



ZUR SACHE

Remote Audits – Sind wir vorbereitet für die Zukunft?

TRIBÜNE

Interview – Impfstoff-Entwicklung und Produktion:
neue Herausforderungen angesichts der Corona-
Pandemie

RECHT

Die COVID-19-Pandemie und die
aktuellen rechtlichen und regulatorischen Folgen



DGPharMed

Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.



**GERMAN QUALITY MANAGEMENT
ASSOCIATION E.V.**

Extrem anspruchsvoll, zahlreiche Besonderheiten und Herausforderungen

Klinische Prüfungen mit Psychopharmaka aus Sicht der frühen Nutzenbewertung

Psychiatrische Erkrankungen sind mit komplexen Symptomatiken assoziiert und werden typischerweise mit sehr unterschiedlichen therapeutischen Konzepten behandelt. In der klinischen Entwicklung von Psychopharmaka fehlen häufig adäquate präklinische Tiermodelle und Biomarker, weshalb die Erfolgsquote für Psychopharmaka in der Zulassung vergleichsweise niedrig ist. Auch in der frühen Nutzenbewertung in Deutschland (Arzneimittelneuordnungsgesetz – AMNOG) scheitern Psychopharmaka überdurchschnittlich häufig. Im Folgenden werden wichtige Eckpunkte der Studienplanung diskutiert, die für die Eignung klinischer Prüfungen für die frühe Nutzenbewertung entscheidend sind.

| Dr. Manuela Bamberger, Friedhelm Leverkus, Dr. Juliane Hellhammer, Dr. Marc Esser, Dr. Simone Breitkopf



frühen Nutzenbewertung geprüft, ob ein Zusatznutzen im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vorliegt. Wegen der unterschiedlichen Fragestellungen ist die zu Zulassungszwecken erhobene Evidenz nicht unbedingt für die frühe Nutzenbewertung geeignet, was erhebliche Konsequenzen für den pharmazeutischen Unternehmer nach sich ziehen kann (siehe Infobox „Frühe Nutzenbewertung“).

Der Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der zVT erfolgt evidenzbasiert auf Basis von Daten klinischer Prüfungen, in der Regel von Zulassungsstudien der Phase III. Das bedeutet, dass bereits bei der Planung klinischer Prüfungen der Phase III die Weichen für den Erfolg oder Misserfolg in der frühen Nutzenbewertung gestellt werden.

Psychopharmaka in der frühen Nutzenbewertung

Während beispielsweise in der Onkologie häufig geeignete Studiendaten zur Bewertung vorliegen und entsprechend oft ein Zusatznutzen bestätigt werden kann, weisen Psychopharmaka in der

Hintergrund

Bis zur Einführung der frühen Nutzenbewertung in Deutschland und anderer europäischer Health Technology Assessment (HTA)-Verfahren wurden klinische Prüfungen

ausschließlich für die Marktzulassung konzipiert und nachträglich für die frühe Nutzenbewertung herangezogen [1]. Während im Rahmen der Zulassung das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels im Vordergrund steht, wird in der

frühen Nutzenbewertung eine besonders geringe Erfolgsquote auf. Im Indikationsgebiet der psychiatrischen Erkrankungen wurden bisher insgesamt sechs Verfahren der frühen Nutzenbewertung abgeschlossen. In lediglich zwei dieser Verfahren entsprach die vorgelegte Evidenz hinreichend den Anforderungen an die frühe Nutzenbewertung, sodass sie einer inhaltlichen Bewertung unterzogen werden konnte (Tabelle 1).

Die Frage, warum psychiatrische Arzneimittel bisher so schlecht in der frühen Nutzenbewertung abgeschnitten haben und an welchen Stellschrauben in der Studienplanung gegebenenfalls gedreht werden kann, wird im Folgenden diskutiert.

Allgemeine Überlegungen

Grundsätzlich kann in klinischen Studien ein breites Spektrum möglicher Fragestellungen untersucht werden, für die jeweils unterschiedliche Designs geeignet sind. Exploratorische Studien sind dazu optimiert, die Wirksamkeit einer Intervention unter Sicherstellung einer höchstmöglichen internen Validität zu untersuchen. Bei pragmatischen Studien steht die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungsalltag im Fokus (externe Validität).

Auch in der frühen Nutzenbewertung interessiert der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels unter „Alltagsbedingungen“. Die Studienplanung sollte daher, z. B. bei der Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien, mit Blick auf eine ausreichende externe Validität erfolgen.

