

Die Preisregulierung neuer Arzneimittel

Was ändert sich mit Inkrafttreten des AMNOG?

Am 15.12.2011 entschied der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) erstmals über das Ausmaß des Zusatznutzens eines neuen Arzneimittels. Etwa ein Jahr zuvor, am 01.01.2011 war das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) in Kraft getreten. Bis heute wurden für 23 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen Bewertungsverfahren nach § 35a SGB V eröffnet, für fünf liegen Nutzenbewertungen vor und zwei Verfahren wurden bereits abgeschlossen (G-BA, Stand 11.01.2012). Näheres zum Verfahren findet sich auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de).

Mit Einführung des Gesetzes soll der Preis eines neuen Arzneimittels erstmals auf Grundlage seines Zusatznutzens festgelegt werden. Nach den Bestimmungen des AMNOG bewertet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach Markteinführung, ob ein nach dem 01.01.2011 neu in den Markt eingeführtes Arzneimittel einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet besitzt. Wird für ein neues oder in einem neuen Anwendungsgebiet neu zugelassenes Arzneimittel kein Zusatznutzen festgestellt, kann es in eine Festbetragsgruppe eingeordnet werden (§ 35a SGB V). Wird jedoch ein Zusatznutzen festgestellt, sollen sich in Zukunft GKV-Spitzenverband und Hersteller innerhalb von sechs Monaten nach dem G-BA Beschluss über den Erstattungspreis – als Rabatt auf den Hersteller-Abgabepreis – einigen. Kann keine Einigung erzielt werden, wird der Rabatt von einer Schiedsstelle rückwirkend festgesetzt. Falls auch der so festgelegte Erstattungspreis von einer der Seiten nicht akzeptiert wird, kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das in der Regel bereits zuvor den Zusatznutzen bewertet hat, mit einer weiterführenden Kosten-Nutzen-Bewertung (nach § 35b SGB V) beauftragt werden.

Preisregulierung gab es bereits zuvor

Im Jahr 2004 war es mittels Einführung von Festbetragsgruppen für patentgeschützte Arzneimittel möglich geworden, den Erstattungspreis für diejenigen neuen Arzneimittel, die pharmakologisch-therapeutisch, insbesondere chemisch, mit bereits vorhandenen Alternativen verwandt und hinsichtlich ihrer Wirkung vergleichbar sind auf einen Festbetrag zu begrenzen (§ 35 SGB V). Diese Arzneimittel werden als sogenannte Analogpräparate beziehungsweise auch „Scheininnovationen“ oder „Mee-too“ bezeichnet. Die Höhe des Festbetrags wird durch die Preise der Arzneimittel in einer Gruppe bestimmt.

Wenn es sich bei dem patentgeschützten Arzneimittel jedoch um eines mit neuartiger Wirkungsweise (nach Abs. 1 Satz 4 § 35 SGB V) handelte oder es therapeutische Verbesserungen brachte (z.B. weniger Nebenwirkungen), war die Einordnung in eine Festbetragsgruppe nicht möglich. Krankenkassen mussten bisher in diesen Fällen jeden Preis erstatten, den der Hersteller verlangte, etwa auch dann, wenn das neue Arzneimittel keine oder nur geringe therapeutische Vorteile gegenüber wesentlich günstigeren Alternativen bot.

Die Hersteller sind auch nicht verpflichtet, den Preis auf die Erstattungshöchstgrenze abzusenken. Sollten sie höhere Preise für Analogpräparate verlangen, sind es die Patienten, die für den Differenzbetrag aufkommen müssen. Beispiele sind Paliperidon (Invega®), ein aktiver Metabolit des Risperidon oder

S-Citalopram (Cipralex®) das S-Enantiomer von Citalopram. Ihre Preise betragen ein Vielfaches des jeweiligen Original-Wirkstoffs und Festbetrags (DIMDI, Stand 01.10.2011) und so muss bei ihrer Verordnung der Großteil des Verkaufspreises (Apothekenabgabepreis) vom Patienten selbst übernommen werden.

Die neuen Regelungen

Mit der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gibt es nun erstmals die Möglichkeit alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die ein Zusatznutzen nicht belegt ist, in Festbetragsgruppen einzuordnen oder, wenn eine Einordnung nicht möglich ist, einen Erstattungspreis festzulegen, der nicht zu höheren Jahrestherapiekosten als die Vergleichstherapie führt (Abs. 3 § 130b SGB V). Von der Frühbewertung ausgenommen sind allerdings die Arzneimittel für seltene Erkrankungen (orphan drugs), die maximal 50 Millionen Euro Umsatz innerhalb eines Jahres erzielen. Zudem ist auch im Falle eines Zusatznutzens eine freie Preisgestaltung durch den Hersteller nicht mehr möglich. Vielmehr soll der Preis nach dem Ausmaß des Zusatznutzens festgesetzt werden.

