

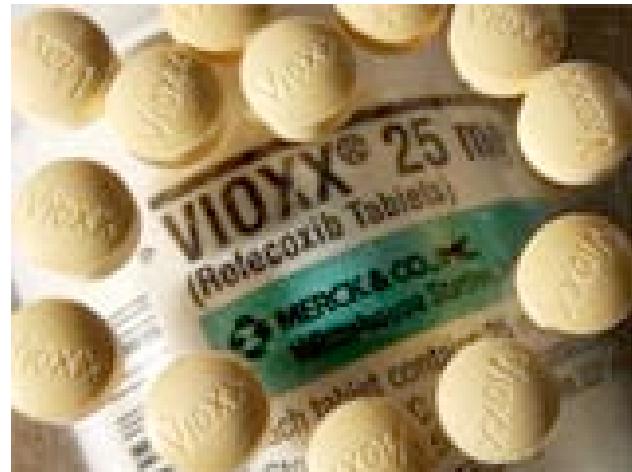


FRIEDRICH-ALEXANDER  
UNIVERSITÄT  
ERLANGEN-NÜRNBERG

MEDIZINISCHE FAKULTÄT

PD Dr. Hartmut Gläser / Dr. Fabian Müller  
Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie  
Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und  
Toxikologie, Fahrstr. 17

# Kostenaspekte bei Arzneimittelentwicklung und Arzneimitteltherapie



30.8.2004

#### Konjunkturelle Stabilität

Index der Auftragseingänge, saisonbereinigt, 2005 = 100



Quelle: Statistisches Bundesamt



# Marktrücknahmen zugelassener Arzneimittel

---

Dexfenfluramin, Fenfluramin	1997	Herzklappenläsionen
Mibefradil	1998	Wechselwirkungen
Terfenadin	1999	Wechselwirkungen
Cisaprid	2000	Wechselwirkungen
Troglitazon	2000	Leberschädigungen
Cerivastatin	2001	Wechselwirkungen
Rofecoxib	2004	↑ kardiovaskuläre Mortalität
Aprotinin	2008	erhöhte Mortalität

# Probleme in der Pharmakologie

---

Wir behandeln Symptome, die zwischen Befindlichkeitsstörungen und Krankheiten angesiedelt sind (Lifestyle Drugs)

Sildenafil-Citrat (Viagra<sup>®</sup>)  
(cGMP PDE TYP 5 Inhibitor)

# Ausschluss von Lifestyle Drugs aus dem Leistungskatalog der GKV

---

Arzneimittel bei deren Anwendung eine Erhöhung der Lebensqualität im Vordergrund steht

Abmagerungsmittel:      Orlistat (XENICAL), peripher wirkend

Erektile Dysfunktion:      Sildenafil (VIAGRA)  
                                  Tadalafil (CIALIS)  
                                  Vardenafil (LEVITRA)

Nikotinabhängigkeit:      Bupropion (ZYBAN)

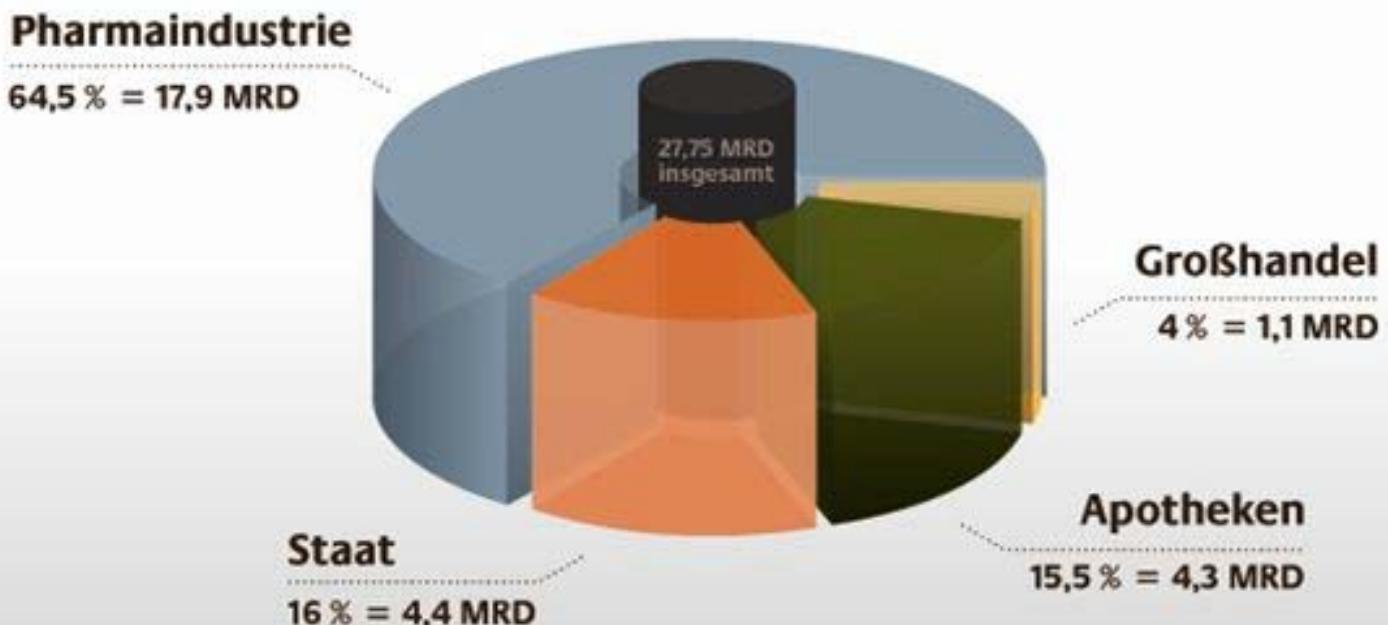
Verbesserung des Haarwuchses: Minoxidil (REGAINE)  
                                  Finasterid (PROPECIA)

Verbesserung des Aussehens: Clostridium botulinum Toxin A (VISTABEL)

Ausgaben für Arzneimittel	Anteil am Bruttoinlandsprodukt 2006	1,7	Prozent
	Anteil an den Gesundheitsausgaben 2006	16,3	Prozent
	Anteil an den Gesundheitsausgaben 1992	15,9	Prozent
GKV	Gesamtausgaben	147,6	Mrd. €
	davon Ausgaben für Arzneimittel	25,9	Mrd. €
	in Prozent der Gesamtausgaben	17,5	Prozent
GKV-Arzneimittelpreise	Veränderung zum Vorjahr	-2,4	Prozent

Quelle: Die Arzneimittelindustrie  
in Deutschland 2007, VFA

# Umsatzverteilung der Arzneimittelausgaben in der GKV



QUELLE: Bundesministerium für Gesundheit, Stand 03/10

Quelle: [www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de),  
abgerufen am 08.11.2010

