



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

AMNOG-Fachtagung des G-BA  
am 30. April 2014

**Drei Jahre frühe Nutzenbewertung:  
Erfahrungen – Standortbestimmung –  
Weiterentwicklung**

**Statement**

**Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

**Wolf-Dieter Ludwig**

HELIOS Klinikum Berlin-Buch

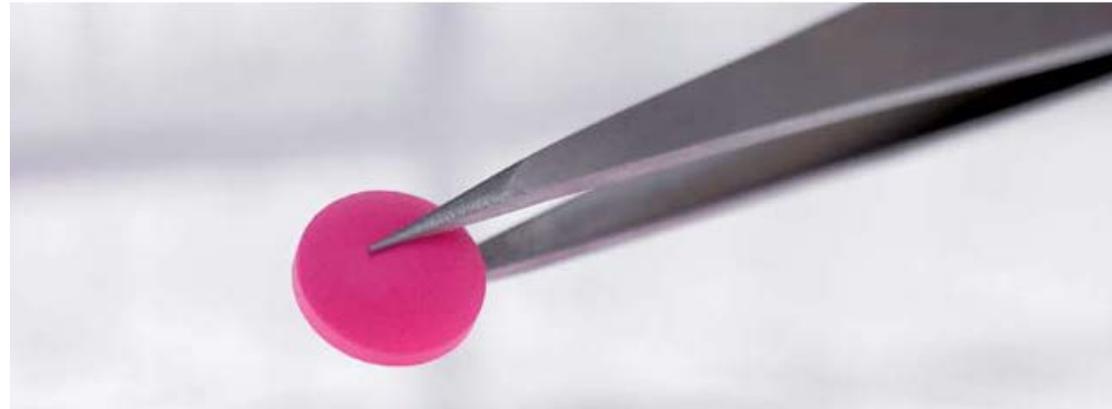
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumورimmunologie



# Statement AkdÄ „3 Jahre frühe Nutzenbewertung“

---

- **Was ist erreicht?**
- Was wird vom Verfahren erwartet?
  - **Was fehlt?**



AMB 2010, **44**, 89

**DER ARZNEIMITTELBRIEF**  
UNABHÄNGIGES INFORMATIONSBLA TT

## Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes: harmonischer Dreiklang oder eintönige Preisregulierung?

### Die Spreu vom Weizen trennen

Das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)

[www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)



# Statement AkdÄ:

## *Was ist erreicht?*

- Unabhängige Bewertung des Zusatznutzens zu einem (sehr) frühen Zeitpunkt nach der Zulassung
- Beitrag zur Verbesserung der unabhängigen Information von Ärzten, Fachkreisen und Patienten  
→ zu frühem Zeitpunkt dominier(t)en Informationen vom pU
- Beitrag zur Verbesserung der Qualität in der Arzneimittelversorgung  
→ Information über Zusatznutzen nimmt Eingang in AM-RL; unter welchen Voraussetzungen sollte verordnet werden?
- Beitrag zur Steigerung der Kosteneffektivität bei GKV/PKV



# AMNOG – frühe Nutzenbewertung

## *Stellungnahmeberechtigte*

BAnz. Nr. 58 (S. 1399) vom 17.04.2009

### ■ Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung [1023 A]  
eines Beschlusses  
des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über die Bestimmung  
von Stellungnahmeberechtigten  
nach § 92 Absatz 3a  
des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

**Vom 19. Februar 2009**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2009 beschlossen, folgende Organisationen als Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Absatz 3a SGB V in der ab 1. Januar 2009 geltenden Fassung zu bestimmen:

1. als Sachverständige der medizinischen Wissenschaft und Praxis: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z);
2. als Sachverständige der pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie als Berufsvertretung der Apotheker: Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA).

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom 19. Februar 2009 in Kraft.