Das Verfahren am Beispiel von Pitavastatin und Ticagrelor

Pitavastatin – kein Beleg für einen Zusatznutzen und Eingruppierung in eine Festbetragsgruppe

Bis zur Markteinführung von Pitavastatin (Livazo®) waren die pharmazeutischen Unternehmer der Aufforderung des G-BA nicht nachgekommen ein Dossier einzureichen; ein Zusatznutzen von Pitavastatin wurde

Tabelle 1: Wichtige Dokumente im Verfahren der frühen Nutzenbewertung, erhältlich unter <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

Dokument	Verfasser	Verfügbar für Öffentlichkeit
Dossier Module 1 – 5	Pharmazeutischer Hersteller	nach Erstellung der Nutzenbewertung (Modul 1 – 4)
Nutzenbewertung	IQWiG	nach Erstellung gemeinsam mit Dossier zu Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens
Beschluss	G-BA	am Tag des Beschlusses
AZM Richtlinie	G-BA	bei Veröffentlichung im Bundesanzeiger mit Inkrafttreten

von ihnen auch nicht reklamiert. Da Pitavastatin pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern ist und keine therapeutische Verbesserung gegenüber einer Vergleichstherapie nachgewiesen war, erfolgte die Eingruppierung in eine entsprechende Festbetragsgruppe und der Abschluss des Verfahrens.

Ticagrelor – Beleg für einen Zusatznutzen und Beginn von Preisverhandlungen

Ticagrelor ist das erste Arzneimittel, welches nach Inkrafttreten des AMNOG das gesamte Bewertungsverfahren durchlaufen hat.

Nachdem die Europäische Arzneimittel Agentur (EMA) Ticagrelor zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse beim akuten Koronarsyndrom zugelassen hatte, erfolgte die Markteinführung und Einreichung eines Dossiers durch den Hersteller. Das Dossier bildet stets die Grundlage der Frühbewertung, die in einer Frist von drei Monaten abgeschlossen werden muss. Am 04.10.2011 wurden die Bewertung und das Dossier zu Ticagrelor zeitgleich auf der Homepage des G-BA veröffentlicht (Tabelle 1).

Eine Reihe von gesetzlichen Rahmenbedingungen sind für den Ablauf und das methodische Vorgehen bei der frühen Nutzenbewertung wesentlich und werden im Folgenden am Beispiel von Ticagrelor vorgestellt.

Das IQWiG wurde vom G-BA mit der Bewertung des Zusatznutzens von Ticagrelor im Vergleich zur zweckmä-

Bigen Vergleichstherapie beauftragt. Die Vergleichstherapie wird vom G-BA festgelegt und hat den gesetzlichen Rahmenbedingungen zu folgen (§ 6 Abs. 3 VerfO, § 6 AM-NutzenV). Sie schreiben vor, dass es sich um eine nach allgemeinen medizinischen Erkenntnissen zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet handeln muss, die in der Indikation zugelassen ist und – im Falle mehrerer Alternativen – die wirtschaftlichere Therapie ist.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Ticagrelor (in Kombination mit ASS) im Anwendungsgebiet des akuten Koronarsyndroms hatte gemäß der Vorgaben des G-BA für *unterschiedliche Patientengruppen* getrennt zu erfolgen. Durch das IQWiG wurde der Zusatznutzen bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (IA/NSTEMI) versus bei ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI) bewertet. Ferner wurde hinsichtlich der auf den STEMI folgenden Intervention differenziert und für insgesamt vier verschiedene Patientengruppen jeweils die Vergleichstherapie festgelegt und der Zusatznutzen bewertet. Während die Zulassungsstudie PLATO (Wallentin, L.; Becker, R. C.; Budaj, A.; et al., 2009) Ticagrelor mit Clopidogrel verglichen hatte, ist für Patienten mit STEMI und perkutaner Koronarintervention nur Prasugrel zugelassen. Head-to-head Vergleiche von Ticagrelor versus Prasugrel fehlen. Wenngleich indirekte Vergleiche in ihrer Aussagekraft direkten Vergleichen unterlegen sind, machte die Frühbewertung nach den geltenden

Regelungen für diese Patientengruppe einen *indirekten Vergleich* auf Grundlage der TRITON Studie erforderlich (Wiviott, S. D.; Braunwald, E.; McCabe, C. H.; et al., 2007), die Prasugrel mit Clopidogrel verglichen hatte.

Im Oktober 2011 veröffentlichte das IQWiG seine Dossierbewertung. Darin stellte es unter anderem Aussagen an über die *Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß* des Zusatznutzens von Ticagrelor je Indikation, die Anzahl der für eine Behandlung in Frage kommenden Patienten und die Therapiekosten aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung. Das Ausmaß des Zusatznutzens berücksichtigte auch eine vergleichende Bewertung des Schadens und musste dabei nach den *Kategorien: erheblich, beträchtlich, gering und nicht quantifizierbarer* angegeben werden (Tabelle 2).

Die *Operationalisierung* dieser Kategorien betrifft zum Beispiel die Frage, wann eine Verlängerung der Überlebensdauer „erheblich“ ist. Sie wird noch diskutiert. Beantwortet werden muss zum Beispiel, welche statistischen Parameter für die Einteilungen herangezogen werden sollten und ob diese für alle Erkrankungen und Indikationen gleichsam gelten können.