# Preisfestlegung von Arzneimitteln in der EU

**Tabelle 1**

**Wer bestimmt den Arzneimittelpreis im Bereich der niedergelassenen Ärzte? (nach 2-6)**

EU-Mitgliedstaat	Preisfestsetzung bei Arzneimitteln im niedergelassenen Bereich (Stand: Februar 2008)	
	Staat/Behörde	Pharma-Unternehmen
Belgien, Bulgarien, Griechenland, Luxemburg, Zypern	Alle Arzneimittel	---
Dänemark, Deutschland, Malta	--- (!)	Alle Arzneimittel (!)
Estland, Finnland, Frankreich, Irland, Italien, Lettland, Litauen, Österreich, Polen, Schweden, Slowakei, Slowenien, Tschechische Republik, Ungarn	Erstattungsfähige Arzneimittel	Nicht-erstattungsfähige Arzneimittel
Großbritannien	Patentfreie Arzneimittel	Patentgeschützte Arzneimittel
Niederlande, Portugal, Rumänien	Rezeptpflichtige Arzneimittel	Rezeptfreie Arzneimittel
Spanien	Erstattungsfähige Arzneimittel	Nicht-erstattungsfähige und für den Export bestimmte Arzneimittel

# **Arzneimittelpreis**

Arzneimittelpreise und –preisspannen werden in Deutschland durch die Arzneimittelpreisverordnung geregelt.

Der Preis für rezeptpflichtige Arzneimittel ist in jeder Apotheke in Deutschland gleich.

Pharmaunternehmen setzt Preis fest.

Großhandelszuschlag (6-15% des Herstellerabgabepreises, max. 72€) und Apothekenzuschlag (3% des Einkaufspreises + Dienstleistungshonorar von 8,10€ sind gesetzlich geregelt.

Apotheken müssen den gesetzlichen Kassen jedoch einen Rabatt von 2,30€ pro Packung einräumen.

Nicht rezeptpflichtige Arzneimittel sind von der Preisbindung befreit.

# **Arzneimittelfestbetragsgruppen und gemeinsamer Bundesausschuss**

Festbeträge: ist der Höchstbetrag für die Erstattung von Arzneimittelpreisen durch die GKV.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss: Organ der gemeinsamen Selbstverwaltung von Ärzten und Krankenkassen [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)

Festsetzung von Festbetragsgruppen

es können für vergleichbare AM Festbetragsgruppen gebildet werden mit:

- identischen Wirkstoffen (Stufe 1, z.B. Dexamethasonpräparate)
- pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Wirkstoffe (Stufe 2, z.B. Protonenpumpenhemmer)
- therapeutisch vergleichbarer Wirkung (Stufe 3: Kombinationen von ACE-Hemmern mit Hydrochlorothiazid)

## **Arzneimittelfestbetragsgruppen**

Spitzenverband der GKV legt Festbeträge für die Arzneimittel in einer Festbetragsgruppe fest

In der Regel sollten die Festbeträge im unteren Drittel der Arzneimittelpreise der Festbetragsgruppe liegen.

Der Festbetrag muss so hoch sein, dass mindestens ein Fünftel der Verordnungen und Packungen der Festbetragsgruppe nicht teurer als der Festbetrag sind.

# **Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) I**

## **ab 01.01. 2011**

Bisher: Preisfestlegung ohne Nachweis für eine Berechtigung dieses Preises

Bei Markteinführung neuer Medikamente wird eine Nutzenbewertung durch den G-BA hinsichtlich eines Zusatznutzens durchgeführt

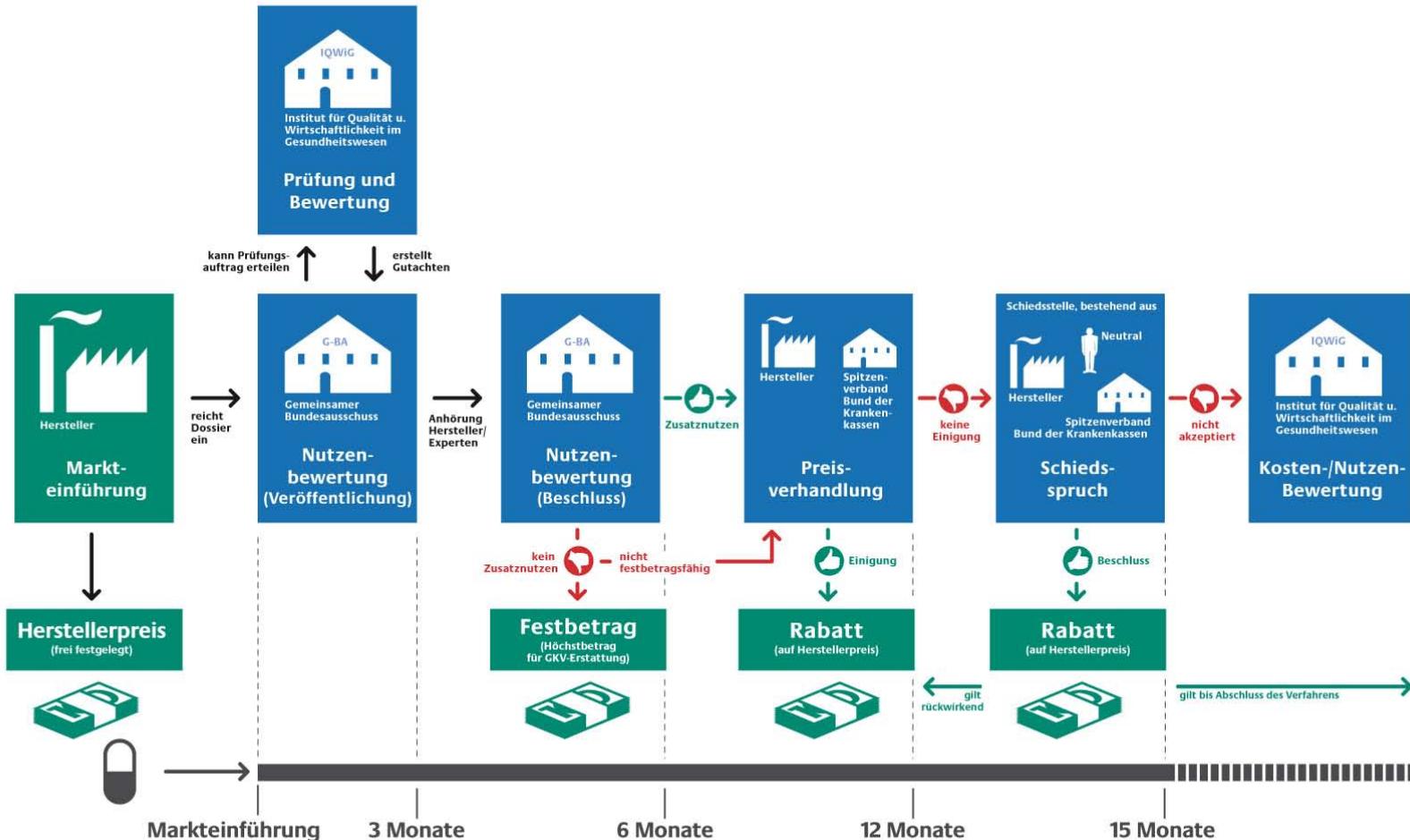
Der Hersteller ist dabei in der Nachweispflicht

# Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) II



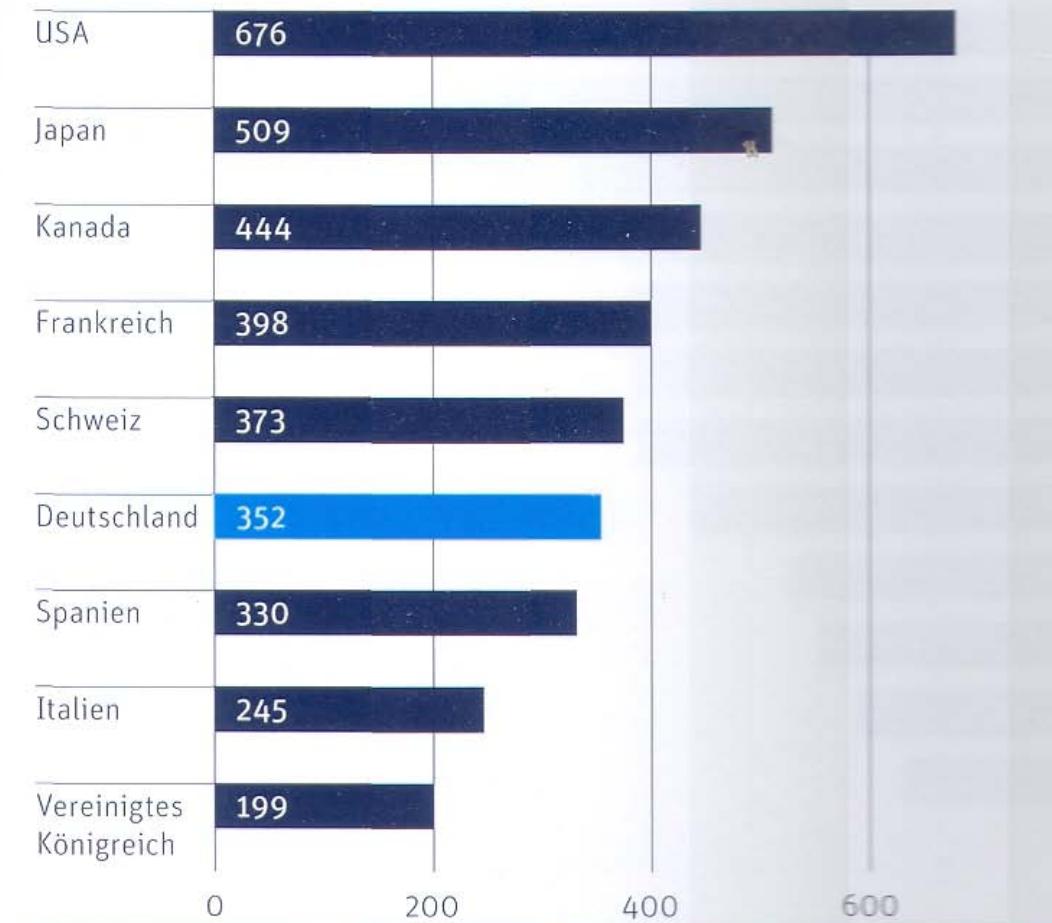
## Faire Preise für Arzneimittel

Preisgestaltung in der GKV nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)



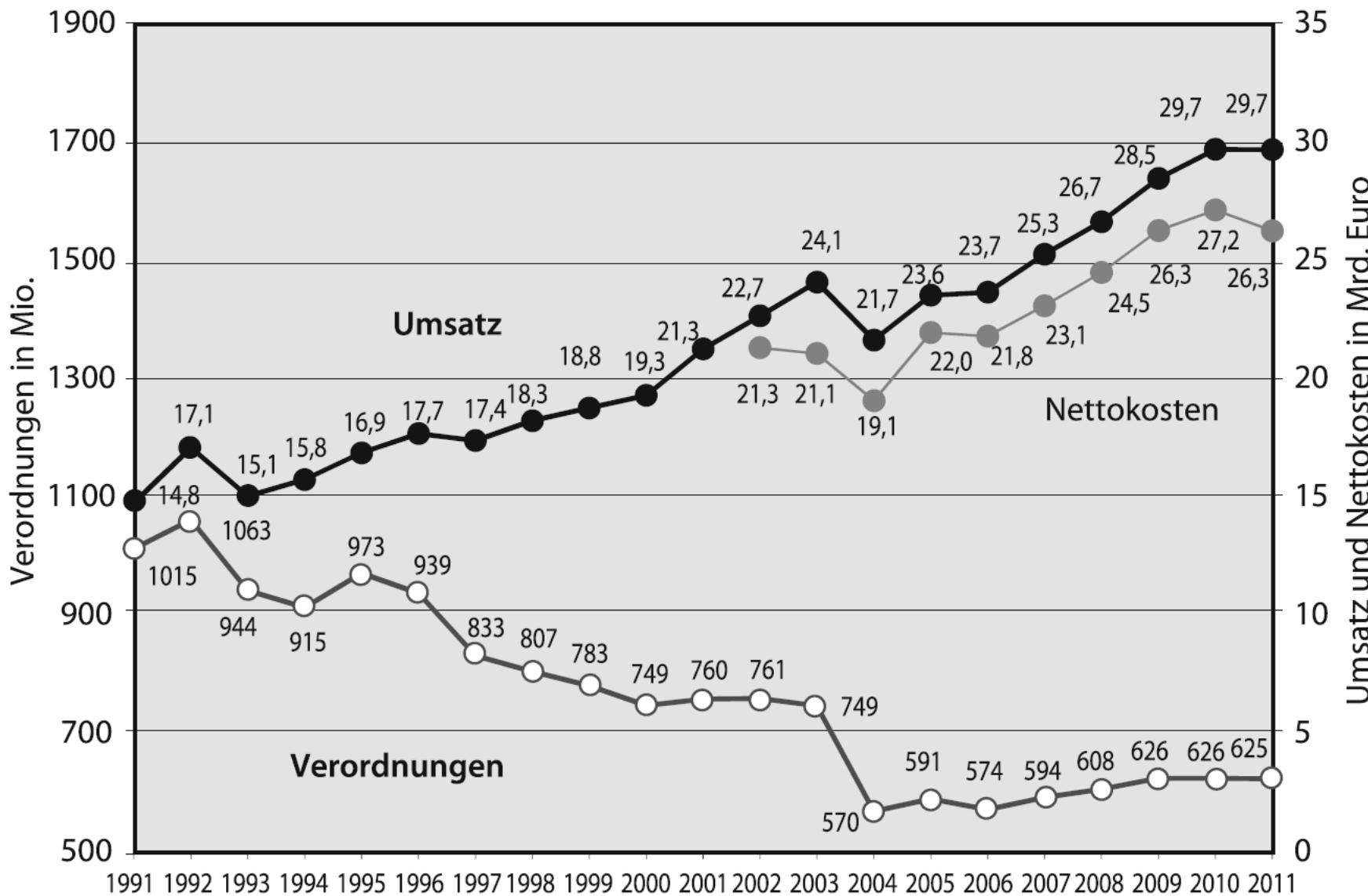
## Arzneimittelumsatz pro Kopf

2008 in US-Dollar (kaufkraftbereinigt)



