



Bundesverband der Deutschen
Krankenhausapotheker (ADKA)

3. Kongress für Arzneimittelinformation
vom 11. bis 12. Januar 2013 in Köln



Nutzenbewertung von Arzneimitteln

Ulrich Schwabe*

Pharmakologisches Institut der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

*Interessenkonflikte: 2010 bis 2012 Teilnahme an Advisory Boards von Bayer Schering, Bristol-Myers Squibb, USA, Dendreon, USA, GlaxoSmithKline, UK, Hoffmann-LaRoche, Schweiz, IMS Health, UK, Norgine, UK, Novartis, Schweiz, PriceSpective, London

Gründung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 1911

Sitzung

Des Ausschusses und des Geschäftskomitees
Dienstag, den 18. April 1911. Vormittags 10 Uhr.
Kurhaus-Wiesbaden.

Anwesend die Herren: His, Müller, Brauer, de la
Coups, Ueber, Knehl, Krouberg, Hochhaus, Pässler,
Völhard, Fräuhel., Schmidt, Stintzing, Matthes,
Lütthje, Peugoldt, Kämpferer, Curschmann, Spatz,
Wibel, Schwabbe, Lichtheim.

Bericht soll auf die Tagesordnung der Herbst-
sitzung gesetzt werden.

Der Antrag von Heubner und Schmidt betreffend
die Prüfung von neueren Arzneimitteln wird
ebenfalls einer Kommission überwiesen bestehend
aus den Herren: Peugoldt, Gottlieb, Heubner, Kämp-
ferer, Ad. Schmidt.

Gründungsvermerk der Arzneimittelkommission
im Protokoll des 28. Deutschen Kongresses
für Innere Medizin in Wiesbaden, 18. April 1911



Wolfgang Heubner
1877–1957
Professor für
Pharmakologie
in Göttingen



Adolf Schmidt
1865–1918
Professor für
innere Medizin
in Halle
Signatur: UA Halle Rep. 40 I, S 67

Prüfung neuer Arzneimittel

Beilage zum Aertzlichen Vereinsblatt für Deutschland

Zu Nr. 866.

14. Mai 1912.

XLI. Jahrgang.

I. Arzneimittelliste des Deutschen Kongresses für Innere Medizin.

Die außerordentliche Überhandnahme der Produktion von Arzneimitteln, Kompositionen, Nahrungsmitteln und ähnlichen zu therapeutischen Zwecken dienenden Mitteln und die zahllosen Anpreisungen derselben in den medizinischen Zeitschriften haben den Ausschuß des Deutschen Kongresses für innere Medizin veranlaßt, Vorkehrungen zu treffen, um die Ärzte und damit die Kranken nach Möglichkeit vor Täuschungen durch die Arzneimittelreklame zu bewahren. Der Ausschuß des Kongresses für innere Medizin hat daher die unterzeichnete Kommission gebildet und mit der Aufgabe betraut, zunächst die im Jahre 1911 in den medizinischen Fachblättern erschienenen Anzeigen von Arzneimitteln usw. auf etwaige Unrichtigkeiten, Irreführungen oder Übertreibungen zu prüfen.

Prüfung neuer Arzneimittel

Beilage zum Aertzlichen Vereinsblatt für Deutschland

Zu Nr. 866.

14. Mai 1912.

XLI. Jahrgang.

Zur Aufnahme in die Liste des Kongresses sind nicht geeignet Mittel:

1. Deren Zusammensetzung verheimlicht wird.

Dabei bedeutet Zusammensetzung für chemisch einheitliche Substanzen: Wissenschaftliche Bezeichnung, empirische Formel und, soweit bekannt, Strukturformel; für Gemische: Die Menge jedes differenten Bestandteils in einer bestimmten Menge des Handelsproduktes.

2. Über deren Herkunft, Darstellung, Zusammensetzung beziehungsweise Identitätsprüfung in den Ankündigungen irreführende Behauptungen aufgestellt sind.

3. Wenn in verschiedenen Proben der Handelsware wesentliche Unterschiede der Zusammensetzung erwiesen worden sind.

Als wesentliche gelten solche, die für Aussehen, Geschmack, Resorbierbarkeit sowie Qualität oder Quantität der Wirkung merkliche Abweichungen bedingen.

4. Die als Gemische bekannter Substanzen einen neuen Namen tragen, obwohl sie gegenüber bereits bekannten Gemischen keine wesentlichen Unterschiede aufweisen.

Als wesentliche gelten solche, die für Aussehen, Geschmack, Bekömmlichkeit, Resorbierbarkeit oder Qualität der Wirkung deutliche Abweichungen bedingen.

Sicherheitsprüfung neuer Arzneimittel

Elixirs, Diluents, and the Passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act

Paul M. Wax, MD

■ The Elixir Sulfanilamide disaster of 1937 was one of the most consequential mass poisonings of the 20th century. This tragedy occurred shortly after the introduction of sulfanilamide, the first sulfa antimicrobial drug, when diethylene glycol was used as the diluent in the formulation of a liquid preparation of sulfanilamide known as Elixir Sulfanilamide. One hundred five patients died from its therapeutic use. Under the existing drug regulations, premarketing toxicity testing was not required. In reaction to this calamity, the U.S. Congress passed the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act, which required proof of safety before the release of a new drug. The 1938 law changed the drug focus of the Food and Drug Administration from that of a policing agency primarily concerned with the confiscation of adulterated drugs to a regulatory agency increasingly involved with overseeing the evaluation of new drugs. The Elixir Sulfanilamide tragedy, its effect on drug regulations, and the history of other diethylene glycol and diluent mass poisonings are discussed.

Ann Intern Med. 1995;122:456-461.



Embryopathien durch Thalidomid

Aus der Universitäts-Kinderklinik Hamburg (Direktor: Prof. Dr. K. H. Schäfer)

Die Thalidomid-Embryopathie*

Von W. Lenz und K. Knapp

Dtsch med Wschr 87: 1232–1242 (1962)

Im Oktober 1960 haben Kosenow und Pfeiffer auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde in Kassel Röntgenbilder und Fotografien von zwei Säuglingen mit Aplasie der Daumen, der Radii und der Tibiae, Duodenalstenose und kapillärem Hämangiom der Oberlippe demonstriert. Einer hatte außerdem eine Femuraplasie. Anscheinend war keinem der Anwesenden, auch den erfahrensten Pädiatern nicht (z. B. Fanconi), dies neue Syndrom bekannt. Wiedemann lenkte knapp ein Jahr später die Aufmerksamkeit der Ärzte auf das erschreckende, geradezu epidemische Zunehmen ähnlicher Mißbildungen seit 1959. Er erkannte, daß das neue Syndrom sehr variabel ist. Neben Fälle, denen alle Gliedmaßen fehlten, stellte er andere, denen anscheinend nur die Daumen und die Radii fehlen, und er machte auf die häufigen Begleitmißbildungen an Herz, Nieren und Darm aufmerksam. Kosenow und Pfeiffer haben auf der Tagung der Rheinisch-Westfälischen Kinderärztevereinigung in Düsseldorf am 18. November 1961 Argumente aus Zwillingsbeobachtungen, Familienuntersuchungen und der Statistik der neuen Mißbildungen angeführt, die für eine exogene, vermutlich „intoxikationsartige“ Noxe sprechen. Wiedemann vermutete einen neuerdings eingeführten, verbreiteten „toxischen“ Faktor als Ursache. In der Diskussion zu dem Vortrag von Kosenow und Pfeiffer hat der eine von uns (W. L.) den Verdacht ausgesprochen, daß ein bestimmtes Medikament, das in 17 von 20



Abb. 2. Fall 61 05 07. Am 20. Tag post menstruationem Tabletten zu 100 mg Thalidomid gekauft.