Berlin, den 19. Februar 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Hess



# AkdÄ: frühe Nutzenbewertung

## eingereichte SN: 34, geplante SN: 3, Onkologie: 14

### Stand 25.04.2014

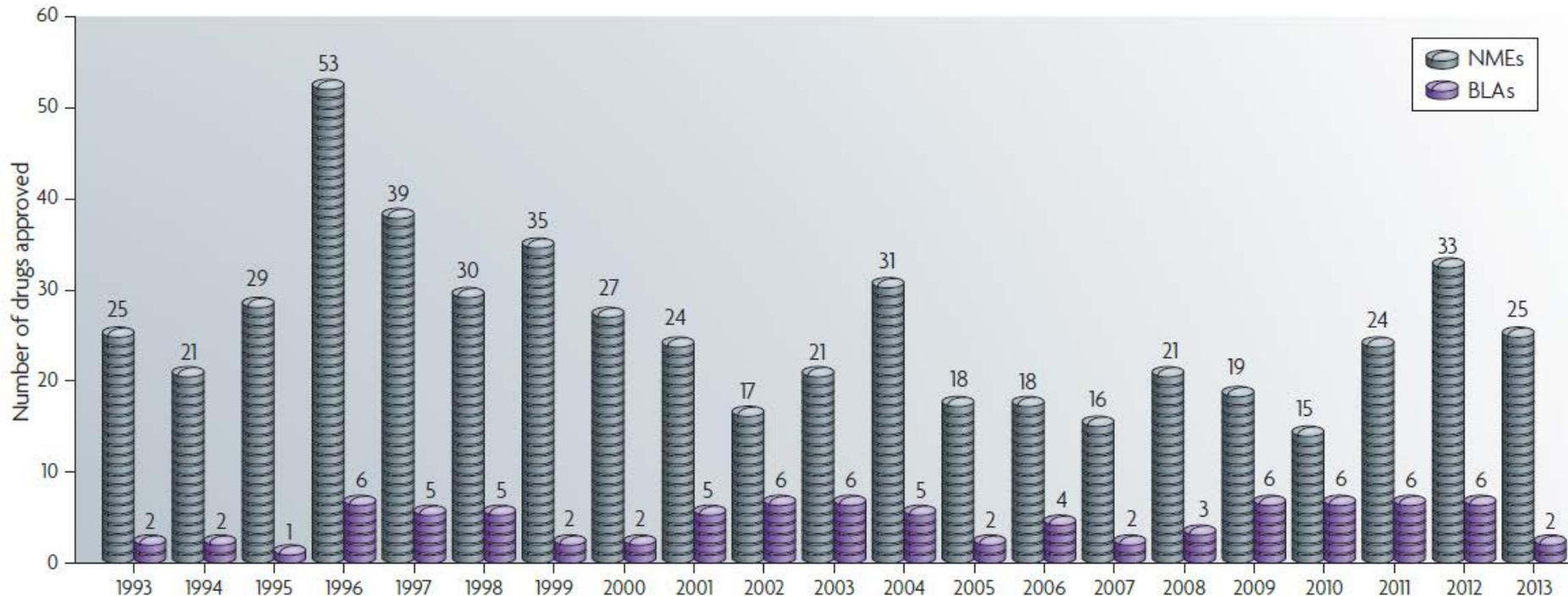
Wirkstoff (Fertigarzneimittel)	Indikation	Wirkstoff (Fertigarzneimittel)	Indikation
<b>Ticagrelor</b> (Brilique™)	Prävention atherothrombotischer Ereignisse	<b>Vemurafenib</b> (Zelboraf®)	Melanom
<b>Boceprevir</b> (Vitrexis®)	Hepatitis C	<b>Linagliptin</b> (Trajenta®)	Diabetes mellitus Typ 2
<b>Fingolimod</b> (Gilenya®)	Multiple Sklerose	<b>Crizotinib</b> (Xalkori®)	nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom
<b>Cabazitaxel</b> (Jevtana®)	hormonrefraktäres metastasiertes Prostatakarzinom (Kombination mit Prednison/Prednisolon, Docetaxel-vorbehandelt)	<b>Saxagliptin/Metformin</b> (Komboglyze®)	Diabetes mellitus Typ 2
<b>Telaprevir</b> (Incivo®)	Hepatitis C	<b>Dapagliflozin</b> (Forxiga®)	Diabetes mellitus Typ 2
<b>Eribulin</b> (Halaven®)	Mammakarzinom	<b>Aflibercept</b> (Eylea®)	neovaskuläre altersabh. Makuladegeneration
<b>Apixaban</b> (Eliquis®)	Prophylaxe venöser Thromboembolien	<b>Apixaban</b> (Eliquis®) (neues AWG)	Prophylaxe von Schlaganfällen
<b>Fampridin</b> (Fampyra®)	Multiple Sklerose	<b>Fidaxomicin</b> (Dificlor®)	Clostridium-Infektion
<b>Vandetanib</b> (Caprelsa®)	medulläres Schilddrüsenkarzinom	<b>Abirateronacetat</b> (Zytiga®) (neues AWG)	metastasiertes kastrations-resistentes Prostatakarzinom (Kombination mit Prednison/Prednisolon, nach Versagen der Androgenentzugstherapie, Chemotherapie noch nicht indiziert)

