

Bewertung von Arzneimitteln

Überblick über den AMNOG Prozess

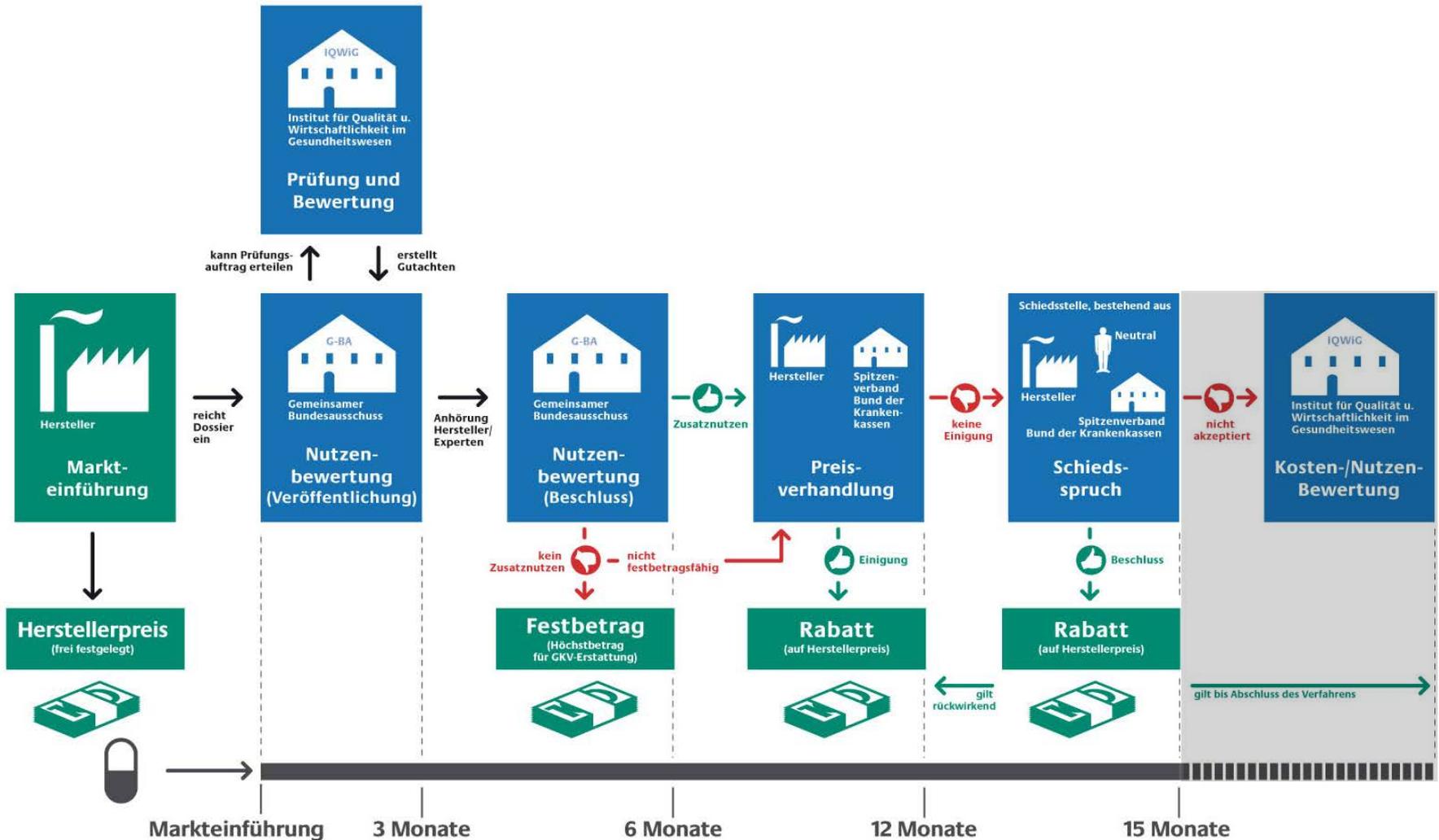
Was erwartet Sie?