FDA forderte weitere Thalidomid-Prüfung

The New York Times

Internet: http://www.nytimes.com/2010/09/14/health/14kelsey.html?_r=0



The White House

RECOGNITION President Kennedy gave Dr. Kelsey the Distinguished Civilian Service Medal in August 1962 for saving newborns from the perils of the drug thalidomide.

Arzneimittelgesetz von 1976

Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts

Vom 24. August 1976

(BGBl. I S. 2445, 2448)

§ 1

Zweck des Gesetzes

Es ist der Zweck dieses Gesetzes, im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel nach Maßgabe der folgenden Vorschriften zu sorgen.

Arzneimittel in europäischen Ländern

Land	Arzneimittel Anzahl	Erstattungs- fähig	Umsatz 1996 Mio. €	Umsatz € pro Kopf
Dänemark	4.030 ^a	62%	984	185,8
Deutschland	52.004 ^b	ca. 81%	24.912	307,4
Frankreich	7.700 ^c	55%	17.966	306,6
Großbritannien	14.021 ^c	86%	9.319	158,5
Italien	9.064 ^b	ca. 48%	12.146	211,2
Niederlande	5.500 ^a	ca. 95%	2.823	181,0
Österreich	10.236 ^c	ca. 51%	2.140	264,2
Schweden	3.502 ^a	90%	1.793	203,7
Schweiz	7.764 ^d	30%	2.132	296,0

^aAnzahl ohne Dosierungen u. Packungsgrößen, ^bFertigarzneimittel, ^cAnzahl ohne Packungsgrößen, ^dAnzahl der Handelsnamen

Rosian I. et al.: Arzneimittel, Steuerung der Märkte in neun europäischen Ländern. Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheitswesen (ÖBIG), Wien 1998.

Positivliste von 1992

§ 92a

Institut „Arzneimittel in der Krankenversicherung“

(5) Das Institut erstellt zur Vorbereitung der Rechtsverordnung nach § 34a eine wirkstoffbezogene Vorschlagsliste verordnungsfähiger Fertigarzneimittel für die Anwendung in der vertragsärztlichen Versorgung. Die in der Liste bezeichneten Arzneimittel müssen die Voraussetzungen des § 12 Abs. 1 erfüllen. In die Vorschlagsliste werden nicht aufgenommen

1. Arzneimittel für die nach dem jeweiligen Stand der Wissenschaft ein mehr als geringfügiger therapeutischer Nutzen hinsichtlich des Ausmaßes des zu erzielenden therapeutischen Effektes nicht nachgewiesen oder deren therapeutische Zweckmäßigkeit zweifelhaft ist.

Positivliste von 1995

ZEIT  ONLINE | WISSEN

Internet: www.zeit.de/1995/17/20_000_positive_Pillen_und_Saeftte/seite-2

Nur noch Schnipsel

VON Hans-Harald Braeutigam | 21. Juli 1995 - 14:00 Uhr

Baldur Wagner liebt symbolische Gesten. Zum 60. Geburtstag überreichte Horst Seehofers Staatssekretär dem Vorsitzenden des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie (BPI) ein sinniges Geschenk: Papierschnitzel in einer transparenten Folie. Fetzen sind alles, was von der Positivliste mit ihren zwanzigtausend verschreibungsfähigen Pillen und Säften übriggeblieben ist.

Hans Rüdiger Vogel, der Jubilar, hat sich das Präsent wohlverdient. Ist es doch dem Protest seiner Verbandsgenossen zu danken, daß die Liste vom Tisch ist, noch bevor das 600-Seiten-Werk von Ärzten, Gesundheitspolitikern und der Öffentlichkeit diskutiert wurde. Das wird auch nichts mehr werden, denn der Gesundheitsminister will das einst von ihm selbst mit der Vorlage einer Positivliste beauftragte Institut Arzneimittel in der Krankenversicherung (IAK) kurzerhand auflösen.



Nutzenbewertung von Arzneimitteln 2011

2262

Bundesgesetzblatt Jahrgang 2010 Teil I Nr. 67, ausgegeben zu Bonn am 27. Dezember 2010

Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG)

Vom 22. Dezember 2010

Der Bundestag hat das folgende Gesetz beschlossen:

Artikel 1

Änderung des Fünften Buches Sozialgesetzbuch

Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 18 des Gesetzes vom 9. Dezember 2010 (BGBl. I S. 1885) geändert worden ist, wird wie folgt geändert:

1. In § 13 Absatz 2 Satz 11 werden der Punkt am Ende durch ein Semikolon ersetzt und die folgenden Wörter angefügt:

„thischen, phytotherapeutischen und anthroposophischen Arzneimitteln ist der besonderen Wirkungsweise dieser Arzneimittel Rechnung zu tragen.“

- c) Absatz 4 wird wie folgt geändert:
 - aa) In den Sätzen 1 und 5 werden jeweils die Wörter „Heil- und“ gestrichen.
 - bb) Satz 4 wird aufgehoben.
4. § 35 wird wie folgt geändert:
 - a) Absatz 6 wird wie folgt gefasst:

„(6) Sofern zum Zeitpunkt der Anpassung des Festbetrags ein gültiger Beschluss nach § 31 Absatz 3 Satz 4 vorliegt und tatsächlich Arzneimittel auf Grund dieses Beschlusses von

Nutzenbewertung gemäß AMNOG

- Ablauf des Bewertungsverfahrens
- Ausmaß des Zusatznutzens
- Auswahl der Vergleichstherapie
- Nutzenbewertung des Bestandsmarkts