<b>Wirkstoff (Fertigarzneimittel)</b>	<b>Indikation</b>	<b>Wirkstoff (Fertigarzneimittel)</b>	<b>Indikation</b>
<b>Aflibercept</b> (Zaltrap®)	metastasiertes kolorektales Karzinom	<b>Pomalidomid</b> (Imnovid®) – orphan drug	rezidiertes/refraktäres multiples Myelom (Kombination mit Dexamethason, mind. 2 vorausgeg. Therapien + Progression)
<b>Sitagliptin</b> (Januvia®, Xelevia®) – Bestandsmarkt	Diabetes mellitus Typ 2	<b>Teriflunomid</b> (Aubagio®)	Multiple Sklerose
<b>Saxagliptin</b> (Onglyza®) – Bestandsmarkt	Diabetes mellitus Typ 2	<b>Regorafenib</b> (Stivarga®)	kolorektales Karzinom
<b>Vildagliptin</b> (Galvus®, Jalra®, Xiliarx®) – Bestandsmarkt	Diabetes mellitus Typ 2	<b>Afatinib</b> (Giotrif®)	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
<b>Pertuzumab</b> (Perjeta®)	Mammakarzinom	<b>Indacaterol/Glycopyrronium</b> (Ultibro/Xoterna Breezhaler®)	COPD
<b>Linaclotid</b> (Constella®)	Reizdarmsyndrom	<b>Ipilimumab</b> (Yervoy®) (neues AWG)	fortgeschrittenes (nicht resezierbares od. metastasiertes) Melanom
<b>Lisdexamfetamin-dimesilat</b> (Elvanse®)	ADHS bei Kindern ab 6 Jahren	<b>Trastuzumab Emtansin</b> (Kadcyla®)	Mammakarzinom (HER2-positiv, inoperabel, lokal fortgeschritten/metastasiert; nach Behandlung mit Trastuzumab/Taxan)
<b>Saxagliptin</b> (Onglyza®) (neues AWG)	Diabetes mellitus Typ 2 (Monotherapie)	<b>Sofosbuvir</b> (Sovaldi®) (geplant)	chron. Hepatitis C
<b>Enzalutamid</b> (Xtandi®)	metastasiertes kastrations-resistentes Prostatakarzinom (progredient während/nach Docetaxel-Chemotherapie)	<b>Dapagliflozin/ Metformin</b> (Xigduo®) (geplant)	Diabetes mellitus Typ 2
		<b>Canagliflozin</b> (Invokana®) (geplant)	Diabetes mellitus Typ 2



# 2013 FDA drug approvals

Although the FDA's 27 new approvals are down from the 15-year high of 2012, the newcomers pack powerful commercial potential.

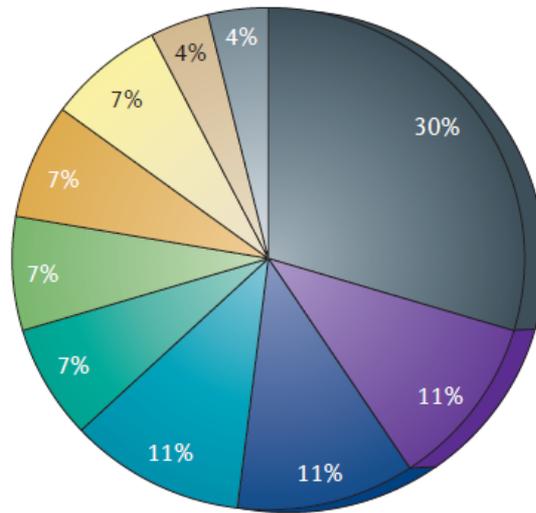


It was not, at first glance, a terrifically different year than the last couple of years

# 2013 FDA drug approvals

Although the FDA's 27 new approvals are down from the 15-year high of 2012, the newcomers pack powerful commercial potential.