- Ablauf und Prinzip der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen)
- Überblick zu aktuellen Ergebnissen der frühen Nutzenbewertung
- Problembereiche der Nutzenbewertung

Gegenstand d. frühen Nutzenbewertung

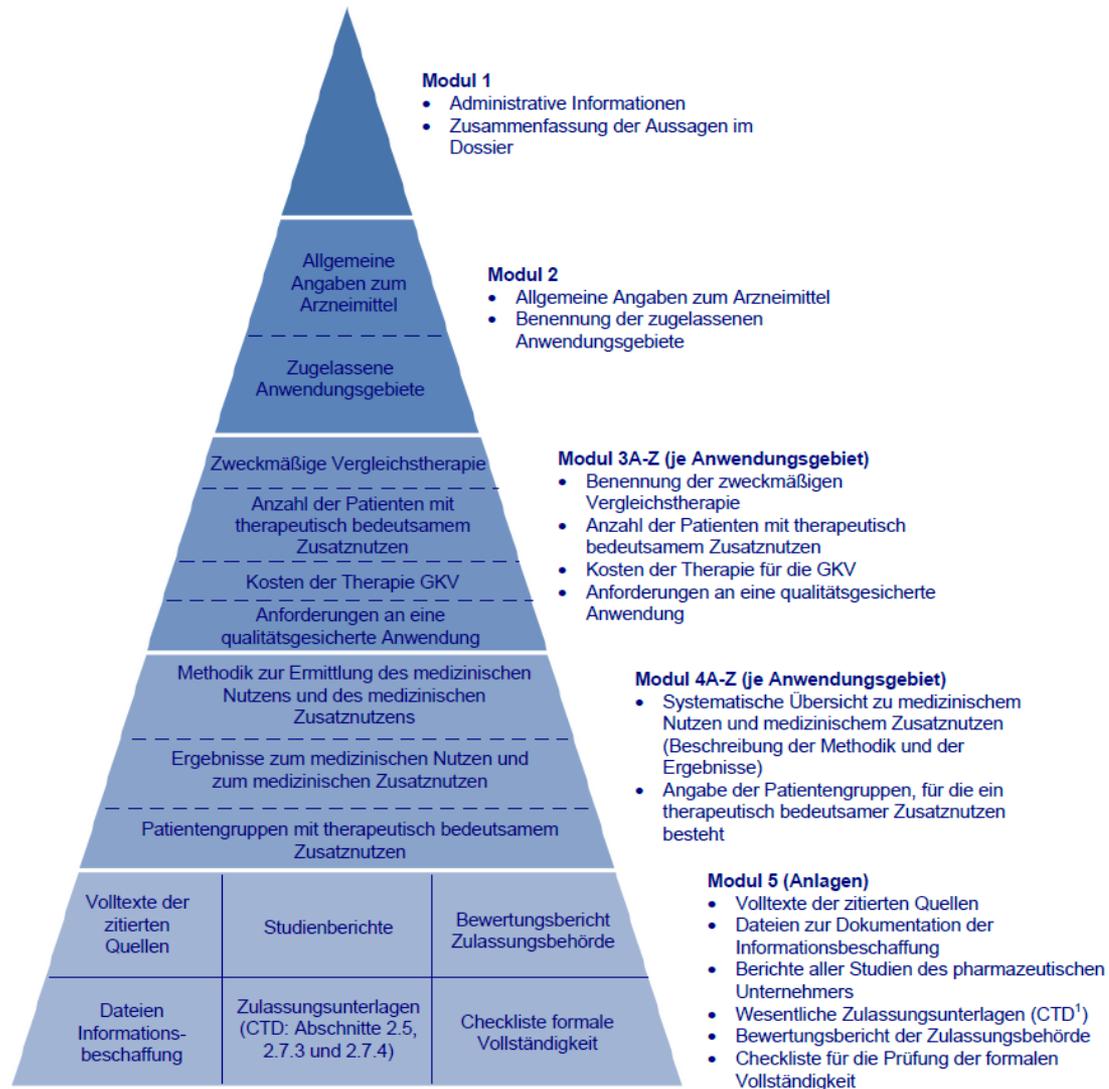
- Nutzenbewertung für erstattungsfähige Arzneimittel mit **neuen Wirkstoffen** oder nach Zulassung eines neuen Anwendungsgebiets
- Frage nach dem **Zusatznutzen** (nicht Nutzen)
- anschließende **Preisgestaltung** abhängig vom Zusatznutzen