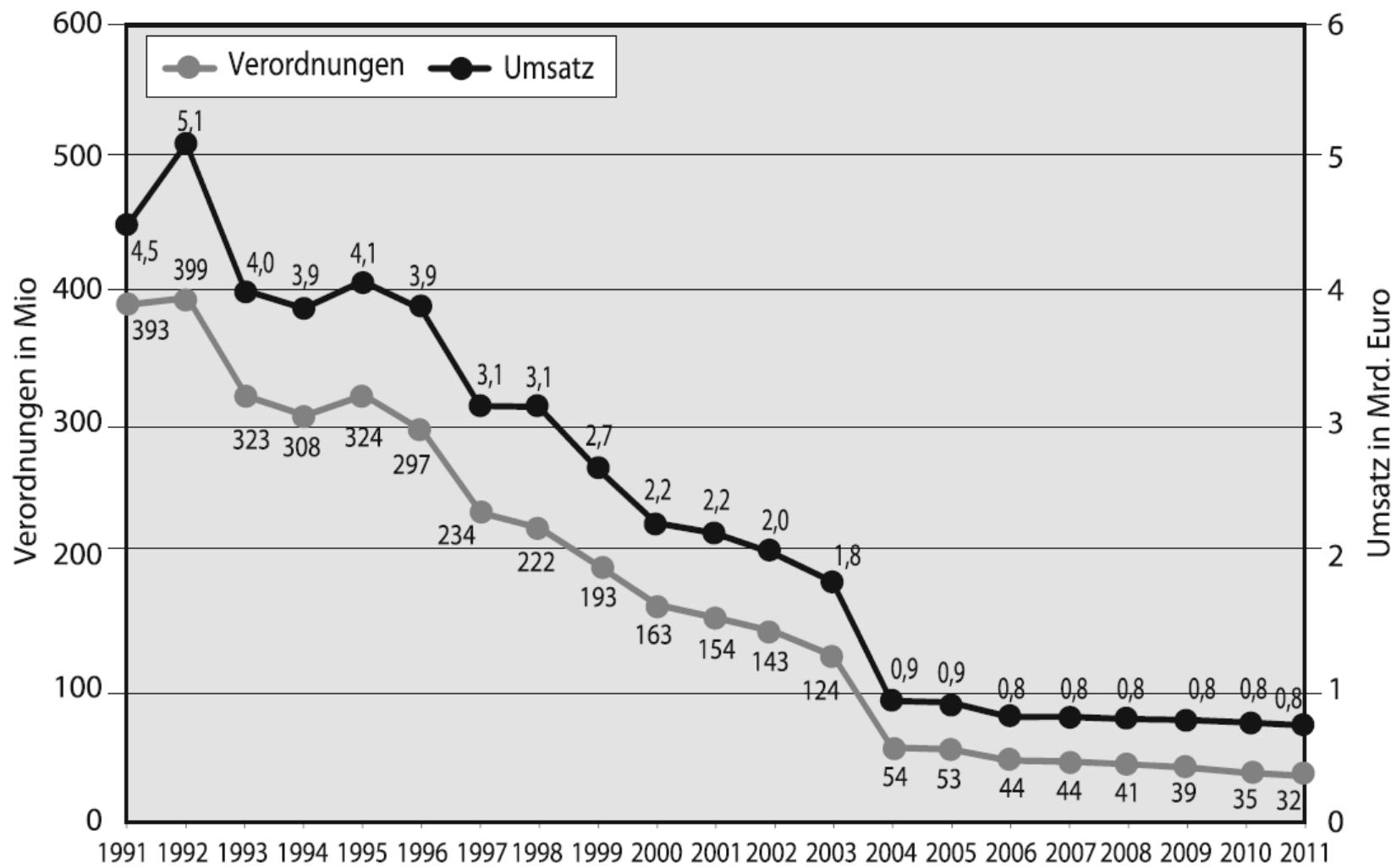
Umsatz im Apothekenmarkt zu Herstellerabgabepreisen; Schweiz 2007  
Quelle: IMS Health, OECD, vfa