Pomalidomide (Pomalyst)	Celgene
Ado-trastuzumab emtansine (Kadcyla)*	Genentech
Radium RA 223 dichloride (Xofigo)	Bayer
Dabrafenib (Tafinlar)	GSK
Trametinib (Mekinist)	GSK
Afatinib (Gilotrif)	Boehringer Ingelheim
Obinutuzumab (Gazyva)*	Genentech
Ibrutinib (Imbruvica)	Pharmacyclics



Multiple myeloma	S, O
HER2-positive metastatic breast cancer	P
Castration-resistant prostate cancer	P
Unresectable or metastatic melanoma with BRAF <sup>V600E</sup> mutation as detected by an FDA-approved test	S, O
Unresectable or metastatic melanoma with BRAF <sup>V600E</sup> mutation as detected by an FDA-approved test	S, O
First-line treatment of patients with metastatic NSCLC whose tumours have EGFR exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations as detected by an FDA-approved test	P, O
Previously untreated chronic lymphocytic leukaemia	P, O, B
Mantle cell lymphoma	P, O, B

- **8 neue onkologische Wirkstoffe, darunter 6 „orphan drugs“ (O)**
- **2 monoklonale Antikörper, 3 „companion diagnostics“**
- **5 Wirkstoffe mit „priority reviews“ (P)**



# 2013 FDA drug approvals

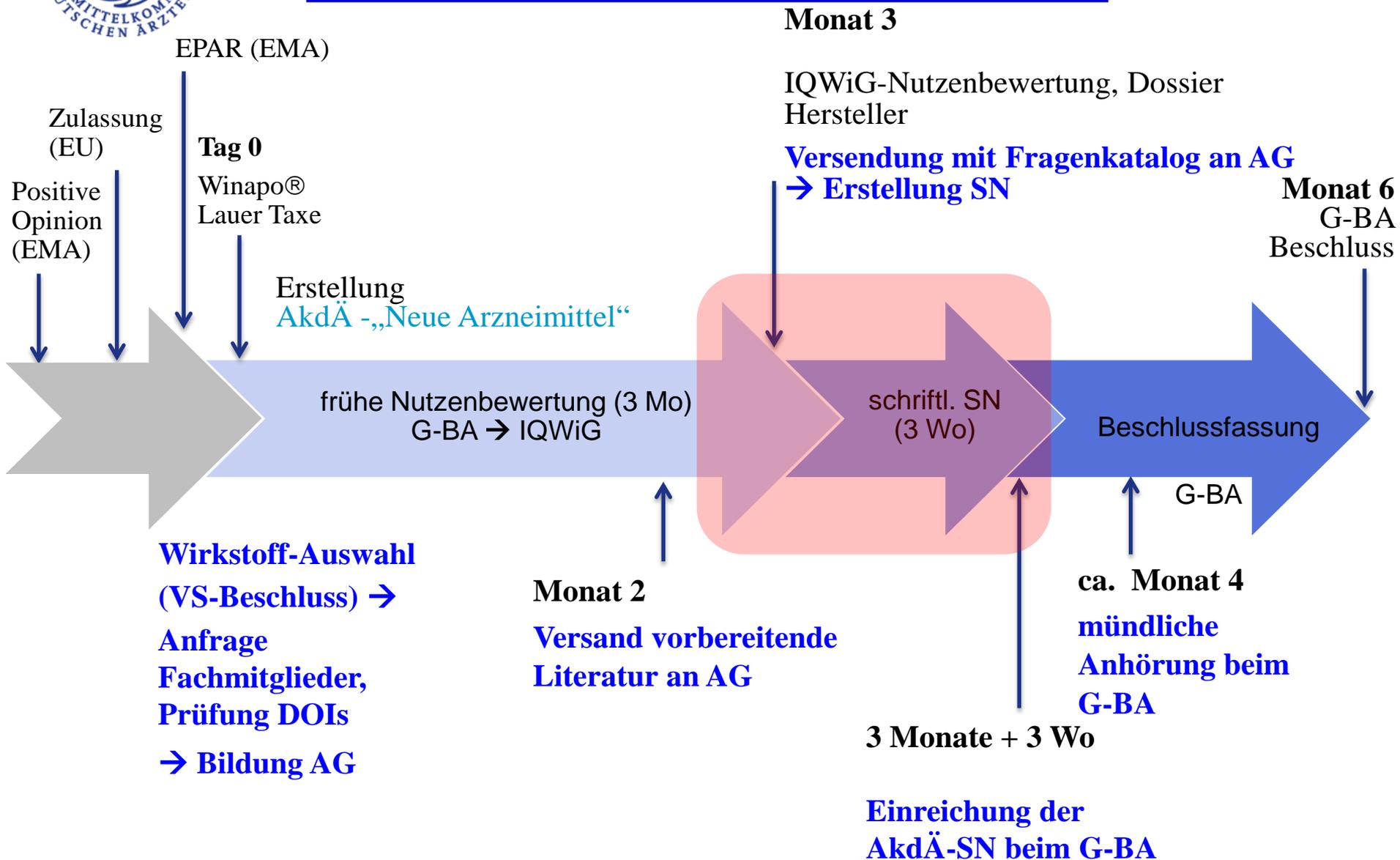
Although the FDA's 27 new approvals are down from the 15-year high of 2012, the newcomers pack powerful commercial potential.