Übersicht: Das AMNOG-Verfahren



Quelle: BMG

Dossiers zur Nutzenbewertung



Quelle:
G-BA Verfahrensordnung

Umfang und Kosten von Nutzendossiers

- sehr hoher Aufwand
 - 20.000-90.000 Seiten
 - 450.000-800.000 € pro Dossier



<p style="border: 1px solid red; display: inline-block; padding: 2px;">Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013</p>	
<p>Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p> <p><<Wirkstoff>> (<<Handelsname>>)</p> <p><<Pharmazeutischer Unternehmer>></p> <p>Modul 4 <<Kodierung A.Z.>></p> <p><<Anwendungsgebiet>></p> <p>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</p> <p>Stand: <<TT.MM.JJJJ>></p>	
<p>Inhaltsverzeichnis</p> <p>Tabellenverzeichnis 3</p> <p>Abkürzungsverzeichnis 4</p> <p>4 Modul 4 – allgemeine Informationen 7</p> <p>4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 7</p> <p>4.2 Methode 8</p> <p>4.2.1 Fragestellung 8</p> <p>4.2.2 Kriterien für das Einreichen von Studien in die Nutzenbewertung 9</p> <p>4.2.3 Informationsbeschaffung 10</p> <p>4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmens 10</p> <p>4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 10</p> <p>4.2.3.3 Suche in Studienregistern 11</p> <p>4.2.3.4 Selbstrecherchierte Studien 12</p> <p>4.2.4 Bewertung der Aussparität der Studien 12</p> <p>4.2.5 Informationsaufnahme und -analyse 12</p> <p>4.2.5.1 Beschreibung der Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 13</p> <p>4.2.5.2 Orientierung der Ergebnisse der Einzelstudien 14</p> <p>4.2.5.3 Meta-Analysen 15</p> <p>4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 16</p> <p>4.2.5.5 Subgruppenanalysen und andere Effektivitätsanalysen 16</p> <p>4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 17</p> <p>4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 19</p> <p>4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 19</p> <p>4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 19</p> <p>4.3.1.2 Studien des pharmazeutischen Unternehmens 19</p> <p>4.3.1.3 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 20</p> <p>4.3.1.4 Studien aus der Suche in Studienregistern 22</p> <p>4.3.1.4.1 Einzelstudien Studienpool RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 23</p> <p>4.3.1.4.2 Chancengleichheit in der Bewertung eingeschlossener Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 24</p> <p>4.3.1.5 Studien des pharmazeutischen Unternehmens 24</p> <p>4.3.1.6 Vergleichsgruppen auf Studienbasis 26</p> <p>4.3.1.7 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 27</p> <p>4.3.1.8 „Head-to-head“-RCT 27</p> <p>4.3.1.9 Subgruppenanalysen – RCT 30</p> <p>4.3.1.10 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 31</p> <p>4.3.2 Weitere Vergleiche 31</p> <p>4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 31</p>	<p>Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 – <<Kodierung A.Z.>> Stand: <<TT.MM.JJJJ>></p> <p>Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen</p> <p>4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 31</p> <p>4.3.2.1.2 Chancengleichheit der Studien für indirekte Vergleiche 32</p> <p>4.3.2.1.3 Ergebnisse aus randomisierten Vergleichen 32</p> <p>4.3.2.1.3.1 „Head-to-head“-indirekte Vergleiche aus RCT 32</p> <p>4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 35</p> <p>4.3.2.1.3.3 Nicht randomisierte vergleichende Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 35</p> <p>4.3.2.1.4 Ergebnisse der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 36</p> <p>4.3.2.1.5 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 36</p> <p>4.3.2.1.6 „Head-to-head“-nicht randomisierte vergleichende Studien 36</p> <p>4.3.2.1.6.1 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 38</p> <p>4.3.2.2 Weitere Untersuchungen 38</p> <p>4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 38</p> <p>4.3.2.2.2 Chancengleichheit der weiteren Untersuchungen 39</p> <p>4.3.2.2.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 39</p> <p>4.3.2.2.3.1 „Head-to-head“-weitere Untersuchungen 39</p> <p>4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 40</p> <p>4.3.2.2.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 40</p> <p>4.4 Abschließende Bewertung der Vergleiche zum Medizinischen Zusatznutzen 40</p> <p>4.4.1 Bewertung der Aussparität der Studien 40</p> <p>4.4.2 Beschreibung der Zusatznutzen einschließlich des/der „Wissenschaftlichkeit und Ansatz“ 40</p> <p>4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 41</p> <p>4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Fragestellungen 42</p> <p>4.5.1 Begründung für die Vorlage weiterer Vergleiche 42</p> <p>4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien aus weiteren Untersuchungen 42</p> <p>4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Proben, da keine Daten zu patientenrelevantem Endpunkt nicht vorliegen 42</p> <p>4.6 Bewertung von Non-randomisierten Studien 42</p> <p>4.6.1 Liste der eingeschlossenen Studien 42</p> <p>4.7 Fortsetzung 44</p> <p>Anhang 4.A: Verträglichkeit – bibliografische Literaturrecherche 45</p> <p>Anhang 4.B: Verträglichkeit – Suche in Studienregistern 47</p> <p>Anhang 4.C: Liste der im Volltext enthaltenen und eingeschlossenen Dokumenten mit Anmerkungen bibliografische Literaturrecherche 48</p> <p>Anhang 4.D: Liste der eingeschlossenen Studien mit Anmerkungen (Clarke in Studienregistern) 49</p> <p>Anhang 4.E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 49</p> <p>Anhang 4.F: Bewertungsergebnis zur Einbeziehung von Verträglichkeitsproben 53</p>