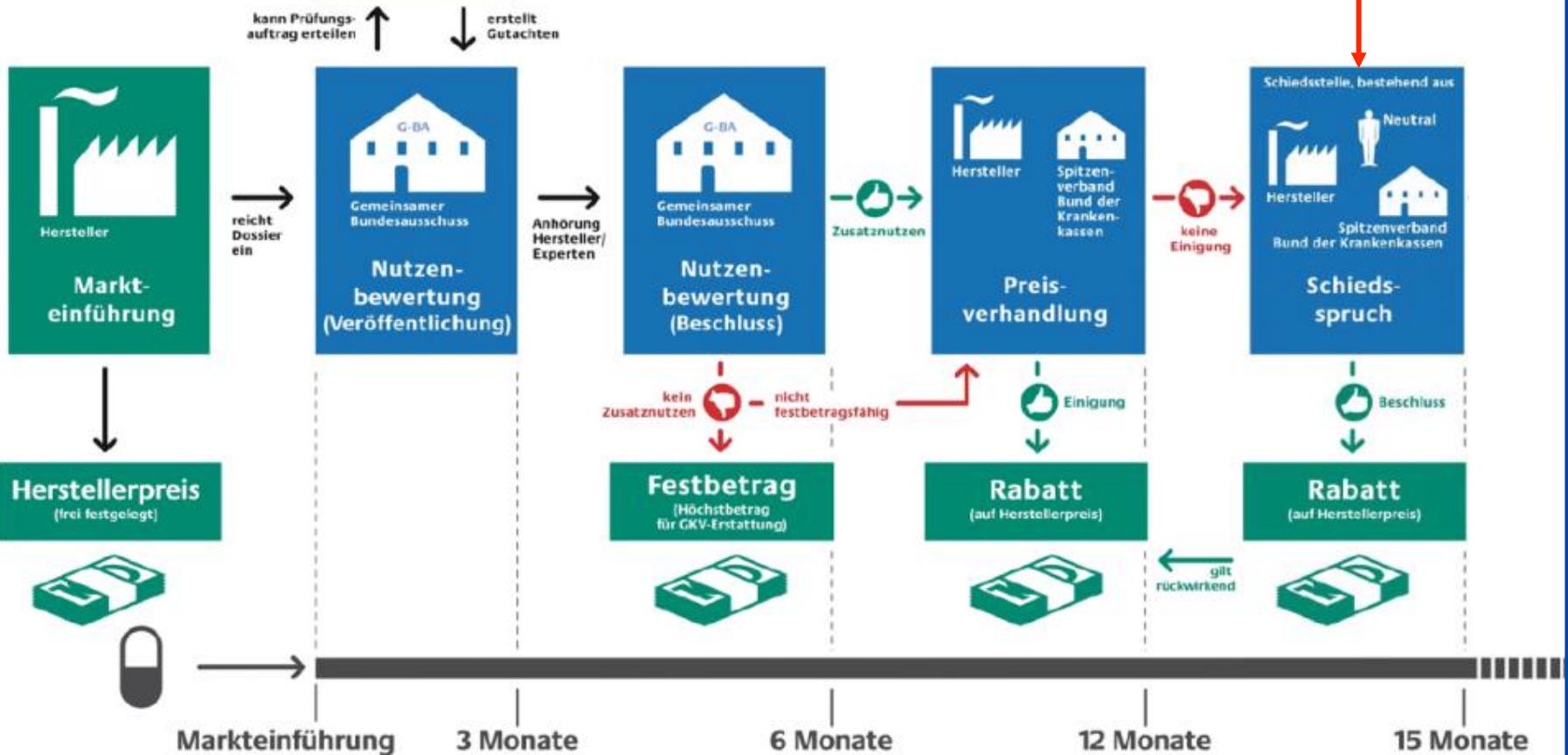
Nutzenbewertung von Arzneimitteln



Bundesministerium für Gesundheit

IQWiG
Institut für Qualität u. Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Prüfung und Bewertung

Internet: www.bmg.bund.de/krankenversicherung/arzneimittelversorgung/arzneimittelmarktneuordnungsgesetz-amnog/infografiken-zum-amnog.html



Nutzenbewertung von Arzneimitteln

Verordnung
über die Nutzenbewertung von
Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V
(Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV)

§ 2 Begriffsbestimmungen

(3) **Der Nutzen** eines Arzneimittels im Sinne dieser Verordnung ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung | der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.

(4) **Der Zusatznutzen** eines Arzneimittels im Sinne dieser Verordnung ist ein Nutzen im Sinne des Absatzes 3, der quantitativ oder qualitativ höher ist als der Nutzen, den die zweckmäßige Vergleichstherapie aufweist.

Nutzenbewertung gemäß AMNOG

- Ablauf des Bewertungsverfahrens
- **Ausmaß des Zusatznutzens**
- Auswahl der Vergleichstherapie
- Nutzenbewertung des Bestandsmarkts

Ausmaß des Zusatznutzens

Verordnung
über die Nutzenbewertung von
Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V
(Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV)

Vom 28. Dezember 2010

§ 5 Zusatznutzen, Absatz 7, AM-NutzenV

(7) Für Arzneimittel nach Absatz 3 sind das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung gegenüber dem Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt zu quantifizieren:

1. Erheblicher Zusatznutzen
2. Beträchtlicher Zusatznutzen
3. Geringer Zusatznutzen
4. Zusatznutzen nicht quantifizierbar
5. Kein Zusatznutzen
6. Nutzen ist geringer als bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Ausmaß des Zusatznutzens

1. Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen;
2. ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen; [AM-Nutzenverordnung § 5 Abs. 7 vom 28.12. 2010](#)

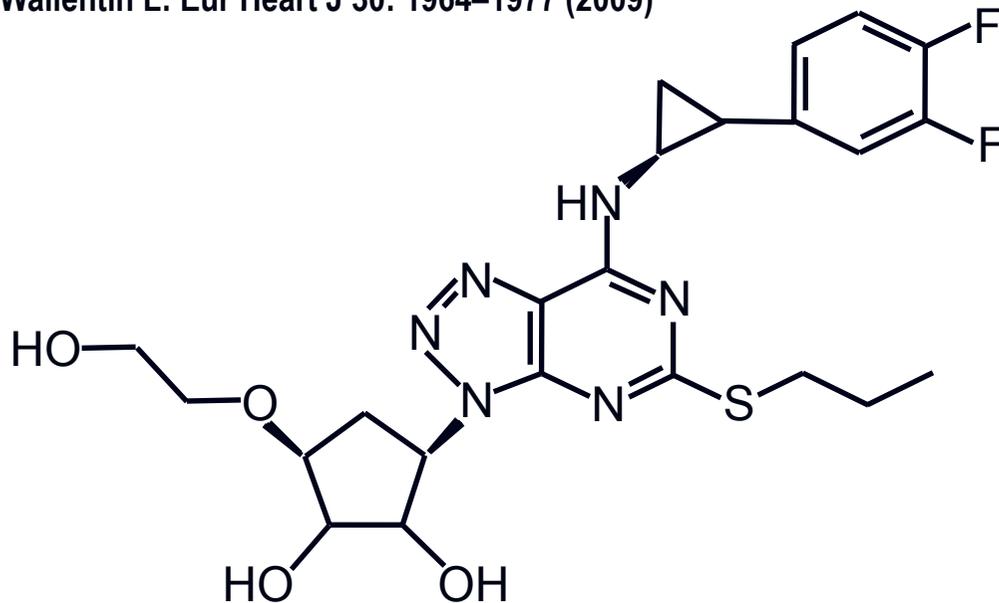
Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen 2011

Wirkstoff	Präparat	Indikation	Zusatznutzen (nur höchster)	Bewert.
Abirateron	Zytiga®	Metastasiertes Prostatakarzinom	Beträchtlich (ohne Retherapie)	A
Apixaban	Eliquis®	Postoperative Thromboseprophylaxe	Gering	C
Belatacept	Nulojix®	Prophylaxe der Transplantatabstoßung	Gering	A
Belimumab	Benlysta®	Systemischer Lupus erythematodes	Beträchtlich	A
Boceprevir	Victrelis®	Chronische Hepatitis C	Nicht quantifizierbar	A
Bromfenac	Yellox®	Postoperative Augenentzündung	Nicht belegt	C
Cabazitaxel	Jevtana®	Metastasiertes Prostatakarzinom	Gering (BSC)	B/C
Collagenase	Xiapex®	Dupuytren'sche Kontraktur (Markrücknahme)	Nicht belegt	A
Dexmedetomidin	Dexdor®	Sedierung in der Intensivmedizin	Freistellung	A/D
Eribulin	Halaven®	Metastasiertes Mammakarzinom	Gering	B
Fampridin	Fampyra®	Gehfähigkeit bei multipler Sklerose	Nicht belegt Fehlende Daten	A/D
Fingolimod	Gilenya®	Schubförmig-remittierende multiple Sklerose	Gering (rasch fort. RRMS)	A/D
Ipilimumab	Yervoy®	Fortgeschrittenes Melanom	Beträchtlich	A
Linagliptin	Trajenta®	Typ-2-Diabetes (Nicht verfügbar 02.09.2011)	Nicht belegt Fehlende Daten	C
Nabiximols	Sativex®	Spastik bei multipler Sklerose	Gering	A/D
Pirfenidon Or	Esbriet®	Idiopathische pulmonale Fibrose	Nicht quantifizierbar	A/D
Pitavastatin	Livazo®	Primäre Hypercholesterinämie	Nicht belegt	C
Regadenoson	Rapiscan	Diagnostikum für Myokardperfusionsaufnahme	Nicht belegt Fehlende Daten	B
Retigabin	Trobalt®	Zusatztherapie fokale Epilepsie (Markrücknahme)	Nicht belegt Fehlende Daten	A
Tafamidis Or	Vyndaquel®	Transthyretin-Amyloidose Stadium 1	Gering	A/D
Telaprevir	Incivo®	Chronische Hepatitis C	Nicht quantifizierbar	A
Ticagrelor	Brilique®	Akutes Koronarsyndrom	Beträchtlich (IA/NSTEMI)	B