Quelle: Die Arzneimittelindustrie  
in Deutschland 2009, VFA



Umsatz und Verordnungen im GKV-Fertigarzneimittelmarkt

Arzneiverordnungsreport 2012

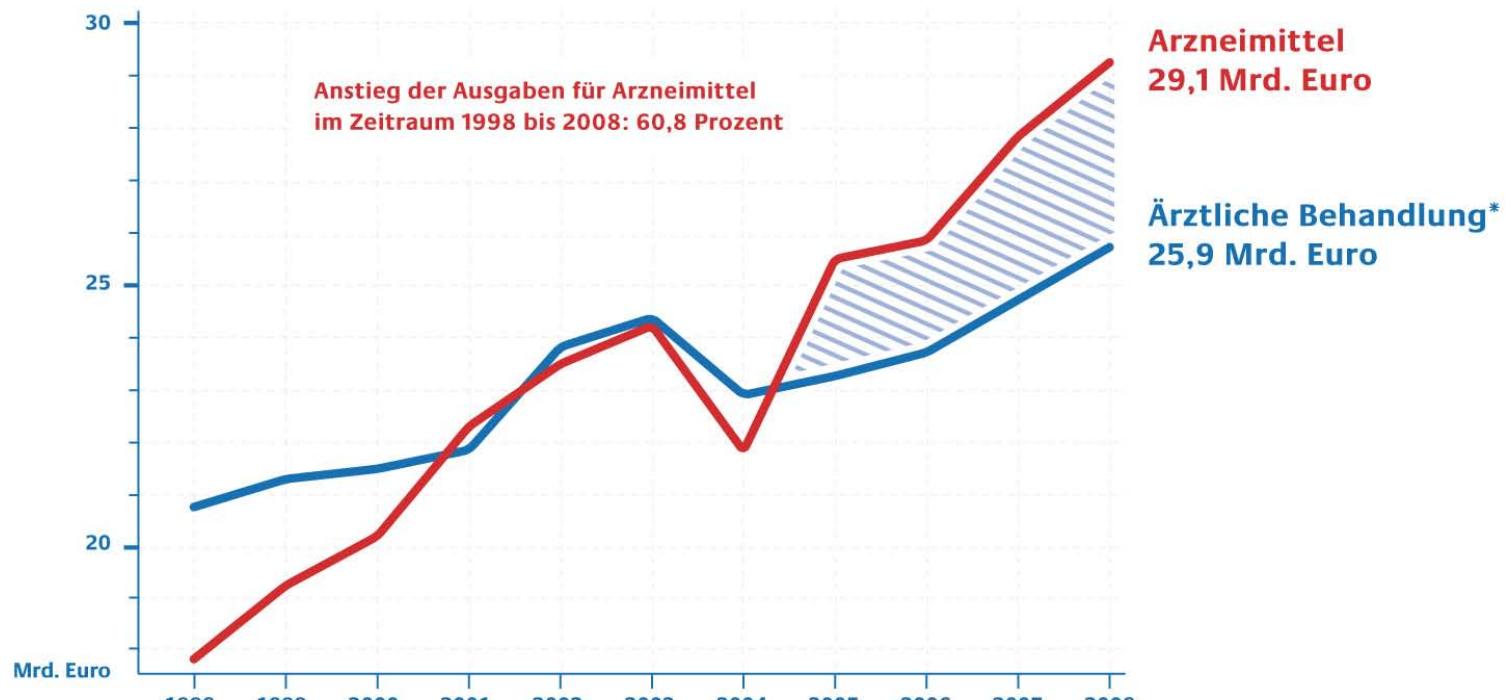


Verordnungen und Umsatz umstrittener Arzneimittel

Arzneiverordnungsreport 2012

## Überdurchschnittlicher Ausgabenanstieg bei Arzneimitteln

Ausgabenentwicklung in der GKV für Arzneimittel und ärztliche Behandlung, Stand 1. Januar 2009

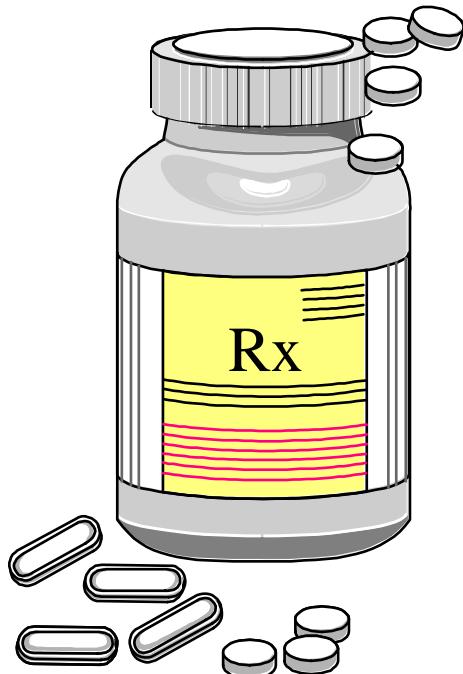


\*ohne Zuzahlungen, Soziotherapie, Prävention und Früherkennung, ab 2002 einschließlich Dialyse Sachkosten

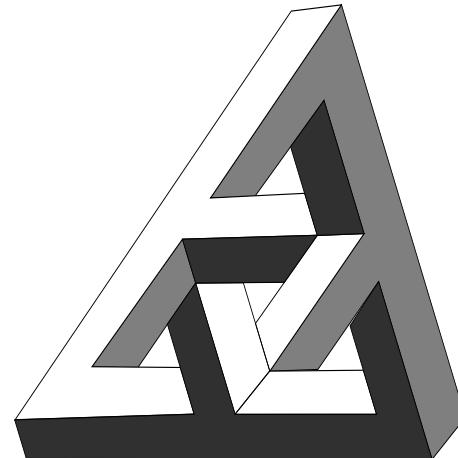
# Arzneimittelentwicklung

# Arzneimittelentwicklung

---

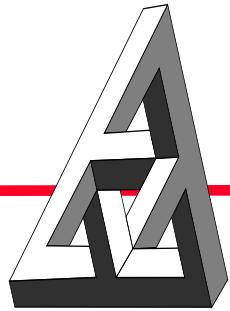


Idee



Finanzielle  
Rahmenbedingungen

Gesetzliche  
Rahmenbedingungen



# Arzneimittelentwicklung

## Gesetzliche Rahmenbedingungen

Vor 1961

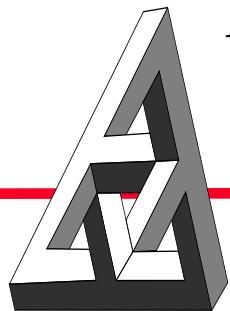
kein einheitliches Gesetz

1961

Arzneimittelgesetz (mangelhafte Prüfvorschriften)

1976

Arzneimittelgesetz (Sicherheit, Wirksamkeit, Unbedenklichkeit)



# Die Rolle der Pharmakologie in der Arzneimittelentwicklung

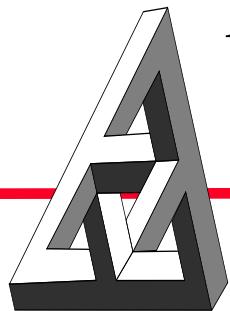
## Idee

Früher:

bahnbrechende Beobachtungen  
einzelner Wissenschaftler

Beispiel:

- J.F.J. Cade (Australien; 1949)
- Tierversuche mit Substanzen aus dem Urin geisteskranker Patienten
- zufällige Verwendung eines Lithium Salzes
- Beobachtung: Lethargie
- Konsequenz: Gabe an Patienten