Fallbeispiel: Zelboraf® (Vemurafenib)

- Zusatznutzen: **BETRÄCHTLICH**
- Befristung: 1 Jahr
- Neubewertung nach Fristablauf durch IQWiG
- Neue Ergebnisse aus Zulassung liegen vor
- G-BA schlägt historischen Vergleich vor
- IQWiG: Daten und Vergleich nicht verwertbar
- **Aufwand Folgedossier:**
 - 20.000 Seiten
 - 600.000 €

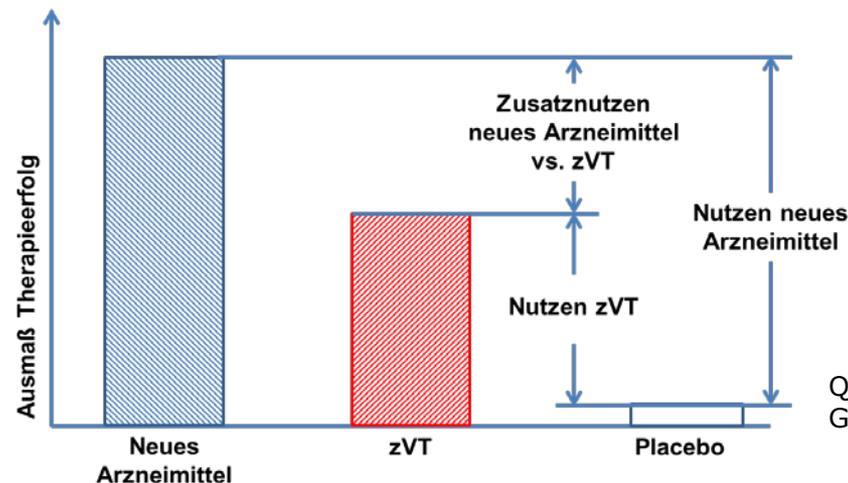
Inhalte Nutzenbewertung

- **Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie
- auf Basis der arzneimittelrechtlichen Zulassung bzw. der **Produktinformation** (Anwendungsgebiet, Dosierung)
- auf Basis der **Zulassungsstudien** (direkte Vergleichsstudien) mit **patientenrelevanten Endpunkten**
- indirekte Vergleiche falls kein direkter Vergleich
- welche Patientengruppen profitieren besonders?
 - in welchem **Ausmaß**
 - mit welcher **Wahrscheinlichkeit**

Quelle: AM NutzenV

Nutzen und Zusatznutzen

- Der **Nutzen** = **patientenrelevanter** therapeutische **Effekt** (insb. Verbesserung Gesundheitszustand, Verkürzung Krankheitsdauer, Verlängerung Überleben, Verringerung Nebenwirkungen, Verbesserung Lebensqualität)
- Der **Zusatznutzen** ist ein Nutzen, der [...] höher ist als der Nutzen der **zweckmäßigen Vergleichstherapie**.



Quelle Abbildung: Nink K, et. al. GGW 2012; Jg. 12, Heft 4: 18-24.