Ticagrelor, Brilique®

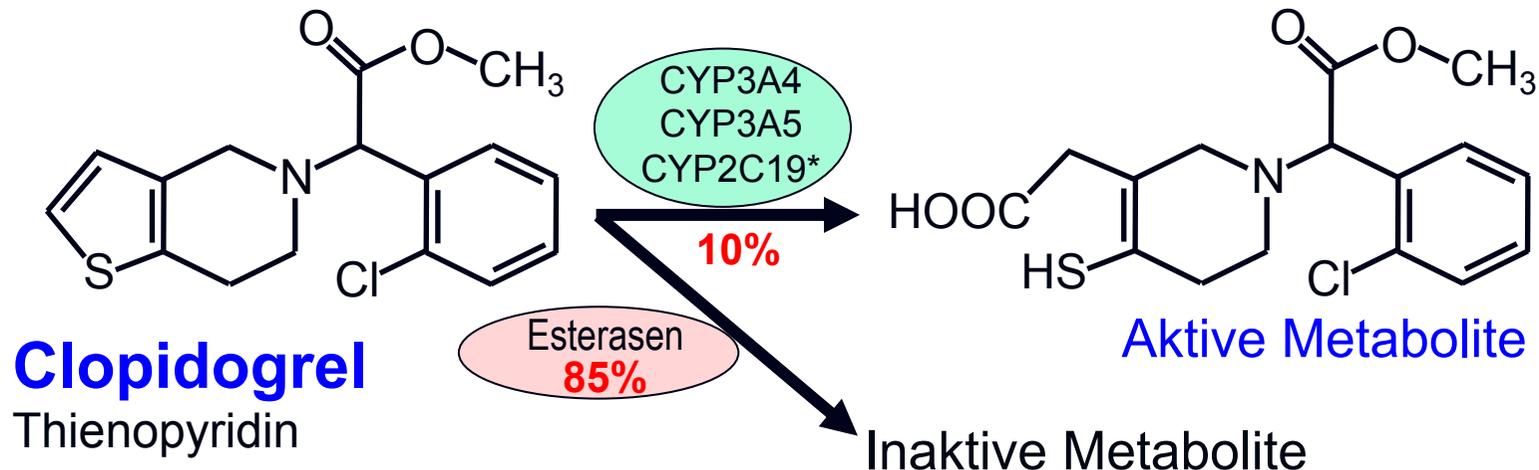
P2Y₁₂ ADP-Rezeptorantagonist

Wallentin L: Eur Heart J 30: 1964–1977 (2009)

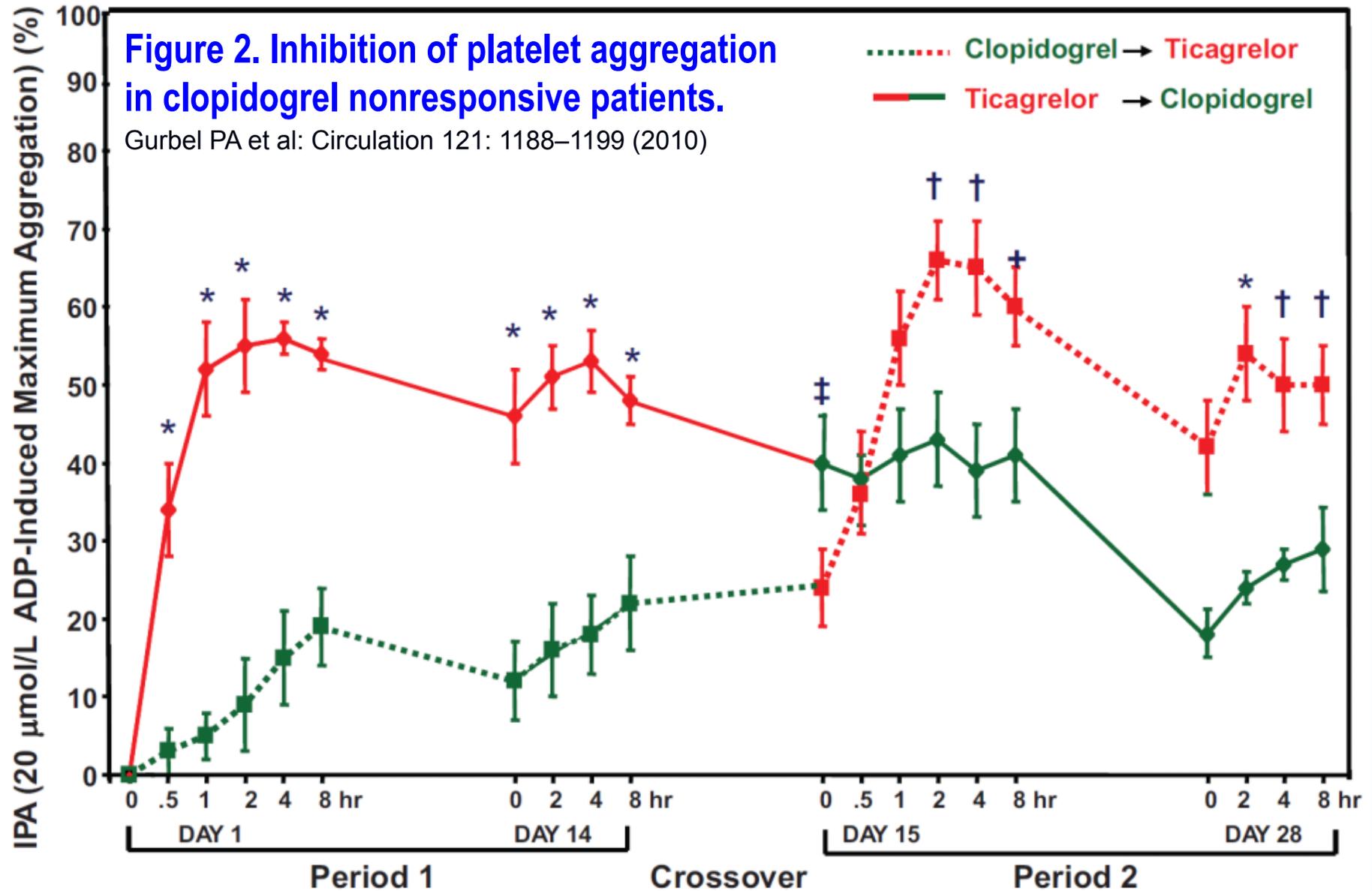


Ticagrelor

Cyclopentyl-Triazolopyrimidin
Kein Prodrug
Reversibler P2Y₁₂-Inhibitor
Adenosin-Transporthemmer
Schneller Wirkungseintritt, 30 min
Wirkdauer 3–5 Tage, HWZ 6–13 h
Dosis 2mal 90 mg/d
Abbau über CYP3A4, nicht CYP2C19
Wirksam bei Clopidogrelresistenz