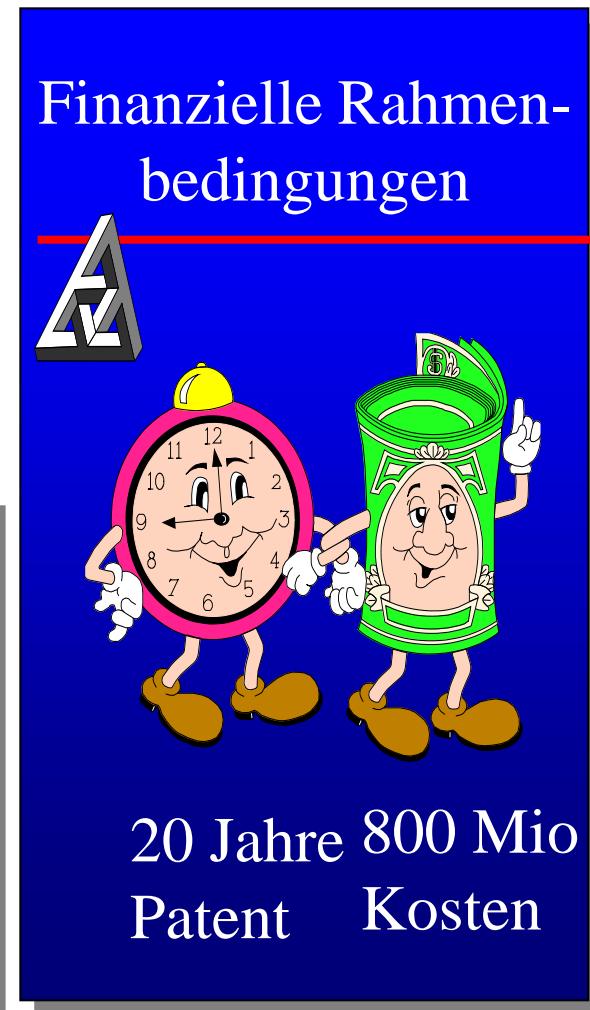
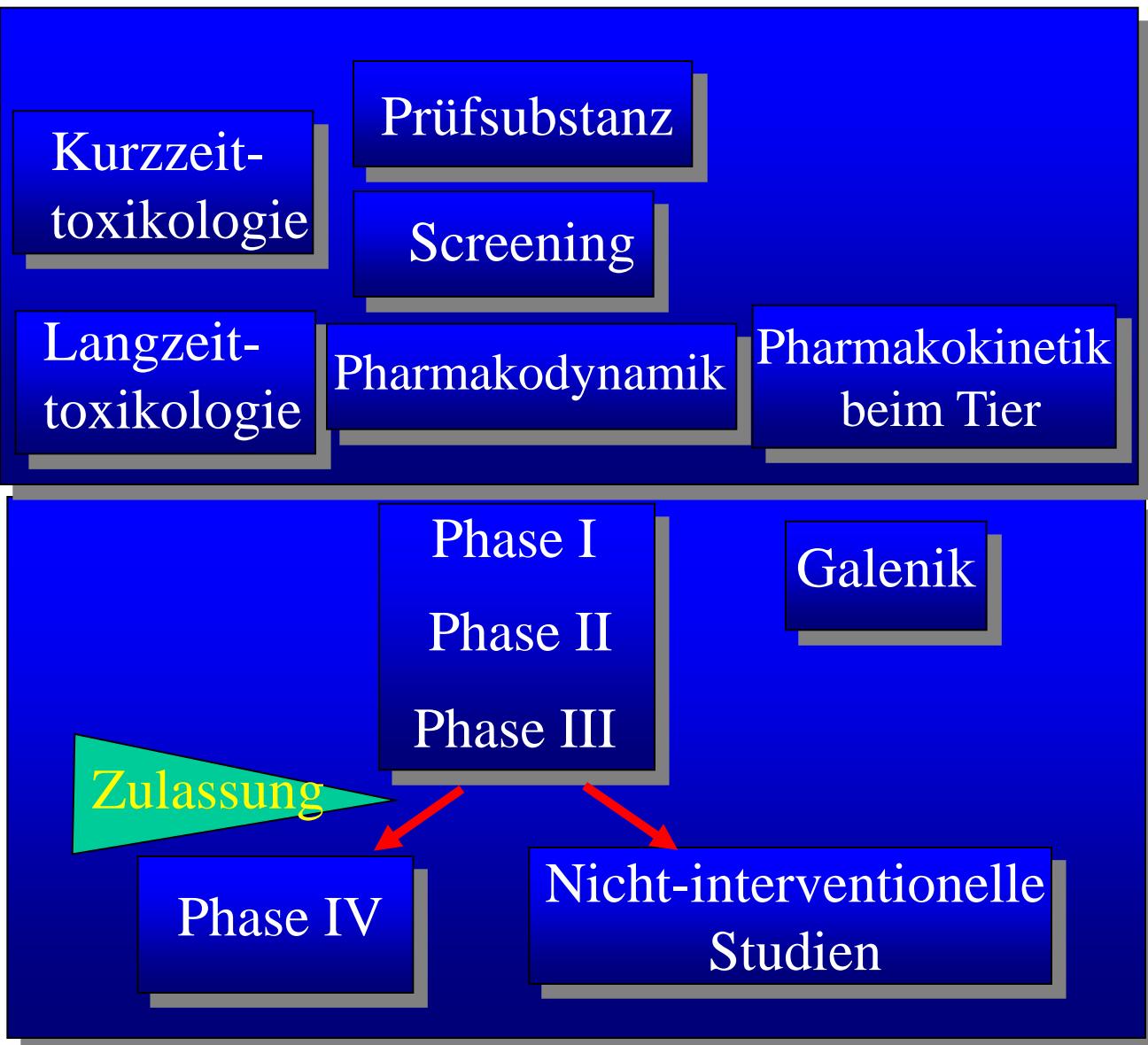


# Die Rolle der Pharmakologie in der Arzneimittelentwicklung

Idee

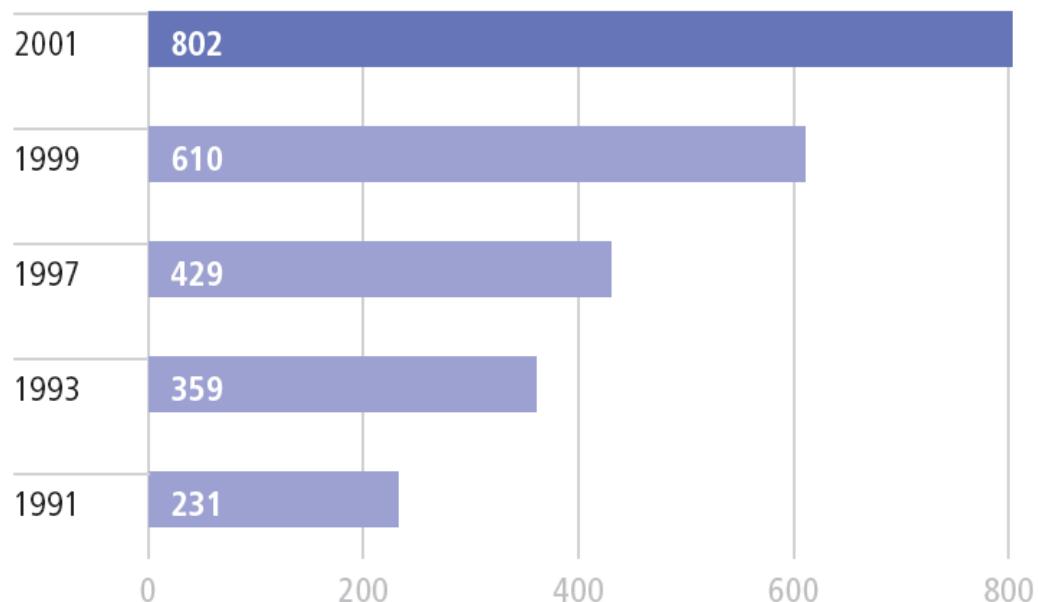
Heute:

- Marktanalyse
- Identifikation von Zielstrukturen
- Kombinatorische Chemie
- Hochdurchsatzverfahren
- Leitstruktur
- Arzneimittelentwicklung



## Entwicklungskosten für ein neues Arzneimittel

in Millionen US-Dollar



Quelle: Di Masi J. et al., Tufts University (1991); Office of Technology Assessment (1993); Myers and Howe (1997); Office of Health Economics & Lehman Brothers (1999); Tufts University (2001)