Quelle: AM NutzenV

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- **Festlegung des G-BA**

- Grundvoraussetzung: zugelassen und erstattungsfähig
 - Muss nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie sein, vorzugsweise eine Therapie, für die **Endpunktstudien** vorliegen und die sich in der **praktischen Anwendung** bewährt hat.
- in der Vergangenheit nicht selten ein **Streitthema** mit medizinischen Fachgesellschaften

Quelle: AM NutzenV

Fragestellung d. Nutzenbewertung und Problembereiche

- Hat das neue Arzneimittel im zugelassenen Anwendungsgebiet gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Zusatznutzen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte?
- Prüfung der **Relevanz der Zulassungsstudien**:
 - **Patienten** (bzw. **Dosierung**) in Zulassungsstudie analog zum zugelassenen Anwendungsgebiet (bzw. Dosierung)?
 - **Komparator der Zulassungsstudie** = zweckmäßige Vergleichstherapie?
 - **Patientenrelevante Endpunkte** verfügbar?

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Ausmaß:

1. Erheblich
2. Beträchtlich
3. Gering
4. Nicht quantifizierbar
5. Zusatznutzen nicht belegt
6. Geringerer Nutzen

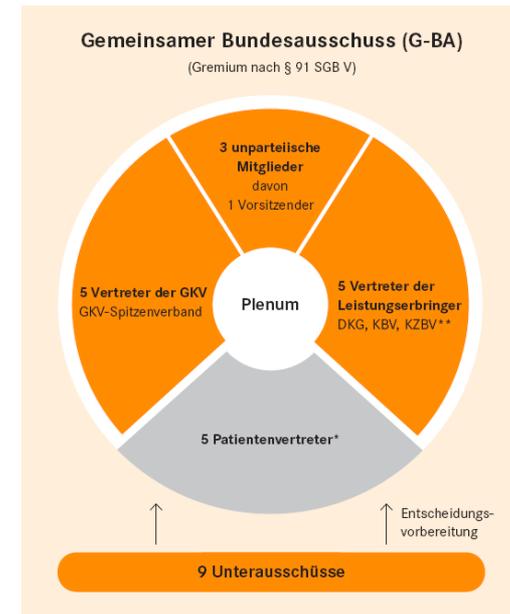
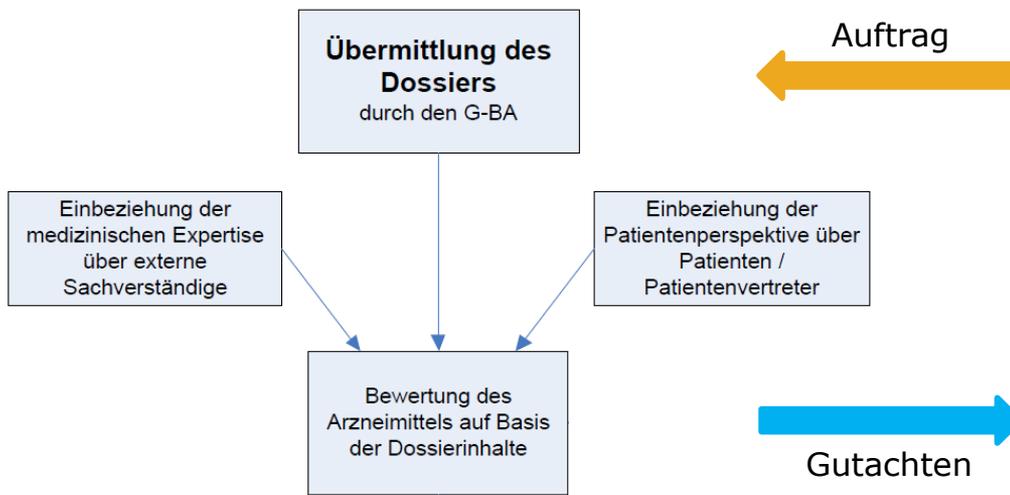
Wahrscheinlichkeit:

1. Beleg
2. Hinweis
3. Anhaltspunkt

Quelle: AM NutzenV

Quelle: IQWiG allgemeine Methoden

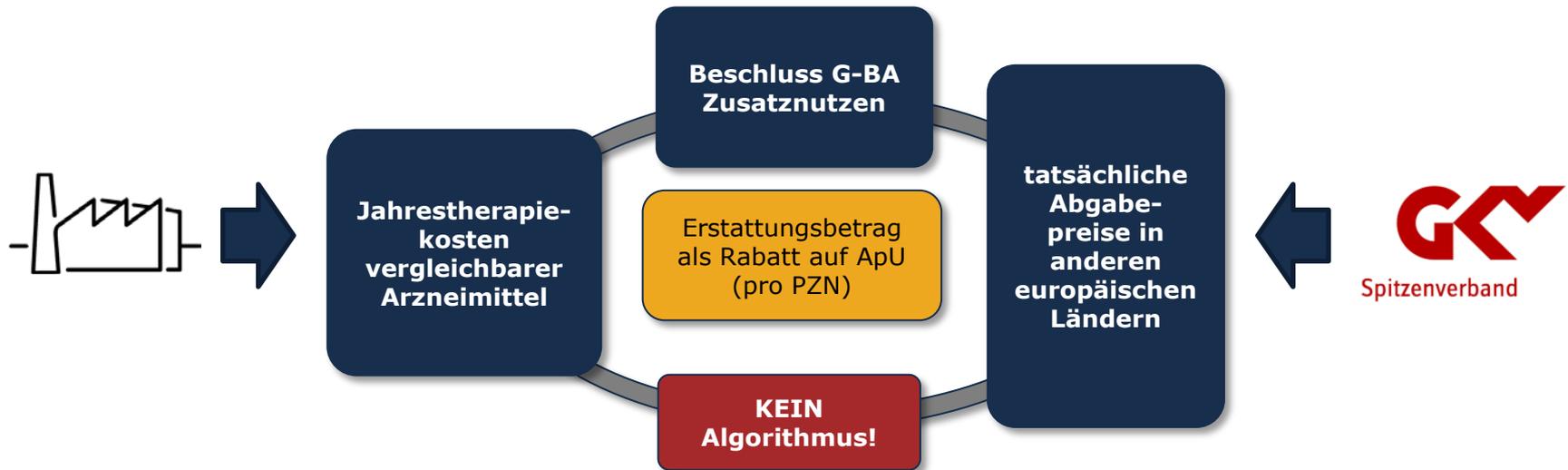
IQWiG und G-BA und Patienteneinbindung



Patientenvertreter werden in Bewertung einbezogen

Patientenvertreter haben Mitberatungsrecht

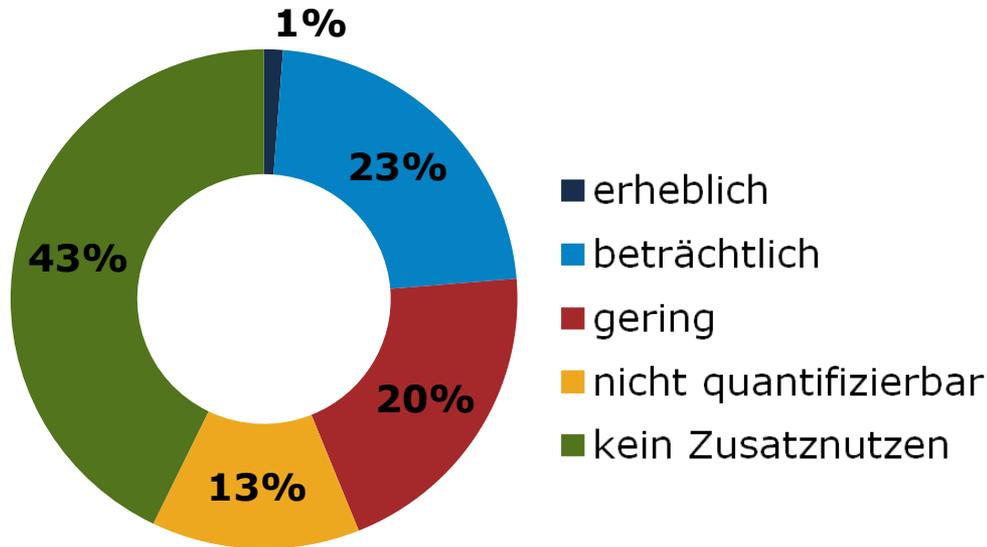
Erstattungsbetragsverhandlungen



6 Monate

Phase II: Bestimmung des Erstattungsbetrags

Ergebnisse der Nutzenbewertung