Wahl eines geeigneten Komparators

Eine wesentliche Voraussetzung, die über die Eignung klinischer Prüfungen für die frühe Nutzenbewertung entscheidet, ist die Wahl des „richtigen“ Komparators. Wie bereits erwähnt, dient die frühe

Frühe Nutzenbewertung

Seit dem 1. Januar 2011 unterzieht der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) alle erstattungsfähigen Arzneimittel mit neu zugelassenen Wirkstoffen sofort bei Markteintritt einer frühen Nutzenbewertung. Die frühe Nutzenbewertung ist als Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit einer vom G-BA nach gesetzlichen Vorgaben festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) konzipiert; insofern geht es dabei um den Nachweis eines Zusatznutzens des neu zugelassenen Wirkstoffs gegenüber der zVT.

Zur Bewertung des Zusatznutzens legen die Hersteller dem G-BA ein Dossier auf Grundlage der Zulassungsunterlagen sowie aller Studien zu dem neuen Arzneimittel vor. Mit der Bewertung beauftragt der G-BA in der Regel (nicht jedoch bei Orphan Drugs – Arzneimittel für seltene Erkrankungen) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Das Ergebnis dieser Bewertung dient dem G-BA für die Entscheidung über den Zusatznutzen.

Das Ergebnis der Nutzenbewertung ist Grundlage für die im Allgemeinen sich anschließende Preisverhandlung des pharmazeutischen Unternehmers und des Spitzenverbands der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Spitzenverband) über den Erstattungsbetrag des Arzneimittels; dabei fungiert die zVT als Preisreferenz.

Die gesetzlichen Grundlagen der Nutzenbewertung sowie der Preisverhandlung finden sich im Fünften Buch Sozialgesetzbuch (SGB V).

Um in der Preisverhandlung einen möglichst hohen Erstattungsbetrag zu erzielen und da-

mit den in Forschung und Entwicklung getätigten Investitionen gerecht werden zu können, ist es in aller Regel notwendig, einen Zusatznutzen des Arzneimittels gegenüber der zVT nachweisen zu können, denn bei fehlendem Zusatznutzen darf der Erstattungsbetrag nicht höher sein als derjenige der zVT. (§ 130b (3) SGB V). Insbesondere bei Indikationen, in denen günstige Generika als zVT und somit als Preisreferenz herangezogen werden, ist bei fehlendem Zusatznutzennachweis mit einem erheblichen Absinken des vom Hersteller gesetzten Preises zu rechnen.

Beratung

Für pharmazeutische Unternehmen besteht die Möglichkeit, sich zu den vorzulegenden Unterlagen und Studien für die frühe Nutzenbewertung sowie zur zVT vom G-BA beraten zu lassen (§ 35a Abs. 7 SGB V). Eine Beratung vor Beginn von Zulassungsstudien der Phase III sollte unter Beteiligung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) stattfinden.

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit einer Beratung durch die europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency – EMA) gemeinsam mit dem europäischen Netzwerk der nationalen HTA-Behörden, EUnetHTA (HTA – Health Technology Assessment). Die Erfahrungen zeigen, dass sich das Befolgen der Vorschläge seitens EMA und HTA-Behörden positiv sowohl auf die Zulassung als auch auf die nachfolgende Nutzenbewertung auswirken kann [2][3].

Verfahren	Indikation	Zusatznutzen	Beste Evidenz	Beschluss des G-BA
Lisdexamfetamindimesilat 2013	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern	nicht belegt	randomisierte, aktiv kontrollierte Studie	unzureichende Dokumentation des therapeutischen Gesamtkonzepts; Studiendauer zu kurz
Lurasidon 2014	Schizophrenie	nicht belegt	randomisierte, aktiv kontrollierte Studie	herangezogen (für eine Teilpopulation)
Nalmefen 2015	alkoholbedingte Erkrankungen	nicht belegt	Randomisierte, placebokontrollierte Studie	Patientenpopulationen aufgrund Heterogenität nicht vergleichbar (indirekter Vergleich)
Vortioxetin 2015	Depression	nicht belegt	randomisierte, aktiv kontrollierte Studie	Komparator entspricht nicht der zVT
Cariprazin 2018	Schizophrenie	nicht belegt/ gering (je nach Teilpopulation)	randomisierte, aktiv kontrollierte Studie	herangezogen (für eine Teilpopulation)
Lisdexamfetamindimesilat 2019	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Erwachsenen	nicht belegt	randomisierte, placebokontrollierte Studie	ungeeignete Studien im indirekten Vergleich: unzureichende Dokumentation des therapeutischen Gesamtkonzepts; Studiendauer zu kurz

Tabelle 1: Bisherige Verfahren der frühen Nutzenbewertung im Indikationsgebiet psychiatrische Erkrankungen. Detaillierte Informationen zu den einzelnen Verfahren sind auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschusses verfügbar [4].

