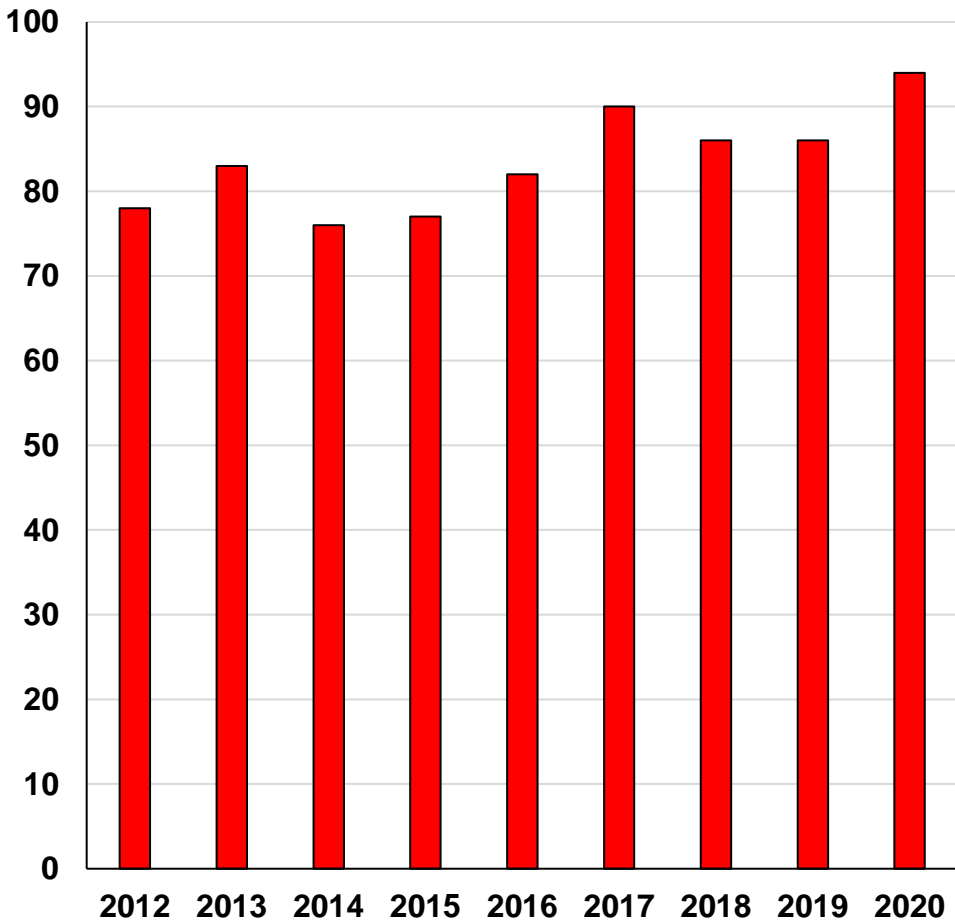
Stellungnahmen



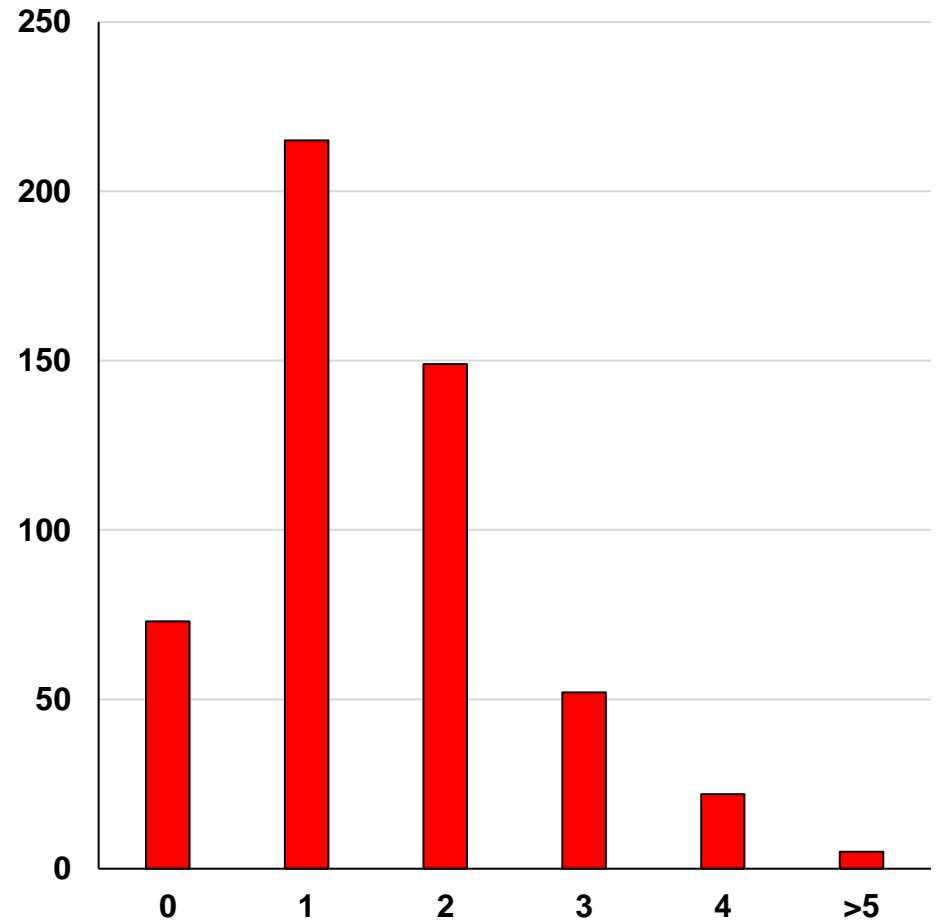
Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln

Beteiligung der Fachgesellschaften

Rate der Verfahren mit Beteiligung von FG

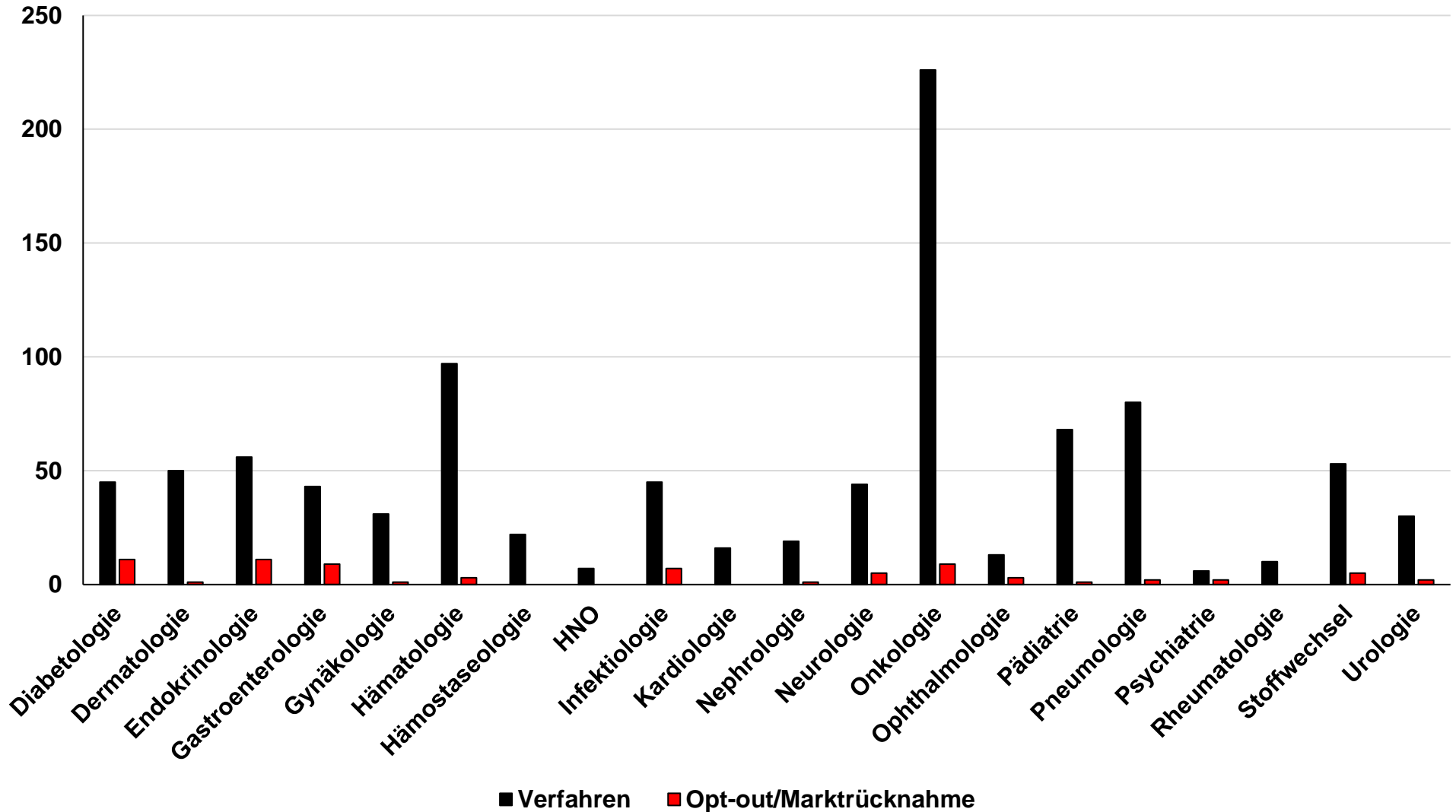


Anzahl der beteiligten Fachgesellschaften



Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln

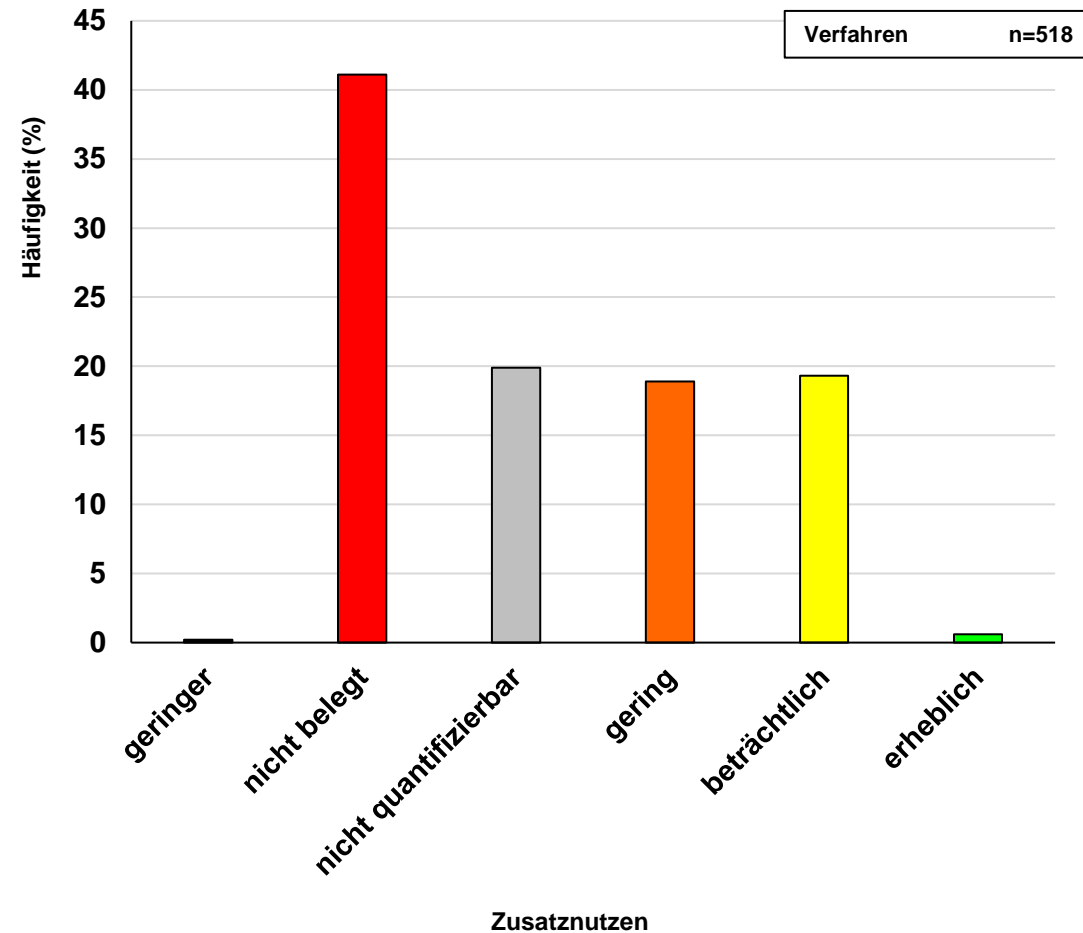
Opt-out / Marktrücknahmen



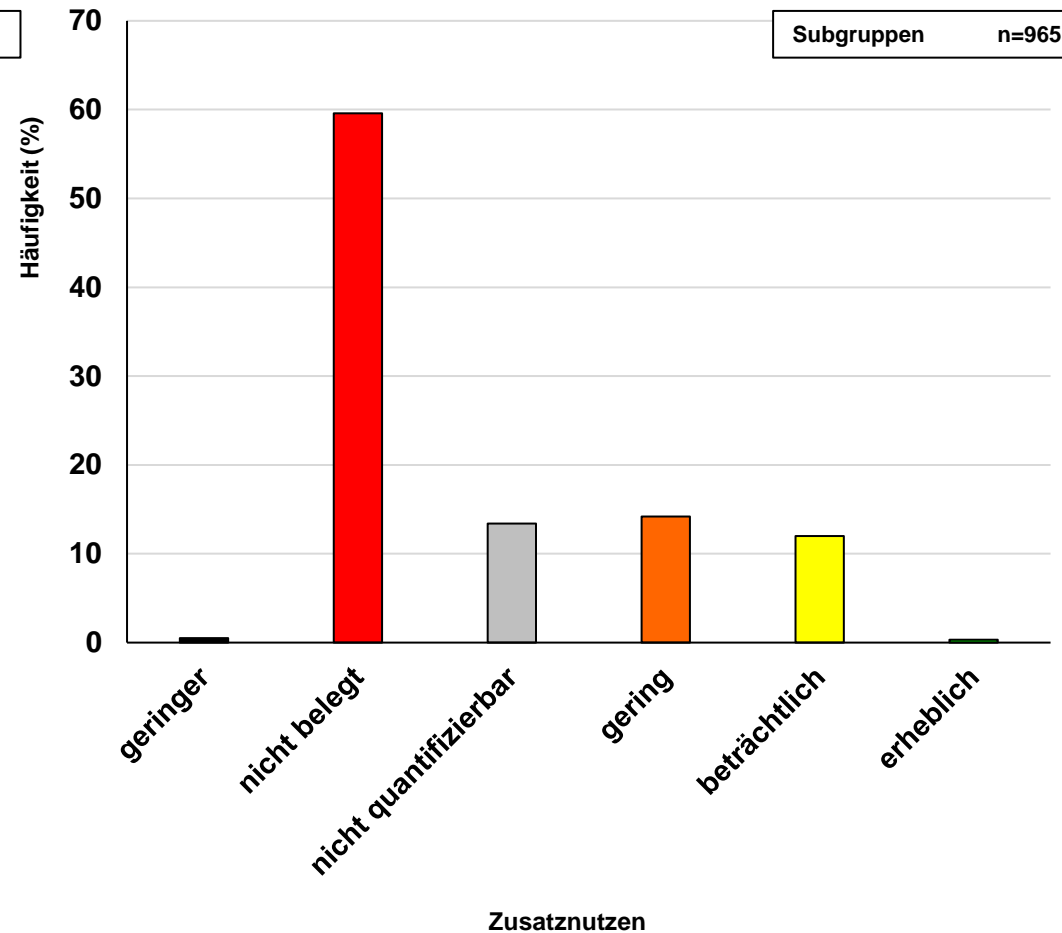
Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln

alle Fachgebiete 2011 - 2020

Bestbewertung



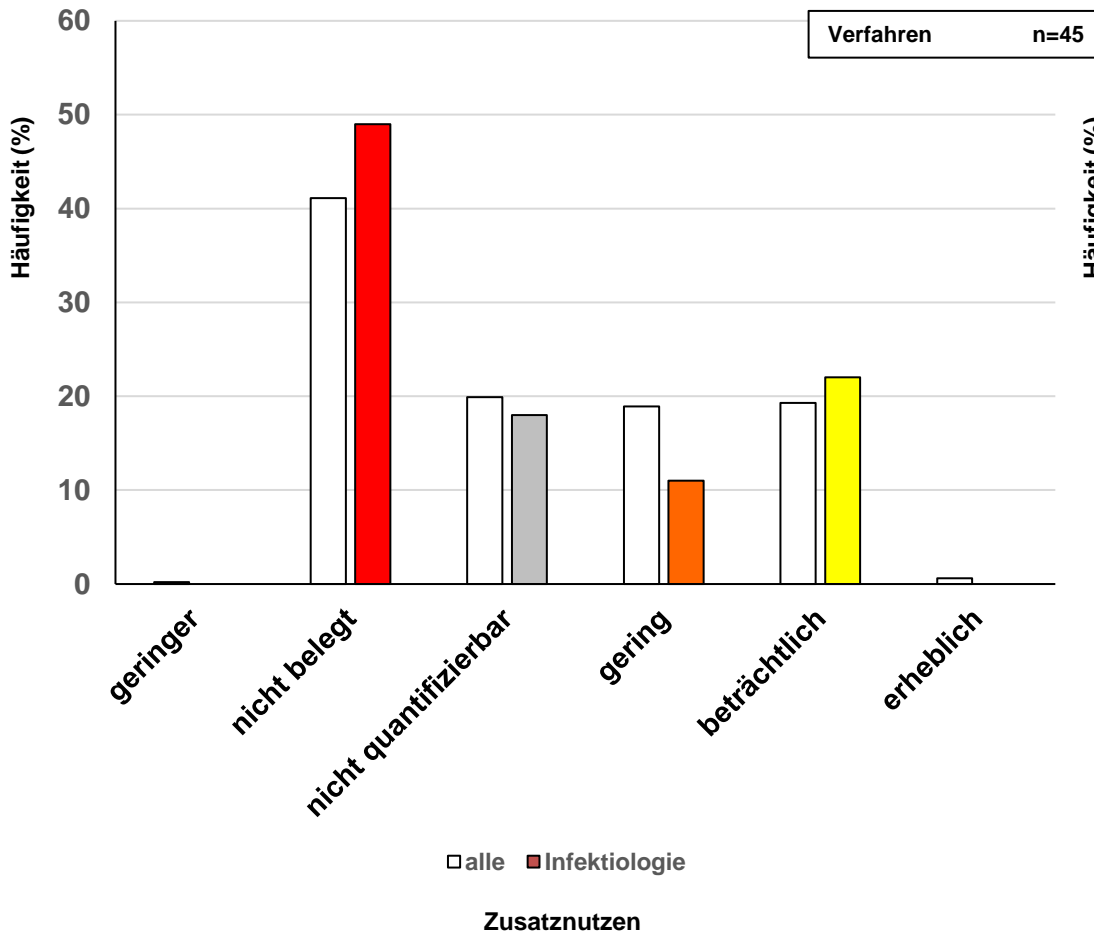
alle Subgruppen



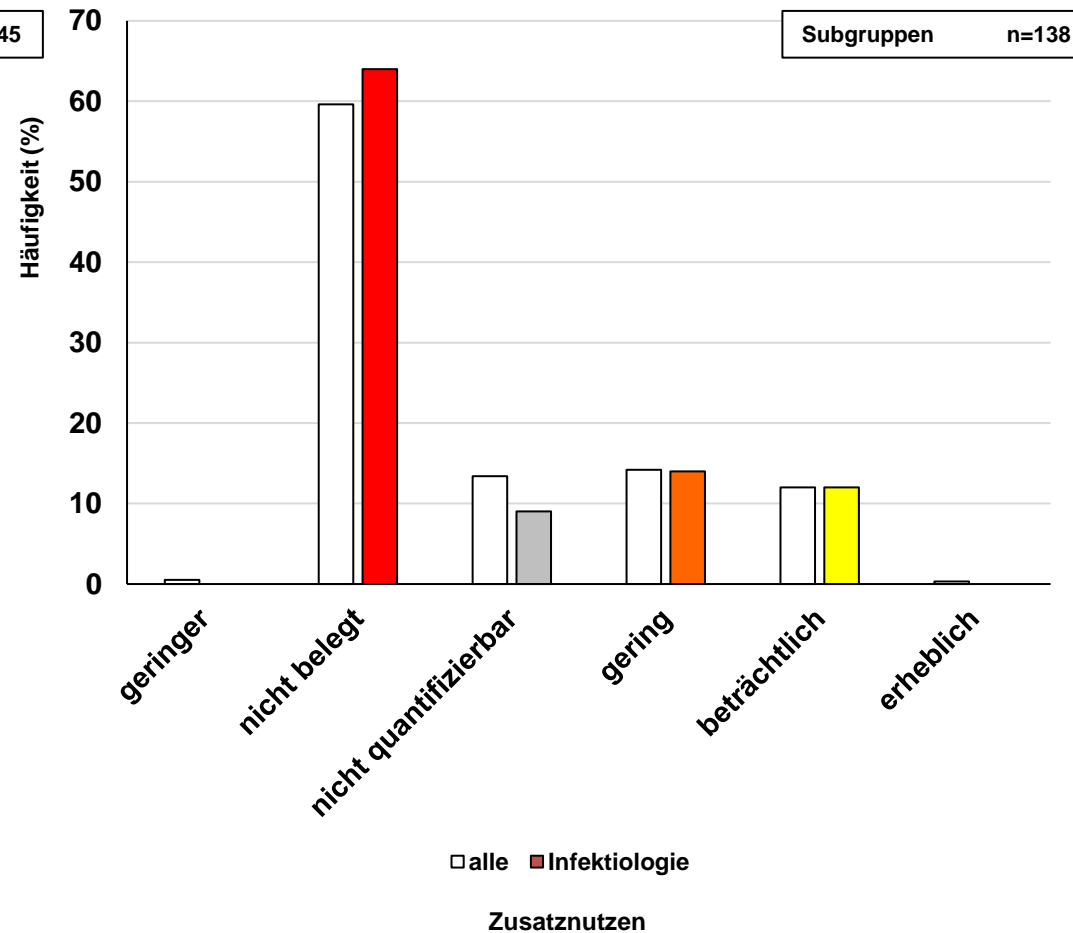
Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln

Infektiologie 2011 - 2020

Verfahren - Bestbewertung



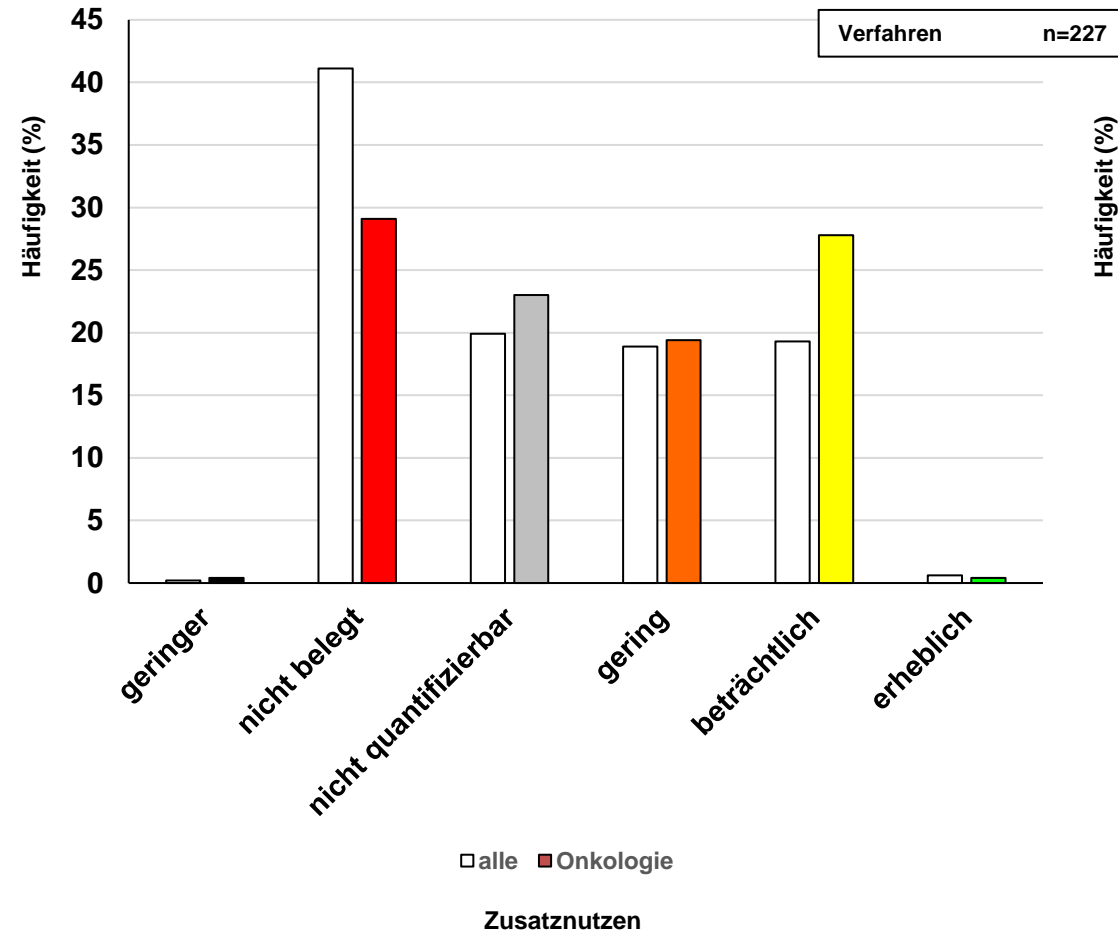
alle Subgruppen



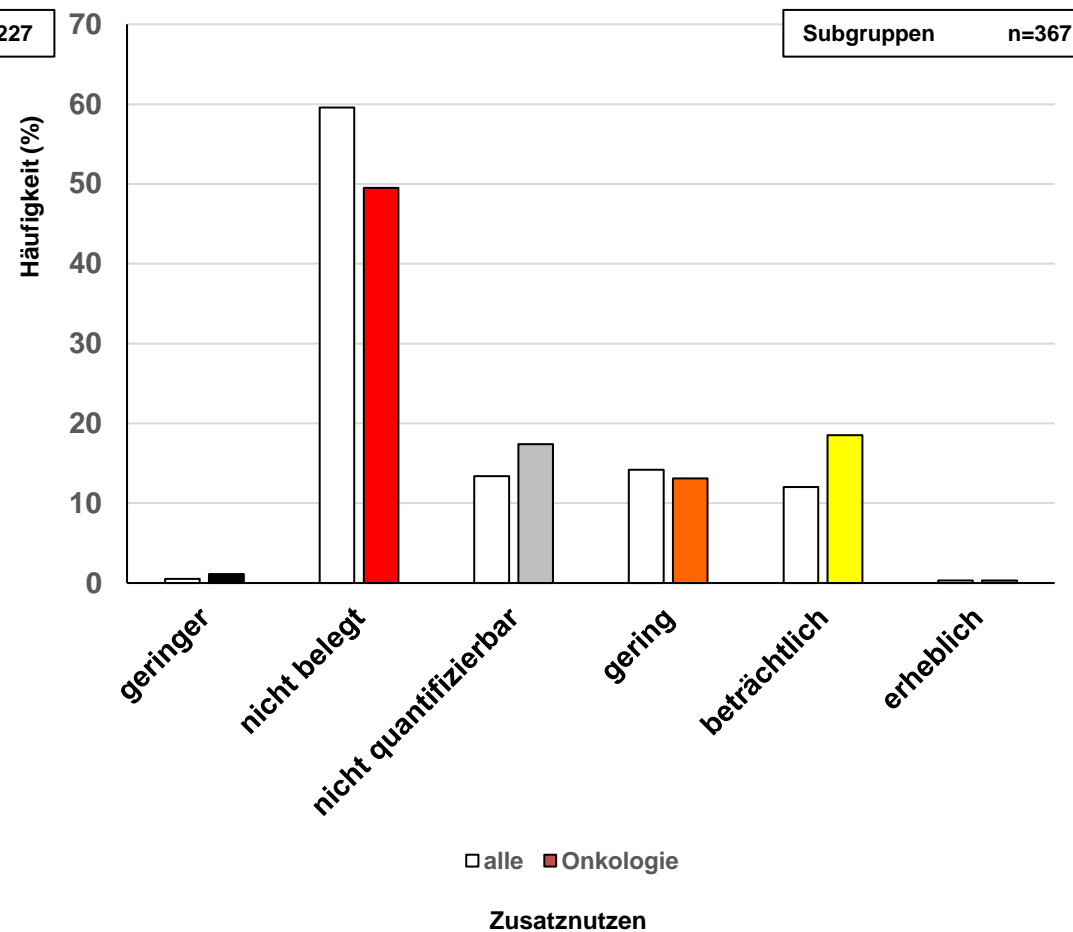
Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln

Onkologie 2011 - 2020

Verfahren - Bestbewertung



alle Subgruppen

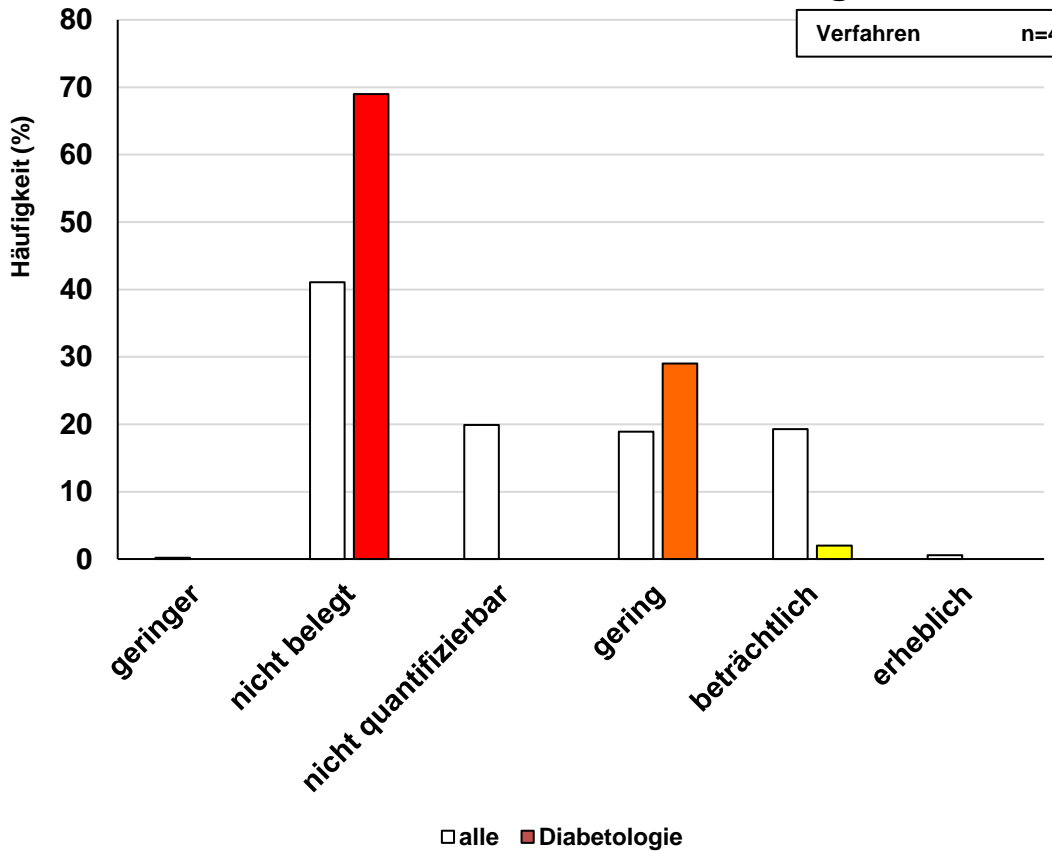


Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln

Diabetologie 2011 - 2020

Verfahren - Bestbewertung