## New approvals with billion-dollar potential

Drugs	Company	Forecast (billions of \$US)*
Sofosbuvir (Sovaldi)	Gilead	6.8 <sup>†</sup>
Dimethyl fumarate (Tecfidera)	Biogen Idec	6
Ibrutinib (Imbruvica) ←	Pharmacyclics	4.5
Ado-trastuzumab emtansine (Kadcyla) ←	Genentech	4.1
Umeclidinium and vilanterol (Anoro Ellipta)	GlaxoSmithKline	3.1
Fluticasone and vilanterol (Breo Ellipta)	GlaxoSmithKline	2.8
Pomalidomide (Pomalyst) ←	Celgene	1.8
Canagliflozin (Invokana)	Janssen	1.6
Obinutuzumab (Gazyva) ←	Genentech	1.5
Dolutegravir (Tivicay)	ViiV	1.4
Afatinib (Gilotrif) ←	Boehringer Ingelheim	1.3 <sup>§</sup>
Macitentan (Opsumit)	Actelion	1
Alogliptin (Nesina)	Takeda	1 <sup>  </sup>



# AMNOG – frühe Nutzenbewertung: *Ablauf aus Sicht der AkdÄ*





# Stellungnahme AkdÄ – Vorgehen

---

## vorbereitende Unterlagen

- [Merkblatt\\*](#) (Verfahren, Auswahl von Wirkstoff + Gutachter, Erstellung SN)
- EPAR und "Neues Arzneimittel"
- Originalpublikationen
- relevante HTAs / Empfehlungen (z. B. NICE, SMC)

## bei Beginn

- Dossierbewertung IQWiG
- [Fragenkatalog\\* der GSt](#) zur Orientierung / Gliederung der Kommentare
- Hersteller-Dossier (Modul 4, Link)
- Beispiel-SN AkdÄ
- [AM-NutzenV\\*, Kapitel 5 VerfO G-BA\\*](#)



# Bewertung im Kontext der AMNOG

## Evaluation: *z.B. Trastuzumab Emtansin*

---

- **ROCHE** 27+31+173+678 Seiten
- **IQWIG** 93 Seiten
- **AWMF** 104 Seiten
- **EMA** 121 Seiten
- **HSR LBI** 14 Seiten
- **NCCN** 110 Seiten
- **AkdÄ** 16 Seiten

# Frühe Nutzenbewertung: Stellungnahmeberechtigte Organisationen



### **Inhaltliche Fragen, zu denen sich die AkdÄ in ihren Stellungnahmen regelmäßig äußert:**

- zweckmäßige Vergleichstherapie (G-BA)
- Studiendesign und Population (pU)
- Endpunkte (pU, IQWiG)
- Subpopulationen (IQWiG)
- therapeutischer Stellenwert
- Schadenspotenzial (pU, IQWiG)
  - Nebenwirkungen
  - „patient reported outcome“
  - „health-related quality of life“
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens



# AMNOG: Resümee aus Sicht der AkdÄ

---

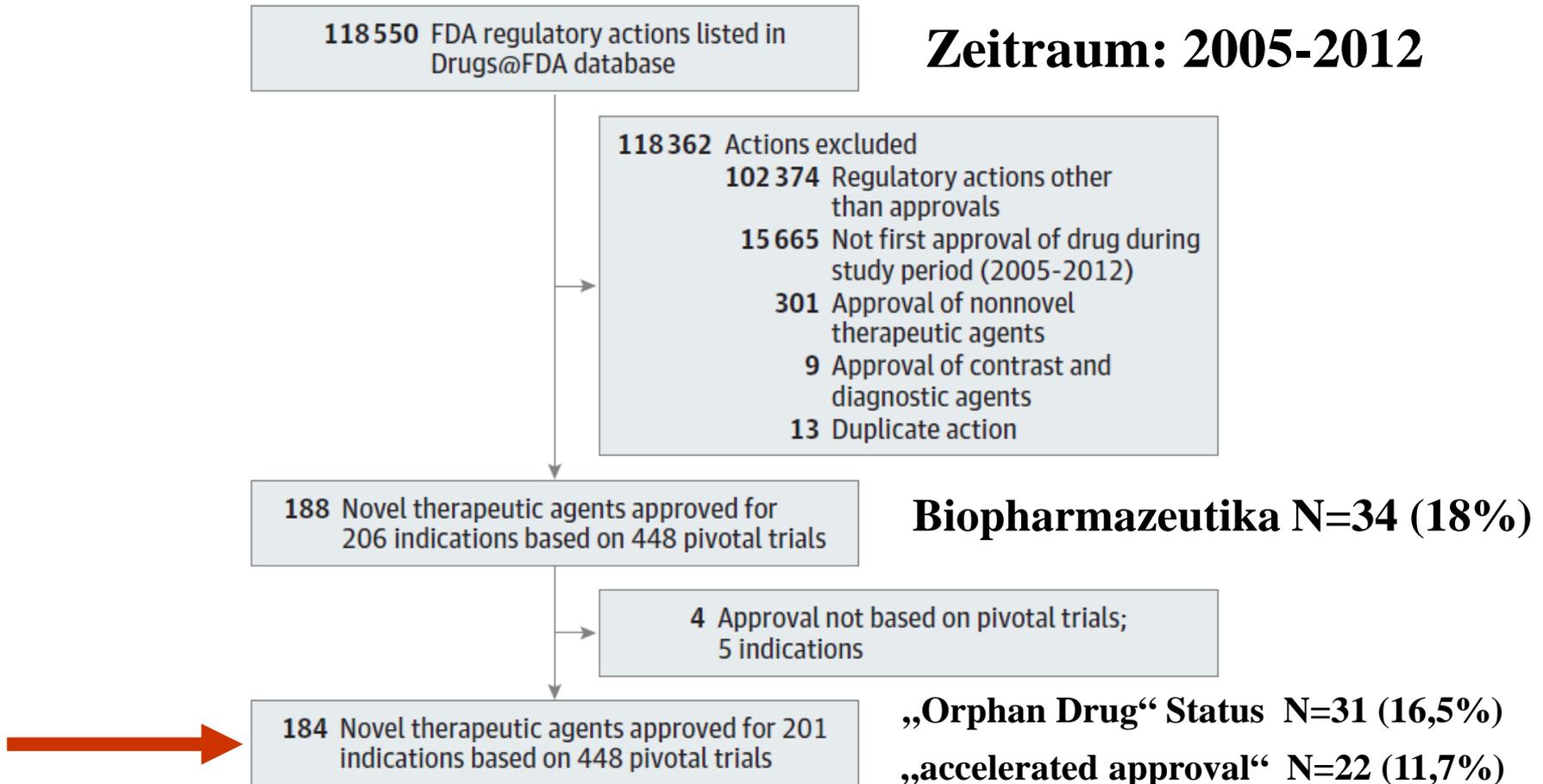
- Erstattungsbetrag orientiert am (Zusatz-)Nutzen
- europaweit positive Signalwirkung (D größter Arzneimittelmarkt)
- (hoffentlich) Qualität der Evidenz bei Zulassung ▲
- u.a. patientenrelevante Endpunkte besser untersuchen (z.B. PROs)
- bessere Transparenz hinsichtlich (Zusatz-)Nutzen  
neuer Wirkstoffe (vs. zweckmäßige Vergleichstherapie)
- für hochwertige Qualität der Arzneimittelversorgung ►  
Bewertung des Bestandsmarktes unverzichtbar
- Probleme: u.a. Zeitfristen; Orphan Drugs, Krebsmedikamente
- Ziel für Einsparungen (AMNOG) noch in „weiter Ferne“

# Opening the FDA Black Box

Steven N. Goodman, MD, MHS, PhD; Rita F. Redberg, MD, MSc

## Quality of evidence behind FDA approvals varies widely

The approval processes of the US Food and Drug Administration have been scrutinized by several studies. **Michael McCarthy** explains





# Clinical Trial Evidence Supporting FDA Approval of Novel Therapeutic Agents, 2005-2012

Nicholas S. Downing, AB; Jenerius A. Aminawung, MD, MPH; Nilay D. Shah, PhD; Harlan M. Krumholz, MD, SM; Joseph S. Ross, MD, MHS

## *Was fehlt?*

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** The quality of clinical trial evidence used by the FDA as the basis for recent approvals of novel therapeutic agents varied widely across indications. This variation has important implications for patients and physicians as they make decisions about the use of newly approved therapeutic agents.