Nutzenbewertung dem Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit einer zVT. Im Allgemeinen ist zum Nachweis eines Zusatznutzens mindestens eine randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial – RCT) erforderlich, in der das bewertete Arzneimittel direkt mit der zVT verglichen wird. Vor diesem Hintergrund wäre es ideal, wenn der Komparator der Zulassungsstudie der zVT entspräche. In internationalen Studienprogrammen unter Berücksichtigung lokaler Therapiestandards wird sich die Wahl des in Deutschland bevorzugten Komparators,

bzw. der zVT, jedoch nicht immer umsetzen lassen.

Liegt keine RCT zum direkten Vergleich des Arzneimittels mit der zVT vor, so kann zum Nachweis des Zusatznutzens ein indirekter Vergleich vorgelegt werden, in dem über statistische Methoden Daten einzelner Studien zusammengeführt werden. Die Erfolgsaussichten indirekter Vergleiche in der frühen Nutzenbewertung sind allerdings ausgesprochen gering, wobei aus methodischer Sicht häufig eine mangelnde Ähnlichkeit der Studien bemängelt wird, z. B. in Bezug auf die Studienpopulation

oder Untersuchungsintervalle [5] [6]. Durch eine vorausschauende Wahl des Studiendesigns und einer differenzierten Diagnostik bei Einschluss der Studienpopulation lassen sich möglicherweise günstige Bedingungen für die Durchführung adjustierter indirekter Vergleiche schaffen [7].

Fixe vs. flexible Dosierungen

Damit klinische Prüfungen zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden können, müssen sowohl das zu bewer-

tende Arzneimittel als auch die zVT zulassungskonform dosiert werden. Sieht der Zulassungstext patientenindividuelle Dosierungen vor, so müssen für die frühe Nutzenbewertung auch Daten aus Studien vorgelegt werden, in denen patientenindividuelle Dosisanpassungen möglich waren.

Hier kann es zu Schwierigkeiten kommen, wenn in Studien im Hinblick auf die Zulassung mit fixen Dosierungen gearbeitet werden muss. Beispielsweise sieht die Guideline der European Medicines Agency (EMA) zur Entwicklung von Arzneimitteln für Schizophrenie vor, dass in Studien die minimale effektive Dosis und die Dosis, bei der die beste Wirksamkeit erwartet werden kann, ermittelt werden müssen. Dazu sind Designs mit Placebokontrolle und multiplen fixen Dosierungen nötig [8]. Im Versorgungsalltag richtet sich die Dosierung hingegen nach dem individuellen Ansprechen des Patienten. Für den Nachweis eines Zusatznutzens sind in dieser Situation entweder ein weiterer Therapiearm oder gegebenenfalls eigens für die frühe Nutzenbewertung durchgeführte Studien erforderlich, was für die betroffenen Unternehmen eine erhebliche finanzielle Investition bedeuten kann.

Eine Annäherung an die Behandlungsrealität unter Sicherstellung einer ausreichenden internen Validität ist möglich, wenn patientenindividuelle Dosisanpassungen zu definierten Zeitpunkten und für definierte Dosierungen erlaubt werden [9]. Für den Wirkstoff Cariprazin [10] konnte für die Langzeitbehandlung der Schizophrenie ein Zusatznutzen bestätigt werden, auch wenn in der vorgelegten Studie nicht die gesamte Breite des zugelassenen Dosierungsbereichs zur Verfügung stand. Eingeschränkte Dosisänderungen für bestimmte Dosierungen und zu festen Zeitpunkten waren jedoch erlaubt, sodass die Studie zur Nutzenbewertung herangezogen werden konnte.