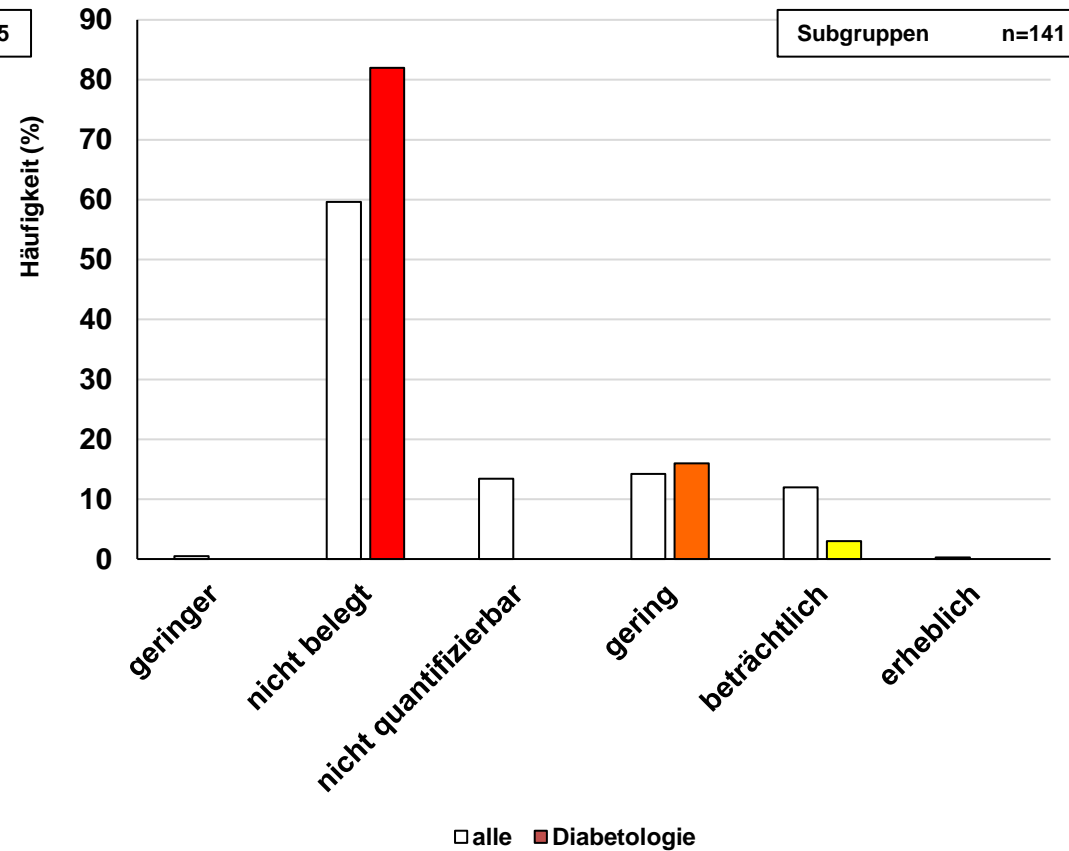
Verfahren n=45



Zusatznutzen

alle Subgruppen

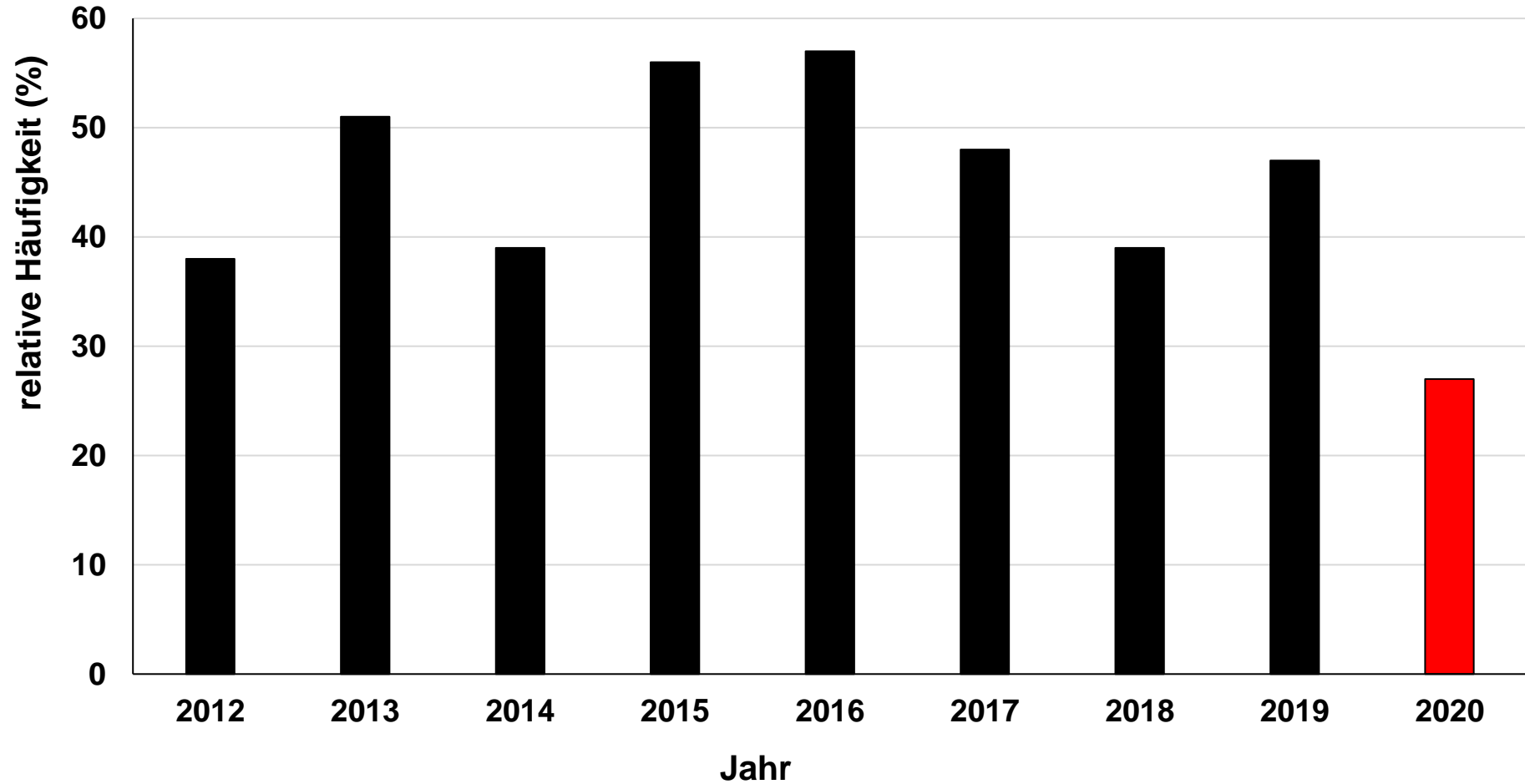
Subgruppen n=141



Zusatznutzen

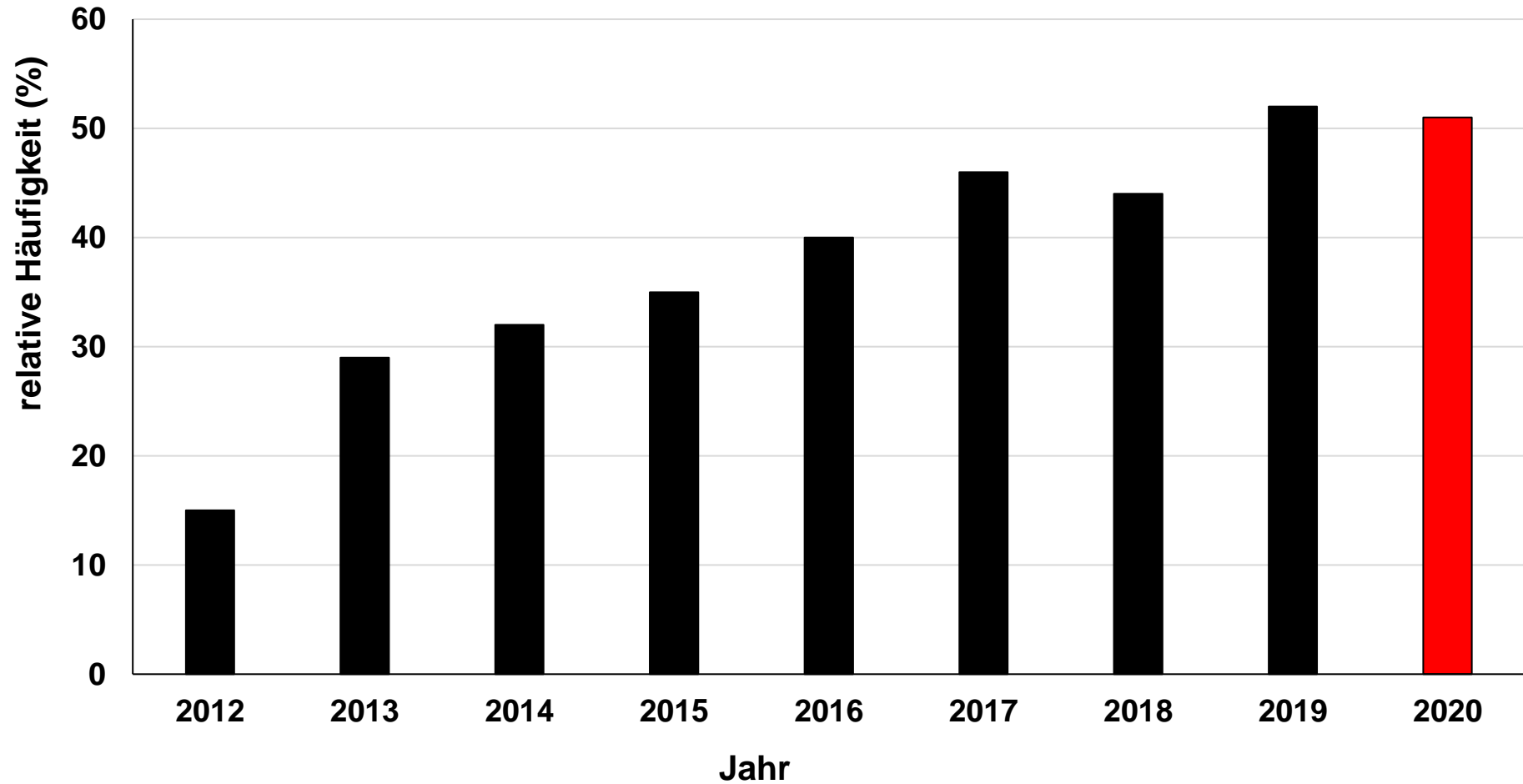
Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln

Subgruppen / Subpopulationen



Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln

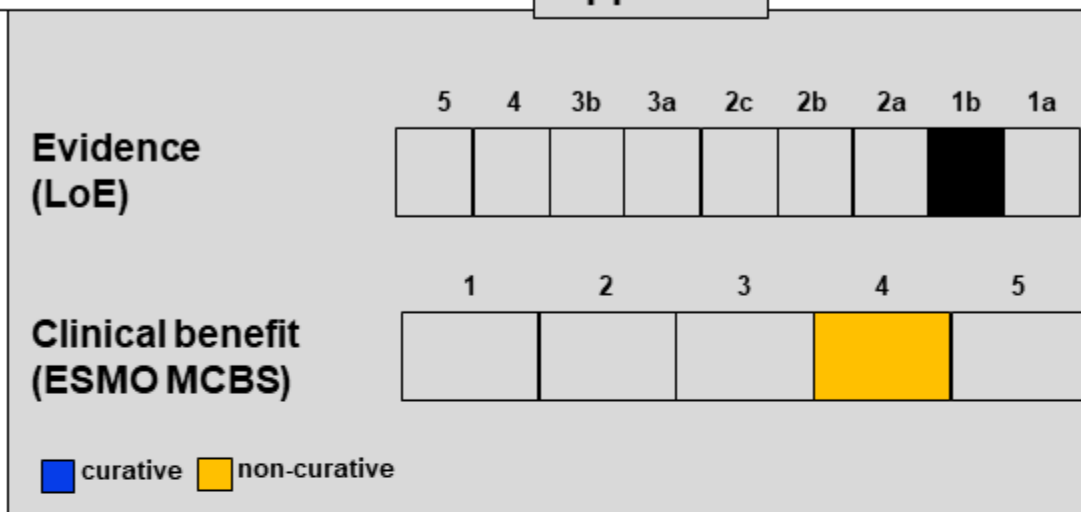
Addenda - Amendments



Facts

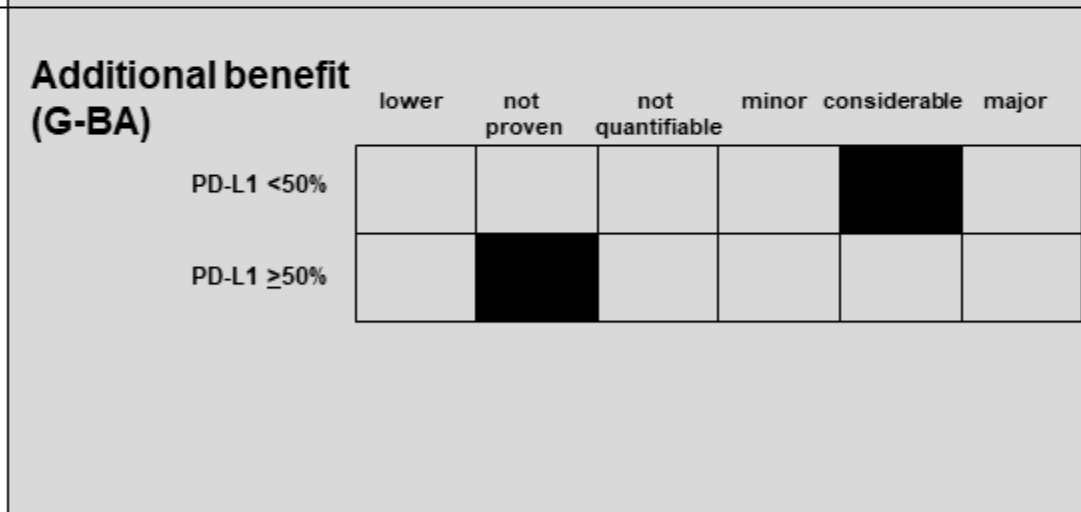
Appraisal

<u>Parameter</u>	<u>results</u>	<u>HR</u>	<u>p value</u>
RR ²	38.4 vs 57.9 ⁷		
PFS ³	4.8 vs 6.4	0.56 ⁸	p < 0.001
OS ⁴	11.3 vs 15.9	0.64 ⁸	p < 0.001
QoL ⁵			
SAE ⁶	68.2 vs 69.8		



Patients	first line, squamous
Trial	KEYNOTE-407, phase 3
Randomisation	1:1
N¹	559
New Therapy	Carboplatin + Paclitaxel + Pembrolizumab
Control	Carboplatin + Paclitaxel

Legend: ¹ N - number of patients; ² RR - remission rate, in %; ³ PFS - progression-free survival, in months; ⁴ OS - overall survival, in months; ⁵ QoL - quality of life; ⁶ SAE - serious adverse events, CTCAE grade 3/4; ⁷ results for control, results for new therapy; ⁸ hazard ratio for new therapy;



Publication

DOI: [10.1056/NEJMoa1810865](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810865)