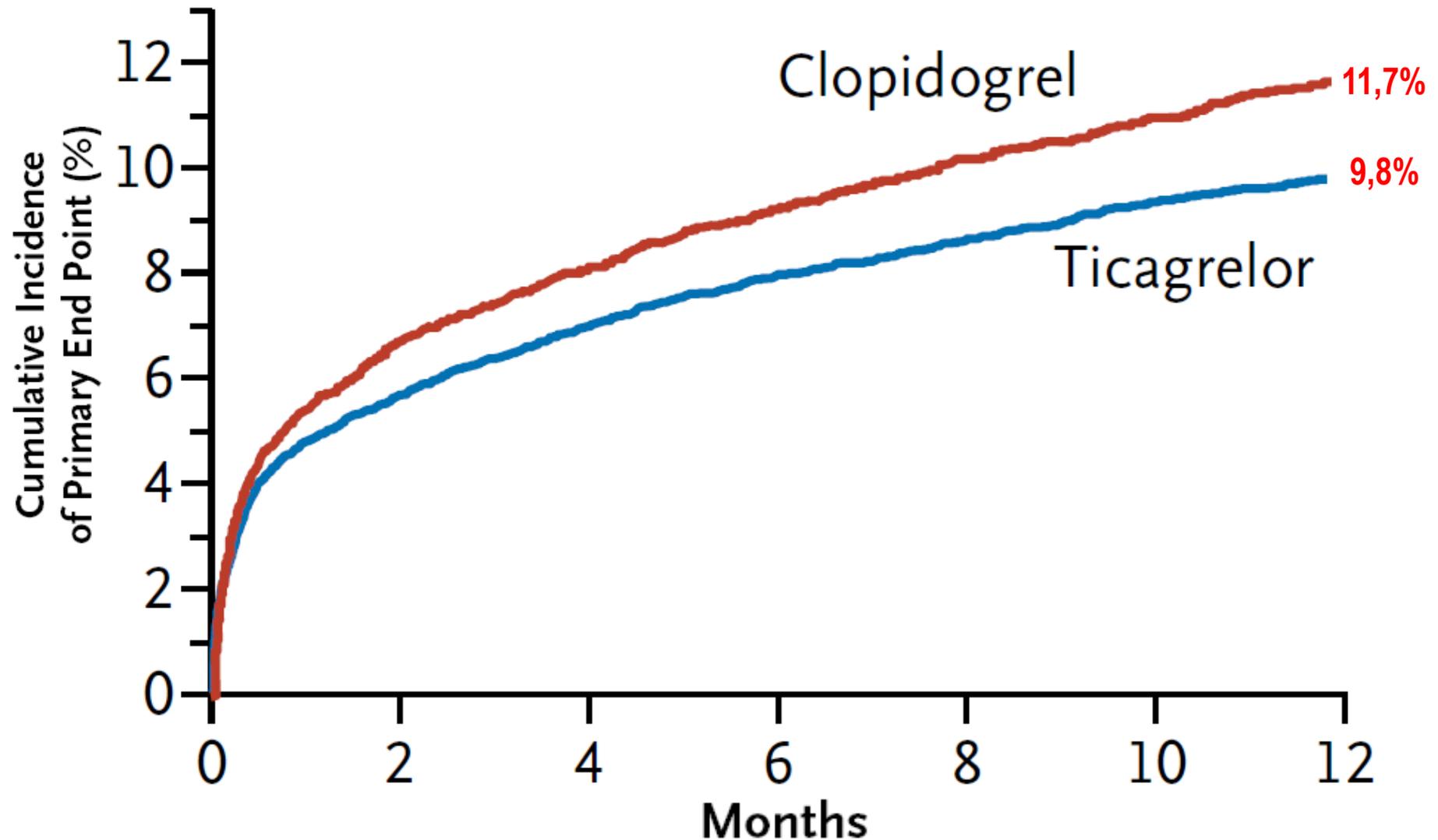


Ticagrelor bei Clopidogrelresistenz



Ticagrelor bei akutem Koronarsyndrom

18624 Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Primärer Endpunkt: Vaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall.
Wallentin et al: N Engl J Med 361:1045–1057 (2009) PLATO



Ticagrelor: Nutzenbewertung des GBA

BAnz. Nr. 11 (S. 254) vom 19.01.2012

[1340 A]

**Bekanntmachung
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Ticagrelor**

Vom 15. Dezember 2011

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Instabile Angina pectoris (IA)/Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI):

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Clopidogrel + ASS

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Clopidogrel + ASS: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

	Effektschätzer [95 %-KI] Ticagrelor vs. Clopidogrel	Ereignisanteil Ticagrelor vs. Clopidogrel/absolute Risikoreduktion (ARR) ²	p-Wert
Mortalität			
Gesamtmortalität	HR 0,73 [0,60; 0,89]	3,8 % vs. 5,3 % ARR = 1,5 %	p = 0,0022
Kardiovaskuläre Mortalität	HR 0,70 [0,56; 0,87]	3,1 % vs. 4,6 % ARR = 1,5 %	p = 0,0012

b) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), medikamentös behandelt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Clopidogrel + ASS

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Clopidogrel + ASS: kein Zusatznutzen belegt

c) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), perkutane Koronarintervention:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Prasugrel + ASS

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Prasugrel + ASS: kein Zusatznutzen belegt

Ticagrelor bei akutem Koronarsyndrom

18624 Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Primärer Endpunkt: Vaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall.
Wallentin et al: N Engl J Med 361:1045–1057 (2009) PLATO