Studiendauer und Langzeitdaten

Da es sich bei psychiatrischen Erkrankungen überwiegend um chronische Erkrankungen handelt, sind für die frühe Nutzenbewertung auch Langzeitdaten erforderlich. Die Vorstellungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) bzw. des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) können hierbei deutlich von den Vorgaben der EMA abweichen, sodass die erforderliche Studiendauer im Rahmen eines Beratungsgesprächs unter Beteiligung des G-BA thematisiert werden sollte (siehe Infobox).

Auch für Langzeitdaten gilt: Im Fokus der frühen Nutzenbewertung steht nicht die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Arzneimittels, sondern die Frage nach dem Zusatznutzen im Vergleich zur zVT. Einarmige Studien sind in aller Regel nicht dazu geeignet, einen Vergleich zur zVT zu ziehen, und werden auch für Langzeitdaten nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens akzeptiert.

Bei der Nachbeobachtung von Patienten aus Zulassungsstudien ist sorgfältig auf die Aufrechterhaltung einer Randomisierung zur Sicherstellung der internen Validität der Studie zu achten. Generell werden im Methodenpapier des IQWiG [11] Schwellenwerte für fehlende Werte angegeben, ab denen die Daten nicht mehr akzeptiert werden. Deshalb ist ein Monitoring, das die fehlenden Werte möglichst gering hält, sehr wichtig.

Wird beim Eintritt in eine neue Studie zur Langzeitbeobachtung keine erneute Randomisierung durchgeführt, kann ein hoher Prozentsatz von Patienten, die an der Langzeitbeobachtung nicht teilnehmen wollen, dazu führen, dass die Daten nicht zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet sind. In dieser Situation kann eine erneute Randomisierung der Patienten dieses Problem des Selektionsbias lösen.

Als Beispiel sei auf das Verfahren des Wirkstoffs Lurasidon in der Indikation Schizophrenie verwiesen. In die Studie zur Langzeitbehandlung wurden ausschließlich Patienten aufgenommen, für die zur letzten Visite der Studie zur Akuttherapie ein vollständiger Datensatz zu allen vorgesehenen Untersuchungen vorlag. Bei Eintritt in die Studie zur Langzeitbehandlung fand keine erneute Randomisierung statt und die Daten wurden nicht zum Nachweis des Zusatznutzens akzeptiert [12].

Studienpopulation

Während in anderen Indikationen ein Trend in Richtung personalisierte Medizin mit immer präziseren Therapieoptionen erkennbar ist, ist bei psychiatrischen Erkrankungen noch immer ein unzureichendes Wissen zu Ursachen der Erkrankung, Subtypisierung der Patienten und zu Biomarkern bzw. Therapieprädiktoren vorhanden. Patientenkollektive zu definieren, die zu Studien mit sowohl hoher interner wie externer Validität führen, ist bei klinischen Prüfungen mit Psychopharmaka generell schwierig.

Dessen ungeachtet ist für die frühe Nutzenbewertung die Frage nach der Generalisierbarkeit der Studienergebnisse im deutschen Versorgungskontext wichtig, sodass die Definition der Studienpopulation sorgfältig erfolgen sollte [9]. Die Wahl falscher Ein- und Ausschlusskriterien kann im ungünstigsten Fall dazu führen, dass die gesamte Studie nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wird oder wegen mangelnder Ähnlichkeit der Studienpopulationen nicht für einen indirekten Vergleich geeignet ist. Die Ablehnung eines indirekten Vergleichs wegen mangelnder Ähnlichkeit der Studienpopulationen erfolgte beispielsweise im Verfahren des Wirkstoffs Nalmefen zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit [13].

Dokumentation von Begleittherapien

In der Psychiatrie werden neben der medikamentösen Arzneimitteltherapie vielfältige psychotherapeutische oder psychosoziale Maßnahmen angeboten. Ob diese als potenziell verzerrender Faktor während einer Studie ausgeschlossen werden sollten oder ob patientenindividuelle oder standardisierte Maßnahmen angeboten werden sollen, muss im Vorfeld festgelegt werden [9]. Auch sollte auf der Dokumentation vorangegangener therapeutischer Maßnahmen und der Dokumentation von Begleitmaßnahmen ein besonderes Augenmerk liegen, da sich diese Informationen im Nachhinein nicht oder nur mit erheblichem Aufwand rekonstruieren lassen.