# Patentschutz

---

- Ein Patent wird von einem forschenden Arzneimittelhersteller für einen Wirkstoff angemeldet lange bevor er die Zulassung erhält (in den meisten Ländern max. Schutzhauer 20 Jahre)
- die kommerziell „attraktive“ Vermarktungsphase für ein Originalpräparat ist deutlich kürzer als die Dauer des Patentschutzes





20 Jahre 800 Mio  
Patent Kosten

# Finanzielle Rahmenbedingungen führen zu einem parallelisierten Ansatz

---

Surrogate

Response Profil

HTS

Angepasste Methoden

Toxikologie / Sicherheitspharmakologie

ADME

# US-Forscher erhielten Nobelpreis für Medizin

**Stockholm** (dpa) Für ihre bahnbrechenden Erkenntnisse zum körpereigenen Stickstoffoxid, die auch zur Potenzpille Viagra führten, erhalten drei US-Forscher den Medizin-Nobelpreis. Robert F. Furchtgott (82), Louis J. Ignarro (57) und Ferid Murad (62) entdeckten Mitte der 80er Jahre, daß das bekannte Abgas Stickstoffoxid (NO) im Körper ein bedeutender Signalstoff ist. Die höchste Auszeichnung für Mediziner ist in diesem Jahr mit 1,5 Millionen Mark dotiert.

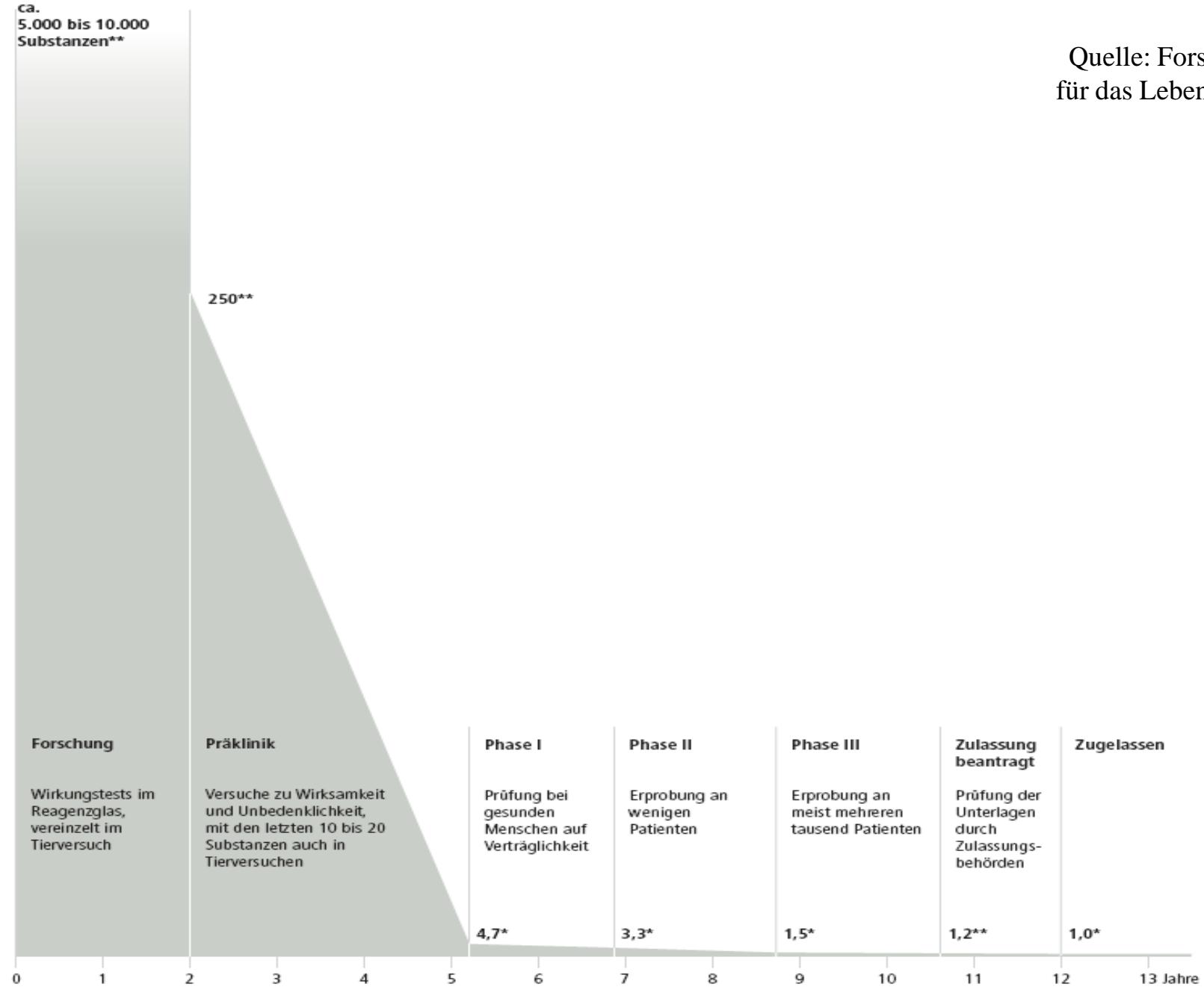
Die als Autoabgas- und Atemgift bekannte Substanz spielt im Körper eine wichtige Rolle bei der Kreislauf-

Sie dient zudem als Signalmolekül für Nerven und als Waffe gegen Infektionen. Deutend ist NO auch beim Sex, es greift in denselben biochemischen Weg wie die Potenzpille Viagra ein, der zur Erektion führt. „Nur weil man das Zusammenspiel zwischen NO und der körpereigenen Substanz cGMP kannte, war die Entwicklung von Viagra möglich“, sagt Mediziner Gerrit Grau von der Herstellerfirma Pfizer.

Foto: dpa-Bildfotomontage

führt. „Nur weil man das Zusammenspiel zwischen NO und der körpereigenen Substanz cGMP kannte, war die Entwicklung von Viagra möglich“, sagte Mediziner Gerrit Grau von der Herstellerfirma Pfizer.