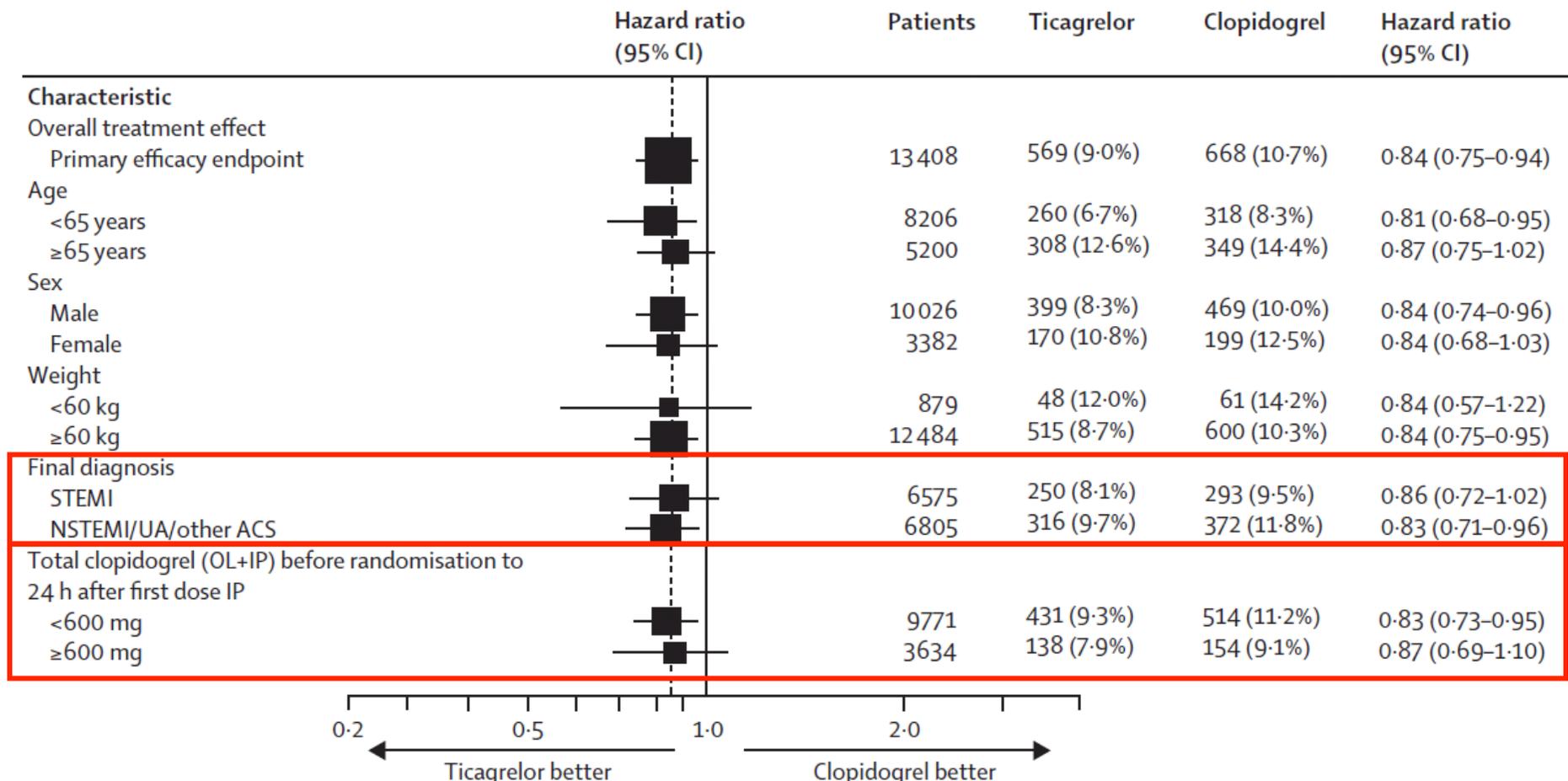


Figure 5: Hazard ratios of benefit with ticagrelor versus clopidogrel for primary efficacy endpoint according to patient subgroups, and clopidogrel dosing before randomisation and percutaneous coronary intervention
Data are number (Kaplan-Meier estimated % at 360 days), unless otherwise indicated. Vertical dashed line represents the hazard ratio for the overall treatment effect. STEMI=ST-elevation myocardial infarction. NSTEMI=non-ST-elevation myocardial infarction. UA=unstable angina. ACS=acute coronary syndrome. CABG=coronary artery bypass graft. OL=open label. IP=investigational product.

Nutzenbewertung gemäß AMNOG

- Ablauf des Bewertungsverfahrens
- Ausmaß des Zusatznutzens
- **Auswahl der Vergleichstherapie**
- Nutzenbewertung des Bestandsmarkts

Nutzenbewertung von Linagliptin



Trajenta® steht Patienten in Deutschland vorerst nicht zur Verfügung

Internet: www.lilly-pharma.de/presse/unternehmensnachrichten/aktuelle-meldungen/trajentar-steht-patienten-in-deutschland-vorerst-nicht-zur-verfuegung.html
Bad Homburg / Ingelheim, 2. September 2011 -

- *Boehringer Ingelheim und Lilly werden das neue orale Antidiabetikum Trajenta® in Deutschland in den Verkehr bringen, aber vorerst nicht den Patienten zur Verfügung stellen, obwohl die europäische Zulassung vor wenigen Tagen erfolgte.*
- *Der AMNOG-Prozess könnte dazu führen, dass der therapeutische Nutzen und die positiven Eigenschaften von Trajenta® nicht ausreichend berücksichtigt werden.*
- *Dadurch droht ein Erstattungsbetrag für Trajenta®, der dem Innovationscharakter des Medikaments nicht angemessen ist. Dies ließe es aus Unternehmenssicht am Ende nicht zu, das Medikament überhaupt in Deutschland zur Verfügung zu stellen.*

Im AMNOG-Prozess haben die Wahl der sogenannten zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie die Bewertungskriterien entscheidenden Einfluss auf das Ergebnis. Die Unternehmen gehen im Fall von Linagliptin davon aus, dass die Auswahl der Vergleichstherapie und die Bewertung zu einer nicht ausreichenden Berücksichtigung des therapeutischen Nutzens und der positiven Eigenschaften des Wirkstoffs führen werden. Als Folge droht ein Erstattungsbetrag für Linagliptin, der dem Innovationscharakter des Medikaments nicht gerecht wird.

Nutzenbewertung von Linagliptin



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz

Internet: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1472/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_BAnz.pdf

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 3. Mai 2012

BAnz AT 03.05.2012 B4

Seite 1 von 5

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Linagliptin wie folgt ergänzt:

Linagliptin

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Monotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) → **Hersteller nur Sitagliptin**

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid): Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

b) Zweifachkombinationstherapie Linagliptin + Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

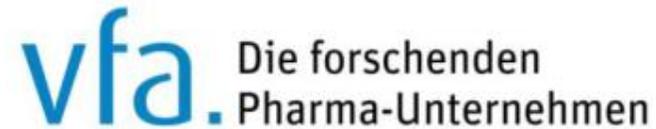
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin: Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

c) Dreifachkombinationstherapie Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin: Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

Revision der Nutzenbewertung gefordert



Press Release

Internet: www.vfa.de/de/download-manager/_pm-017-2012.pdf

EU Pharmaceutical industry leaders call for revision of German model for assessment of new medicines

Brussels, 8 June 2012: In today's meeting in Berlin the leading pharmaceutical companies of Europe, represented in EFPIA, asked the German Government for urgent action to protect patient access to new medicines and ensure that Germany remains a home for pharmaceutical innovation.

He adds: "Germany has traditionally led the rest of Europe in providing quick access to new medicines for its citizens and recognising the value of new medicines and vaccines. This position is now under serious threat. It is absolutely appropriate that Germany manages its healthcare budget carefully and assesses medicines to ensure that they are priced at a level that reflects the value they deliver. However, early experience with AMNOG is very disappointing. The problems lie with a law that is flawed in parts, inflexible interpretation, and an unwillingness to consider creative solutions. "

EFPIA member companies have found that the choice of comparator often differs from that chosen for the development programme after consultation with the European Medicines Agency, EMA. Indeed, the choice of comparator is being used to force German pricing for new medicines towards generic prices. Forcing the price of innovative medicines that deliver clinical benefit to match that of much older products will undermine incentives to life-changing medical discovery.

AMG-Novelle zur Nutzenbewertung

Pressemitteilung

Internet: <http://www.g-ba.de/downloads/34-215-452/21-2012-09-07-AMNOG-ZwischenbilanzII-Reaktion.pdf>

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nr. 21 / 2012

Arzneimittel

AMG-Novelle bietet zweite Chance für mangelhafte Dossiers bestimmter Unternehmen

Berlin, 7. September 2012 – Die jüngste AMG-Novelle eröffnet bestimmten pharmazeutischen Unternehmen eine faire, zweite Chance, ihre Produkte umgehend einer erneuten frühen Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) unterziehen zu lassen.

„Damit heilt die Novelle aber klar erkennbar keine Fehler des G-BA bei der Festsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sie ist vielmehr als Zugeständnis zu werten, zunächst mangelhafte Dossiers im Rahmen einer begrenzten Übergangsregelung schneller erneut bewerten zu lassen, als das von Gesetzes wegen eigentlich vorgesehen ist“, sagte Josef Hecken, unparteiischer Vorsitzender des G-BA und Vorsitzender des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel am Freitag in Berlin.

Seite 1 von 2

Ihr Ansprechpartner:
Kai Fortelka

Telefon:
0049(0)30-275838-171

Telefax:
0049(0) 30-275838-105

E-Mail:
kai.fortelka@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Vergleich von Linagliptin und Glimepirid

2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial



Baptist Gallwitz, Julio Rosenstock, Thomas Rauch, Sudipta Bhattacharya, Sanjay Patel, Maximilian von Eynatten, Klaus A Dugi, Hans-Juergen Woerle

Summary

Background Addition of a sulphonylurea to metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes, but is associated with hypoglycaemia and weight gain. We aimed to compare a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (linagliptin) against a commonly used sulphonylurea (glimepiride).