Welche Konsequenzen sich durch eine mangelnde Dokumentation nichtmedikamentöser Begleitmaßnahmen für die frühe Nutzenbewertung ergeben, entscheidet sich im Einzelfall, wobei unter anderem der Wortlaut des Zulassungstextes eine Rolle spielt. Für den Wirkstoff Cariprazin in der Indikation Schizophrenie war im Studienprotokoll ein Angebot begleitender Therapiemaßnahmen nicht ausgeschlossen, wurde aber auch nicht dokumentiert. Die Studie wurde zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen und auf dieser Basis ein Zusatznutzen bestätigt [10].

Für den Wirkstoff Lisdexamfetamin in der Indikation Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern wurde hingegen vor allem wegen mangelnder Dokumentation eine Studie gegen die vom 4G-BA bestimmte zVT abgelehnt [13]. Nach Auffassung des G-BA war weder für die Vortherapie ausreichend dokumentiert, dass die Behandlung ein therapeutisches Gesamtkonzept umfasste, noch dass die Studie dies gewährleisten konnte. Die Einbettung der medikamentösen Therapie in ein therapeutisches Gesamtkonzept war im Zulassungstext vorgesehen.

Aus der öffentlich zugänglichen Dokumentation des Verfahrens

geht weder hervor, worin ein therapeutisches Gesamtkonzept besteht, noch, wie dieses in einer klinischen Prüfung adäquat umgesetzt werden könnte. Auch dieser Punkt muss also in der Studienplanung bedacht und gegebenenfalls in einem Beratungsgespräch unter Einbeziehung des G-BA geklärt werden.

Patientenrelevante Endpunkte

Kurz zusammengefasst scheiterten Psychopharmaka bisher in der frühen Nutzenbewertung daran, dass wesentliche Aspekte der vorgelegten Studien nicht den Voraussetzungen der frühen Nutzenbewertung entsprachen. Dazu gehören

- die Wahl eines Komparators, der nicht der zVT entspricht,
- der nicht zulassungskonforme Gebrauch des Arzneimittels oder des Komparators, entweder durch abweichende Dosierungen oder durch eine unzureichende Einbettung in ein therapeutisches Gesamtkonzept sowie
- zu kurze Studiendauern.

Die genannten Punkte entscheiden, ob eine Studie grundsätzlich für die frühe Nutzenbewertung geeignet ist. Die eigentliche inhaltliche Bewertung der vorgelegten Daten erfolgt auf Basis patientenrelevanter Endpunkte. Diese umfassen gemäß der entsprechenden Rechtsverordnung insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. Ein Zusatznutzen ergibt sich damit vor allem aus einer Verlängerung der Überlebensdauer, einer Verbesserung von Symptomen und/oder gesundheitsbezogener Lebensqualität und einer Verringerung von Nebenwirkungen. Für den Nachweis eines Zusatznutzens sind statistisch signifikante Vorteile in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte vorzuweisen, jeweils bezogen auf den Vergleich zur zVT.

Die Erfahrungswerte hinsichtlich der Akzeptanz von Endpunkten psychiatrischer Arzneimittel in der frühen Nutzenbewertung sind begrenzt. Bei der Verwendung von

Patientenfragebögen sollte auf die Validierung des Fragebogens und des Responsekriteriums geachtet werden. Auch hier können im Zweifelsfall Fragen im Vorfeld der Studienplanung in einem Beratungsgespräch unter Beteiligung des G-BA besprochen werden.

Fazit

Die klinische Entwicklung von Arzneimitteln für psychiatrische Erkrankungen ist extrem anspruchsvoll und bringt zahlreiche Besonderheiten und Herausforderungen mit sich. Dies führt dazu, dass sich Psychopharmaka in der Nutzenbewertung sehr schwer tun und daher vom G-BA vergleichsweise selten ein Zusatznutzen ausgesprochen wird. Da Zulassung und frühe Nutzenbewertung unterschiedliche Fragestellungen adressieren ist es besonders wichtig, methodisches Vorgehen und Fragen zum Studiendesign frühzeitig mit dem G-BA abzustimmen, um die Evidenzanforderungen der frühen Nutzenbewertung zu erfüllen. Dabei geht die Reise bei der Planung klinischer Prüfungen eher in Richtung „pragmatic trials“ denn in Richtung exploratorischer Studien. Realitätsnahe Studiendesigns im Zusammenspiel mit einer Angemessenheit der Evidenzanforderungen könnten helfen, die Erfolgsquote von Psychopharmaka in der Nutzenbewertung zu verbessern und somit die Investitionsanreize zur Entwicklung von Psychopharmaka zu erhöhen. Alles andere ginge zu Lasten der Patienten und des Forschungsstandorts Deutschland. |