Agent/Indication Characteristic (Pivotal Trials)	No. (%) [95% CI]							
	Randomized	Double-Blinded	Comparator			End Point		
			Active	Placebo	None	Surrogate Outcome	Clinical Outcome	Clinical Scale
All (N = 448)	400 (89.3) [86.4-92.2]	356 (79.5) [75.7-83.2]	143 (31.9) [27.6-36.3]	247 (55.1) [50.5-59.8]	58 (12.9) [9.8-16.1]	219 (48.9) [44.2-53.5]	130 (29.0) [24.8-33.2]	99 (22.1) [18.2-26.0]
Therapeutic area								
Cancer (n = 55)	26 (47.3) [33.7-60.9]	15 (27.3) [15.1-39.4]	10 (18.2) [7.7-28.7]	16 (29.1) [16.7-41.5]	29 (52.7) [39.1-66.3]	46 (83.6) [73.5-93.7]	9 (16.4) [6.3-26.5]	0
Infectious disease (n = 57)	53 (93.0) [86.1-99.8]	45 (78.9) [68.0-89.9]	39 (68.4) [56.0-80.9]	13 (22.8) [11.6-34.0]	5 (8.8) [1.2-16.3]	33 (57.9) [44.7-71.1]	24 (42.1) [28.9-55.3]	0
Cardiovascular disease, diabetes mellitus, hyperlipidemia (n = 73)	72 (98.6) [95.9-100.0]	68 (93.2) [87.2-99.1]	26 (35.6) [24.4-46.9]	45 (61.6) [50.2-73.1]	2 (2.7) [0.0-6.6]	62 (84.9) [76.5-93.3]	11 (15.1) [6.7-23.5]	0



# American Society of Clinical Oncology Perspective: Raising the Bar for Clinical Trials by Defining Clinically Meaningful Outcomes

**Table 1.** Summary of Recommended Targets for Meaningful Clinical Trial Goals

Cancer Type	Patient Population	Current Baseline Median OS (months)	Primary End Point		Secondary End Point	
			Improvement Over Current OS That Would Be Clinically Meaningful (months)	Target HRs	Improvement in 1-Year Survival Rate (%)*	Improvement in PFS (months)
Pancreatic cancer	FOLFIRINOX-eligible patients	10 to 11 <sup>19</sup>	4 to 5	0.67 to 0.69	48 → 63	4 to 5
Pancreatic cancer	Gemcitabine or gemcitabine/nab-paclitaxel-eligible patients	8 to 9 <sup>20,21</sup>	3 to 4	0.6 to 0.75	35 → 50	3 to 4
Lung cancer	Nonsquamous cell carcinoma	13 <sup>22</sup>	3.25 to 4	0.76 to 0.8	53 → 61	4
Lung cancer	Squamous cell carcinoma	10 <sup>23</sup>	2.5 to 3	0.77 to 0.8	44 → 53	3
Breast cancer	Metastatic triple negative, previously untreated for metastatic disease	18 <sup>24,25</sup>	4.5 to 6	0.75 to 0.8	63 → 71	4
Colon cancer	Disease progression with all prior therapies (or not a candidate for standard second- or third-line options)	4 to 6 <sup>26</sup>	3 to 5	0.67 to 0.67	25 → 35	3 to 5

Abbreviations: FOLFIRINOX, leucovorin, fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

\*Current → target.



# Comparative Effectiveness Questions in Oncology

Sham Mailankody, M.B., B.S., and Vinay Prasad, M.D.