Methods In this 2-year, parallel-group, non-inferiority double-blind trial, outpatients with type 2 diabetes and glycated haemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) 6·5–10·0% on stable metformin alone or with one additional oral antidiabetic drug (washed out during screening) were randomly assigned (1:1) by computer-generated random sequence via a voice or web response system to linagliptin (5 mg) or glimepiride (1–4 mg) orally once daily. Study investigators and participants were masked to treatment assignment. The primary endpoint was change in HbA_{1c} from baseline to week 104. Analyses included all patients randomly assigned to treatment groups who received at least one dose of treatment, had a baseline HbA_{1c} measurement, and had at least one on-treatment HbA_{1c} measurement. This trial is registered at ClinicalTrials.gov, number NCT00622284.

Findings 777 patients were randomly assigned to linagliptin and 775 to glimepiride; 764 and 755 were included in analysis of the primary endpoint. Reductions in adjusted mean HbA_{1c} (baseline 7·69% [SE 0·03] in both groups) were similar in the linagliptin (–0·16% [SE 0·03]) and glimepiride groups (–0·36% [0·03]; difference 0·20%, 97·5% CI 0·09–0·30), meeting the predefined non-inferiority criterion of 0·35%. Fewer participants had hypoglycaemia (58 [7%] of 776 vs 280 [36%] of 775 patients, p<0·0001) or severe hypoglycaemia (1 [<1%] vs 12 [2%]) with linagliptin compared with glimepiride. Linagliptin was associated with significantly fewer cardiovascular events (12 vs 26 patients; relative risk 0·46, 95% CI 0·23–0·91, p=0·0213).

Lancet 2012; 380: 475–83

Published Online

June 28, 2012

[http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60691-6)

S0140-6736(12)60691-6

See Comment page 450

Department of Medicine IV, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Germany (Prof B Gallwitz MD); Dallas Diabetes and Endocrine Center at Medical City, Dallas, TX, USA (J Rosenstock MD); Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany (T Rauch MD PhD, M von Eynatten MD, K A Dugi MD, H-J Woerle MD); Boehringer Ingelheim, Biberach, Germany (S Bhattacharya MSJ); and Boehringer Ingelheim, Bracknell, UK (S Patel MB ChB)

Correspondence to:
Prof Baptist Gallwitz,
Medizinische Klinik IV,

Vergleich von Linagliptin und Glimepirid

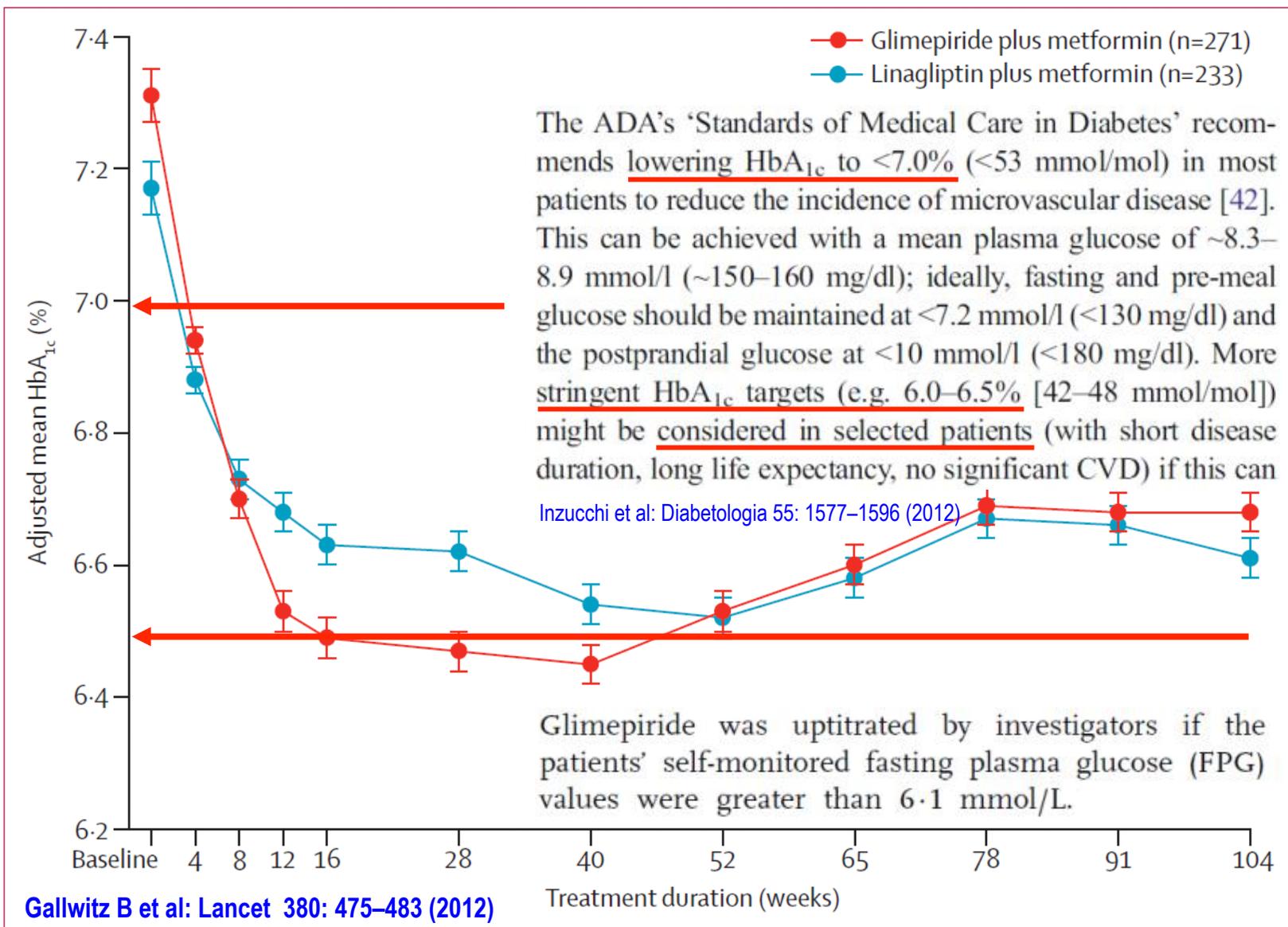


Figure 2: Timecourse of adjusted* mean HbA_{1c} values over 2 years in the completers cohort†

Erneute Nutzenbewertung von Linagliptin



Internet: www.g-ba.de/downloads/92-975-136/2012-11-29_A12-11_Linagliptin_Erneute%20Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20Absatz%205b%20SGB%20V.pdf

Linagliptin – Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V

29.11.2012

Auch der zeitliche Verlauf des Auftretens schwerwiegender zerebraler Ereignisse (operationalisiert als solche Ereignisse des Endpunkts zerebrovaskuläre Störungen, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurden) korrespondiert mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung. Der zwischen den Behandlungsgruppen beobachtete Unterschied ist allein auf den ersten Studienzeitraum bis Woche 16 zurückzuführen. Danach treten in beiden Behandlungsgruppen nur noch einzelne Ereignisse auf, ohne dass sich eine Tendenz zugunsten einer der Behandlungsgruppen zeigt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass für wesentliche Endpunkte der Studie 1218.20 (Hypoglykämien höheren Schweregrades und zerebrale Ereignisse) der zeitliche Verlauf ihres Auftretens mit dem der Blutzuckersenkung korrespondiert. Die erheblichen Unterschiede in der Blutzuckersenkung zwischen den Behandlungsgruppen wurden offenbar durch die einseitige Zielwertvorgabe für Glimperid induziert. Die Ergebnisse der Studie 1218.20 können daher für die Bewertung des Zusatznutzens von Linagliptin gegenüber Glimperid nicht herangezogen werden.