Bevor der G-BA einen Beschluss fasste, der Eingang in die Arzneimittel-Richtlinie nehmen wird und auf dessen Grundlage die Preisverhandlungen beginnen, wurde unter anderem den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis die ihnen zustehende Möglichkeit zur schriftlichen und mündlichen Stellungnahme gegeben (§ 92 Abs. 3a SGB V). Für die Ärzteschaft hat die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) diese Möglichkeit und sieht sie als Chance auch zukünftig die Positionen der Ärzteschaft zu vertreten.

Am 15. Dezember 2011 stellte der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ticagrelor bei Patienten mit IA/NSTEMI fest, bei Patienten mit NSTEMI stellte er hingegen – mit wenigen Ausnahmen (Patienten mit

Tabelle 2: Das Ausmaß des Zusatznutzens (gemäß § 5 Abs. 7 VerfO)

Im Vergleich mit zweckmäßiger Vergleichstherapie	Quantifizierung des Ausmaß der Zusatznutzens Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:
Erheblicher Zusatznutzen	nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens
Beträchtlicher Zusatznutzen	bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens
Geringer Zusatznutzen	bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens
Zusatznutzen nicht quantifizierbar	ein Zusatznutzen liegt vor; die Datengrundlage lässt eine Quantifizierung aber nicht zu
Kein Zusatznutzen belegt	
Nutzen ist geringer	

STEMI, PCI >75 Jahre oder mit TIA/ Schlaganfall in Anamnese) – fest, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen gibt.

Fazit

Nach Inkrafttreten des AMNOG wird in Zukunft der Preis für neue Arzneimittel erstmals am nachgewiesenen Zusatznutzen festgemacht. Dies ist ein wichtiger Schritt auf dem Weg zu mehr Kosteneffektivität auf dem deutschen Arzneimittelmarkt.

Man darf vermuten, dass der Verzicht des Herstellers auf die Einreichung von Unterlagen, freiwillige Marktrücknahmen oder Entscheidungen, das Arzneimittel nicht zur Verfügung zu stellen, Befürchtungen widerspiegeln, dass die als Innovationen beworbenen Arzneimittel gegenüber der Vergleichstherapie nicht gut genug abschneiden, um deutlich höhere Preise zu rechtfertigen. Im Fall des Antidiabetikums Linagliptin (Trajenta®) hatte der G-BA die Hersteller aufgefordert, ein Dossier mit Studiendaten zum Vergleich von Linagliptin (als Mono-, Zweifach- oder Dreifachtherapie) gegenüber Therapien mit Sulfonylharnstoffen, Metformin und Human-

insulin einzureichen. Die Hersteller hatten die für diesen Vergleich relevanten Studien jedoch nicht ins Dossier eingeschlossen und bereits vor Abschluss der Nutzenbewertung entschieden, Linagliptin nicht zur Verfügung zu stellen; dies unter anderem mit der Begründung, dass durch die Auswahl der Vergleichstherapie ein Erstattungsbeitrag „droht“ der dem „Innovationscharakter des Medikaments nicht angemessen“ sei. Hinsichtlich der Auswirkungen des AMNOG muss beachtet werden, dass zukünftige Preisverhandlungen nur einen Rabatt auf den Abgabepreis erzielen werden, der zudem erst ein Jahr nach Markteinführung in Kraft tritt. Hohe Kosten im ersten Jahr nach Markteinführung und die Listenpreise ändern sich nicht. Spätere Rückzahlungen für initial zu hohe Preise sind nicht vorgesehen. Verordnungsausschlüsse sind im Rahmen der Frühbewertung nach AMNOG nicht möglich. Es kann lediglich festgestellt werden, dass ein Zusatznutzen fehlt. Die Frühbewertung wirkt sich nur auf Fragen der *Erstattungshöhe* aus. Bisher war es dem G-BA auf Grundlage von Nutzenbewertungen möglich, Arz-

neimittel von der Verordnungsfähigkeit auszuschließen, wenn sie keinen Nutzen besaßen (Beispiel Reboxetin). Mit der im Rahmen des AMNOG vorgenommenen Änderung des § 92 Abs. 1 Satz 1 des SGB V ist dies nicht mehr möglich. Arzneimittel können seither nur noch ausgeschlossen werden, wenn sie unzweckmäßig oder unwirtschaftlich sind. Damit wird der sozialversicherungsrechtliche Nutzen gleichgesetzt mit der bei Zulassung nachgewiesenen Wirksamkeit. Dies erscheint weder rechtlich noch inhaltlich überzeugend (Hess, R.; 2011).

Bei einer Vielzahl anstehender Verfahren zur frühen Nutzenbewertung und der Möglichkeit die Positionen der Ärzteschaft im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zu äußern, kommen auf die AkdÄ neue und wichtige Aufgaben zu.

Literatur beim Verfasser

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Mariam Ujeyl
Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
mariam.ujeyl@akdae.de