## Estimated Sample Sizes and Costs for Clinical Noninferiority Trials Comparing Biosimilar Cancer Drugs.\*

Disease	“Next-Generation” Drug	“Parent” Drug	Size of Each Treatment Group	Estimated Drug Cost for the Trial in U.S. \$
Metastatic pancreatic cancer	Nab-paclitaxel	Paclitaxel	925	37,715,000
Renal-cell carcinoma	Temsirolimus	Sirolimus	995	25,009,000
Metastatic breast cancer	Everolimus	Sirolimus	985	35,881,000
Metastatic prostate cancer	Abiraterone	Ketoconazole	1122	68,882,000
Metastatic colorectal cancer	Regorafenib	Sorafenib	872	28,764,000

The realization that prices threaten comparative effectiveness trials of cancer drugs provides yet another challenge to the research community — but one that we believe we must be ready to confront.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Perspective  
AUGUST 1, 2013

## Toward Patient-Centered Drug Development in Oncology

Ethan Basch, M.D.

As an oncologist, when I sit with patients to discuss starting a new chemotherapy regimen, their first questions are often “How will it make me feel?” and “How did patients like me feel with this treatment?” Regrettably, this information is generally missing from U.S. drug labels and from published reports of clinical trials — the two information sources most commonly available to people trying to understand the clinical effects of cancer drugs.

“How does this product make people feel?”



# Guidance for Industry

## Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims

### PROs: Definition

A PRO is any report of the status of a patient's health condition that comes directly from the patient, without interpretation of the patient's response by a clinician or anyone else. The outcome can be measured in absolute terms (e.g., severity of a *symptom*, *sign*, or state of a disease) or as a change from a previous measure. In clinical trials, a PRO instrument can be used to measure the effect of a medical intervention on one or more *concepts* (i.e., the *thing* being measured, such as a symptom or group of symptoms, effects on a particular function or group of functions, or a group of symptoms or functions shown to measure the severity of a health condition).

December 2009  
Clinical/Medical



## Patient-Reported Outcomes

# A Review of Patient-Reported Outcome Labels in the United States: 2006 to 2010

Reviewing division	Products reviewed	Number of products approved	Number of products that include a PRO claim
Anesthesia, Analgesia and Rheumatology Products	Chantix,* Arcalyst,* Nucynta,* Lusedra, Savella,* Uloric, Simponi,* Ilaris, Actemra,* Xiaflex	10	6
Antimicrobial Products	Durezol*	1	1
Anti-infective and Ophthalmology Products	Lucentis, Altabax, Doribax, Besivance, Vibativ, Bepreve,* Lastacaft,* Teflaro	8	2
Antiviral Products	Prezista, Tyzeka, Selzentry, Isentress, Intelence, PegIntron/Rebetol Combo Pack, acyclovir, hydrocortisone, Zidovudine	8	0
Biologic Oncology Products	Vectibix, Arzerra	2	0
Cardiovascular and Renal Products	Tekturna, Letairis,* Bystolic, Cleviprex, Samsca, Tyvaso, Effient, Multaq, Asclera,* Pradaxa	10	2
Dermatology and Dental Products	Veregen, Ulesfia, Stelara	3	0
Drug Oncology Products	Dacogen, Sprycel, Zolinza, Tykerb, Torisel, Ixempra Kit, Tasigna, Treanda, Firmagon, Mozobil, Afinitor, Folutyn, Votrient, Istodax, Jevtana, Halaven	16	0
Gastroenterology Products	Myozyme, Elaprase, Cimzia,* Relistor, Entereg, Vpriv, Carbaglu, Lumizyme	8	1
Medical Imaging and Hematology Products	Soliris,* Ammonia N 13, Mircera, Lexiscan, Eovist, Nplate, AdreView, Promacta, Ablavar	9	1
Metabolism and Endocrinology Products	Januvia, Somatuline Depot, Kuvan, Onglyza, Livalo, Victoza, Egrifta*	7	1
Neurology Products	Azilect,* Neupro, Xenazine, Vimpat,* Banzel,* Dysport,* Extavia, Sabril 500-mg tablet,* Ampyra,* Xeomin,* Gilenya	11	7
Nonprescription Clinical Evaluation Products	Anthelios SX, Cetirizine Hydrochloride Allergy,* Cetirizine Hydrochloride Hives Relief*	3	2
Psychiatry Products	Invega , Vyvanse,* Pristiq, Fanapt, Invega Sustenna, Saphris, Latuda	7	1
Pulmonary and Allergy Products	Omnamis,* Kalbitor,* Krystexxa	3	2
Reproductive and Urologic Products	Toviaz,* Rapaflo,* Natazia, Ella, Prolia	5	2
Special Pathogen and Transplant Products	Eraxis, Noxafil, Pylera, Coartem, Zortress	5	0
Total		116	28



# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