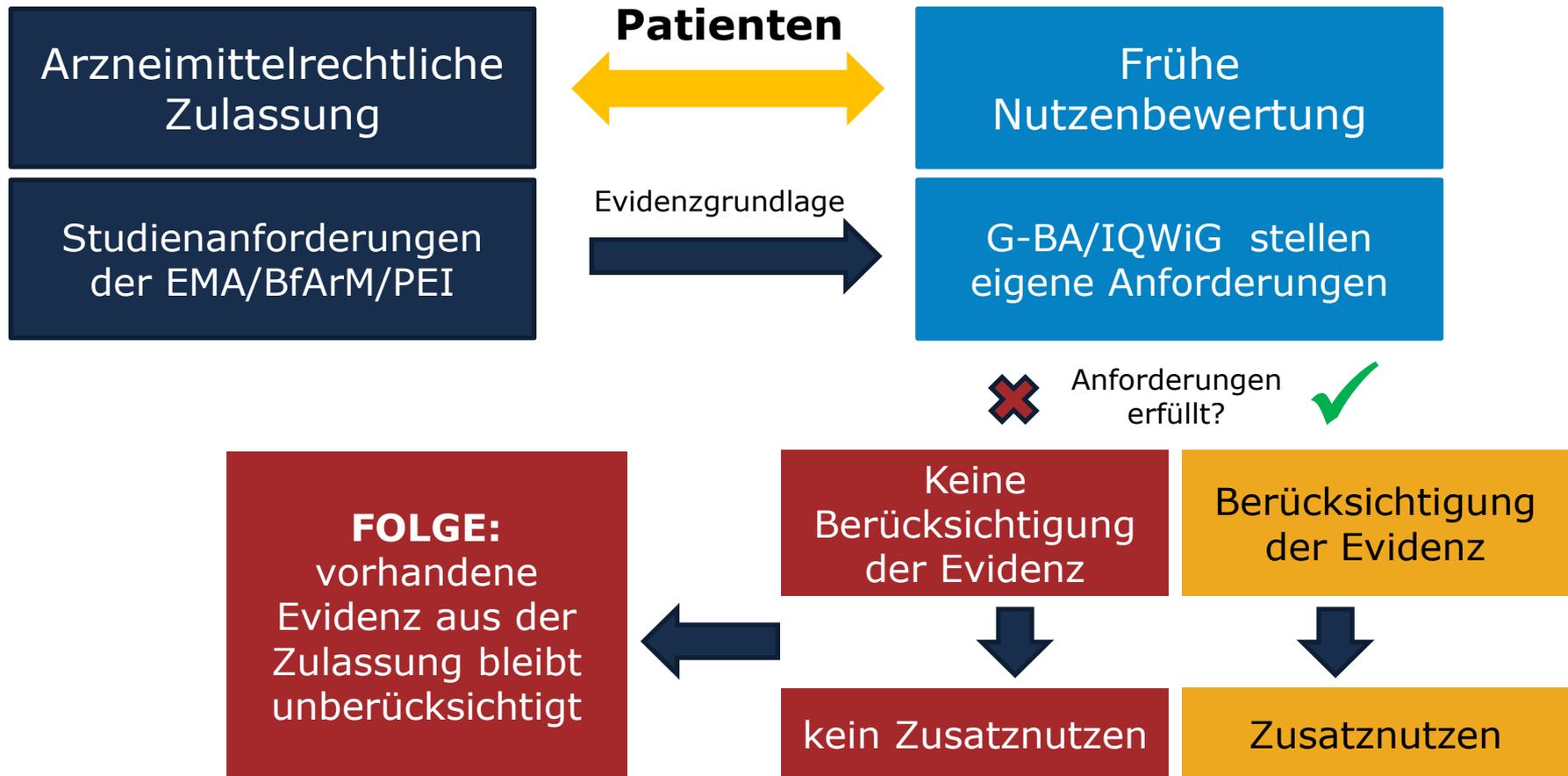


Häufige Probleme für keinen Zusatznutzen:

- zweckmäßige Vergleichstherapie
- patientenrelevante Endpunkte

Quelle: vfa-AMNOG-Verfahrensdatenbank
G-BA-Beschlüsse zu 173 abgeschlossenen Verfahren (Stand 08.06.2016). Maximales Ausmaß des Zusatznutzens je Verfahren

Harmonisierung von Zulassung und früher Nutzenbewertung unter stärkerer Berücksichtigung der Patientenperspektive



Vielen Dank