Quellen

- [1] Broich K, Löbker W, Schulte A, Beinlich P, Müller T: Anforderungen an Zulassung und Zusatznutzenbewertung von Arzneimitteln. *Der Nervenarzt* 2016, 87:376–385.
- [2] Regnestrom et al. (2010) *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 66:39–48.
- [3] Tafuri et al., *Br J Clin Pharmacol* (2016), Volume 82, 965–973.
- [4] Website des Gemeinsamen Bundesausschusses: www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/ (letzter Abruf: 10.02.2020).

[5] Böhme S, Kupas K, Leverkus F, Schwenke C: Indirekte Vergleiche in Nutzenbewertungsverfahren: Problemfelder und Lösungsansätze. AMNOG Report 2018.

[6] Werner S., Lechterbeck L, Rasch A, Merkesdal S, Ruof J: Untersuchung der Akzeptanz und Ablehnungsgründe indirekter Vergleiche in IQWiG Nutzenbewertungen. Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement 10.1055/a-0890-7985, 2019.

[7] Schmitter S, Leverkus F: Der Spagat zwischen Zulassung und Nutzenbewertung. Deutsche Zeitschrift für klinische Forschung 2/2016.

[8] European Medicines Agency: Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia (Guideline EMA/CHMP/40072/2010 Rev.1 vom 20. September 2012).

[9] Tunis S, Jhnstone B., Kinon B, Barber B., Browne R.: Designing Naturalistic Prospective Studies of Economic and Effectiveness Outcomes Associated with Novel Antipsychotic Therapies. Value in health Volume 3 Number 3, 2000.

[10] Gemeinsamer Bundesausschuss: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cariprazin vom 4. Oktober 2018.

[11] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017. URL: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html> (letzter Abruf: 10.02.2020).

[12] Gemeinsamer Bundesausschuss: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lurasidon vom 16. April 2015.

[13] Gemeinsamer Bundesausschuss: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nalmefen vom 19. Februar 2015.

[14] Gemeinsamer Bundesausschuss: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lisdexamfetamindimesilat vom 14. November 2013.

AUTORINNEN UND AUTOREN



Dr. Manuela Bamberger hat Medizin und Clinical Trial Management studiert. Neben Beratungen zur Studienplanung führt sie Analysen abgeschlossener

AMNOG-Verfahren aus wissenschaftlich-methodischer Sicht durch. Sie ist Sprecherin des DGPharMed-Fachbereichs Klinische Prüfung.

Kontakt:
mail@amnog-studien.de



Friedhelm Leverkus ist Director Health Technology Assessment & Outcomes Research bei der Pfizer Deutschland GmbH. Sein Team ist unter anderem

verantwortlich für die AMNOG-Nutzerdossiers, Beratungen und Anhörungen. Er hat Statistik studiert und war etwa 20 Jahre Leiter der Biometrie bei Pfizer Deutschland.

Kontakt:
Friedhelm.Leverkus@Pfizer.com



Dr. Juliane Hellhammer ist Psychoneuroendokrinologin, Gründerin und Leiterin des Auftragsforschungsinstituts daacro in Trier mit Schwerpunkt ZNS und psychotrope Wirkung von Substanzen. Das Institut bietet von Beratung über Durchführung klinischer Studien bis Publikation alles aus einer Hand an. Ein Labor zur Analyse von Hormonen im Speichel und ein Stress-Zentrum ergänzen das Angebot.

Kontakt:
hellhammer@daacro.de



Dr. Marc Esser ist Arzt und Geschäftsführer der auf Market Access spezialisierten Unternehmensberatung co.value in Berlin. Er verfügt über langjährige Berufserfahrung in der klinischen Praxis, Gesundheitsökonomie und Pharmaindustrie. Im Market Access liegt sein Fokus auf der Strategieentwicklung.

Kontakt:
esser@covalue.de



Dr. Simone Breitskopf ist Ärztin mit langjähriger Erfahrung in Klinik, Praxis und Industrie und seit 2018 unabhängige selbstständige Beraterin

im Bereich Market Access und Gesundheitspolitik für Unternehmen, Verbände und Institutionen. Sie ist Sprecherin des DGPharMed-Fachbereichs Market Access.

Kontakt:
MarketAccess@DGPharMed.de