Nutzenbewertung gemäß AMNOG

- Ablauf des Bewertungsverfahrens
- Ausmaß des Zusatznutzens
- Auswahl der Vergleichstherapie
- **Nutzenbewertung des Bestandsmarkts**

Nutzenbewertung des Bestandsmarkts

(6) Für bereits zugelassene und im Verkehr befindliche Arzneimittel kann der Gemeinsame Bundesausschuss eine Nutzenbewertung veranlassen. Vorrangig sind Arzneimittel zu bewerten, die für die Versorgung von Bedeutung sind oder mit Arzneimitteln im Wettbewerb stehen, für die ein Beschluss nach Absatz 3 vorliegt. Absatz 5 gilt entsprechend. Bei Zulassung eines neuen Anwendungsgebiets für ein Arzneimittel, für das der Gemeinsame Bundesausschuss eine Nutzenbewertung nach Satz 1 in Auftrag gegeben hat, reicht der pharmazeutische Unternehmer ein Dossier nach Absatz 1 spätestens zum Zeitpunkt der Zulassung ein.

§ 35a Abs. 6 SGB V

Nutzenbewertung des Bestandsmarkts

Internet: <http://www.g-ba.de/downloads/34-215-439/08-2012-06-07-NB-Bestandsmarkt.pdf>

Nr. 08 / 2012

Arzneimittel

G-BA veranlasst Nutzenbewertung von Arzneimitteln aus dem Bestandsmarkt

Berlin, 7. Juni 2012 – Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am Donnerstag erstmalig auf der Grundlage des seit Anfang 2011 geltenden Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) die Nutzenbewertung für Arzneimittel aus dem sogenannten Bestandsmarkt veranlasst. Es geht um die Wirkstoffe Sitagliptin, Vildagliptin und Saxagliptin sowie um die Wirkstoffkombinationen Metformin/Sitagliptin und Metformin/Vildagliptin, die zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen sind. Der Beschluss sieht vor, dass die pharmazeutischen Unternehmen die entsprechenden Dossiers bis zum 31. Dezember 2012 vorlegen und die Nutzenbewertung der Wirkstoffe am 1. Januar 2013 beginnt.

Führende Arzneimittel 2011

Rang Präparat	Wirkstoff	Nettokosten Mio. €	Änd. in %	Änd. Mio. €	
Arzneiverordnungs-Report 2012, Seite 12					
1 Humira	Adalimumab	493,3	9,1	41,3	
2 Enbrel	Etanercept	375,8	0,7	2,5	
3 Seroquel	Quetiapin	306,9	4,9	14,5	Analog
4 Spiriva	Tiotropiumbromid	267,1	-0,6	-1,5	
5 Symbicort	Formoterol + Budesonid	265,7	-3,2	-8,8	
6 Lyrica	Pregabalin	257,6	6,2	15,0	Analog
7 Rebif	Interferon beta-1a	255,4	-8,8	-24,8	
8 Clexane	Enoxaparin	254,1	14,3	31,8	
9 Copaxone	Glatirameracetat	251,4	-4,5	-11,8	
10 Glivec	Imatinib	245,5	-6,1	-16,1	
11 Avonex	Interferon beta-1a	231,3	1,4	3,2	
12 Zyprexa	Olanzapin	214,8	-16,2	-41,6	Analog
13 Viani	Salmeterol + Fluticason	187,8	-18,6	-42,9	
14 Remicade	Infliximab	167,5	1,1	1,8	
15 Betaferon	Interferon beta-1b	165,8	-8,2	-14,9	
16 Truvada	Tenofovir disoproxil + Emtricitabin	160,7	8,1	12,1	
17 Lantus	Insulin glargin	159,3	0,3	0,6	
18 Keppra	Levetiracetam	152,3	-21,7	-42,3	
19 Inegy	Simvastatin + Ezetimib	146,7	-9,1	-14,7	Analog
20 Actrapid human	Humaninsulin	131,4	-3,7	-5,0	
21 Novorapid	Insulin aspart	131,1	1,5	1,9	
22 Atacand	Candesartan	129,8	0,4	0,5	Analog
23 Cymbalta	Duloxetine	121,4	6,5	7,4	Analog
24 Targin	Oxycodon + Naloxon	119,5	7,1	7,9	Analog

Information zu Quetiapin

Ausgabe 05/2006

KBV

Wirkstoff AKTUELL

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V

www.akdae.de/30/20/50/Quetiapin.pdf

Quetiapin (Seroquel®)

- ❑ Die kostengünstigen typischen (= konventionellen, klassischen) Neuroleptika wie Haloperidol zeigen bei der medikamentösen Behandlung der schizophrenen

Psychosen keine geringere Wirksamkeit als die Gruppe der atypischen Neuroleptika. Das teurere Quetiapin ist in der Behandlung der Schizophrenie nicht überlegen.

Indikation

- ❑ Schizophrenie
- ❑ Manische Episoden

Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- ❑ Zur Behandlung der akuten schizophrenen Episode sind Neuroleptika Mittel der Wahl. Eine Monotherapie ist zu bevorzugen [1].
- ❑ Ein individuelles Risikoprofil (Parkinson-Erkrankung, extrapyramidale Störungen in der Vorgeschichte, ausgeprägte Minus-Symptomatik, kognitive Defizite) oder

Einsparpotenzial von Analogpräparaten

Tabelle 3.3: Einsparpotenziale führender Analogpräparate im Jahre 2011.

Analog- präparat	Netto- kosten Mio. €	DDD Mio.	DDD- Netto- kosten €	Substitution	DDD- Netto- kosten €	Einspar- potenzial Mio. €
Seroquel	306,9	44,4	6,92	Risperidon Heumann	0,84	270,0
Zyprexa	214,8	30,9	7,02	Risperidon Heumann	0,84	191,0
Lyrica	257,6	60,0	4,29	Lamotrigin-1A Pharma	0,76	211,8
Inegy	146,7	77,6	1,89	Simvastatin TEVA	0,16	134,2
Atacand	129,8	285,7	0,45	Losartan-1A Pharma	0,20	71,4
Cymbalta	121,4	40,7	2,99	Venlafaxin-biomo	0,39	105,8
Targin	119,5	12,2	9,79	Morphanton	1,96	95,5
Abilify	108,3	11,3	9,59	Risperidon Heumann	0,84	98,9
Atacand plus	101,5	93,2	1,09	Losartan comp Heumann	0,31	72,7
Blopress	79,4	177,4	0,45	Losartan	0,20	44,4
Summe	1.585,9					1.295,7

Fazit

1. Vor 100 Jahren hat die Ärzteschaft in Deutschland mit der Prüfung neuer Arzneimittel begonnen.
2. 1937 war die Massenvergiftung mit einem neuen Arzneimittel Anlass für das erste Arzneimittelgesetz in den USA. Dadurch wurde dort die Thalidomidkatastrophe verhindert.
3. In Deutschland wurde erst 1976 ein Arzneimittelgesetz zur Prüfung von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit beschlossen.
4. Positivisten zur Feststellung eines mehr als geringfügigen Nutzens scheiterten an der Lobbyarbeit der Pharmaindustrie.
5. Seit 2011 setzt das AMNOG neue Maßstäbe für die Nutzenbewertung neuer Arzneimittel.