Die Entdeckung von Viagra erfolgte zufällig

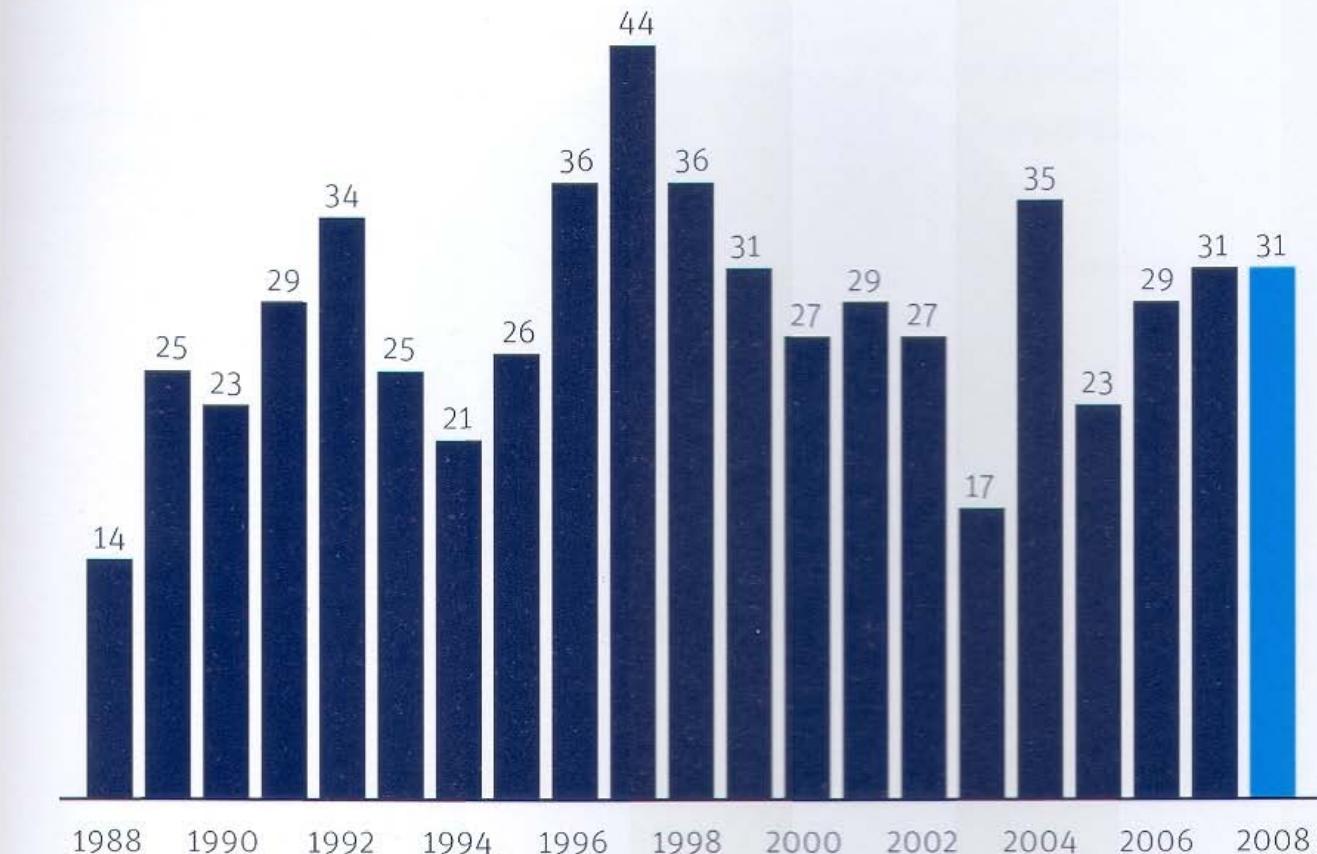


\* nach J. Di Masi et al., Journal of Health Economics 22 (2003), 151-185

\*\* Schätzung des VFA

## Neue Wirkstoffe in Deutschland

Anzahl

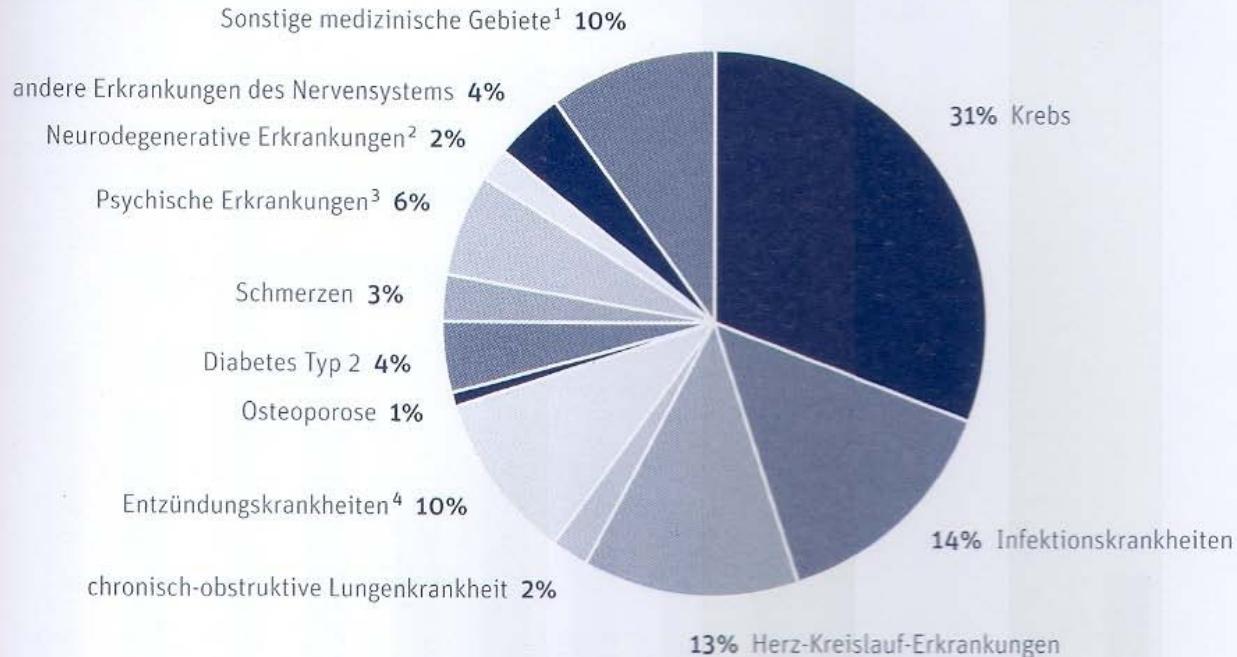


Quelle: Pharmazeutische Zeitung, vfa

Quelle: Die Arzneimittelindustrie  
in Deutschland 2009, VFA

## Arzneimittelprojekte der vfa-Mitglieder mit Aussicht auf Erfolg bis 2013

Verteilung auf verschiedene medizinische Gebiete; Gesamtzahl der Projekte: 442



<sup>1</sup> Auf jedes einzelne davon entfällt 1 % oder weniger

<sup>2</sup> Alzheimer, Parkinson

<sup>3</sup> Depression, Schizophrenie, bipolare Störung u.a.

<sup>4</sup> Rheumatoide Arthritis, Asthma, Multiple Sklerose, Morbus Crohn, Schuppenflechte u.a.

Quelle: vfa

Quelle: Die Arzneimittelindustrie  
in Deutschland 2009, VFA

# Generika

---

- Generika:
  - qualitative und quantitative Zusammensetzungen aus patentfreien Wirkstoffen, wobei die Darreichungsformen dem Referenzarzneimittel entsprechen sollen
  - bioäquivalent zum Referenzpräparat (z.B. AUC)
- oft stammt der Wirkstoff vom gleichen Hersteller
- oft werden das Original und das Generikum in der gleichen Fabrik hergestellt

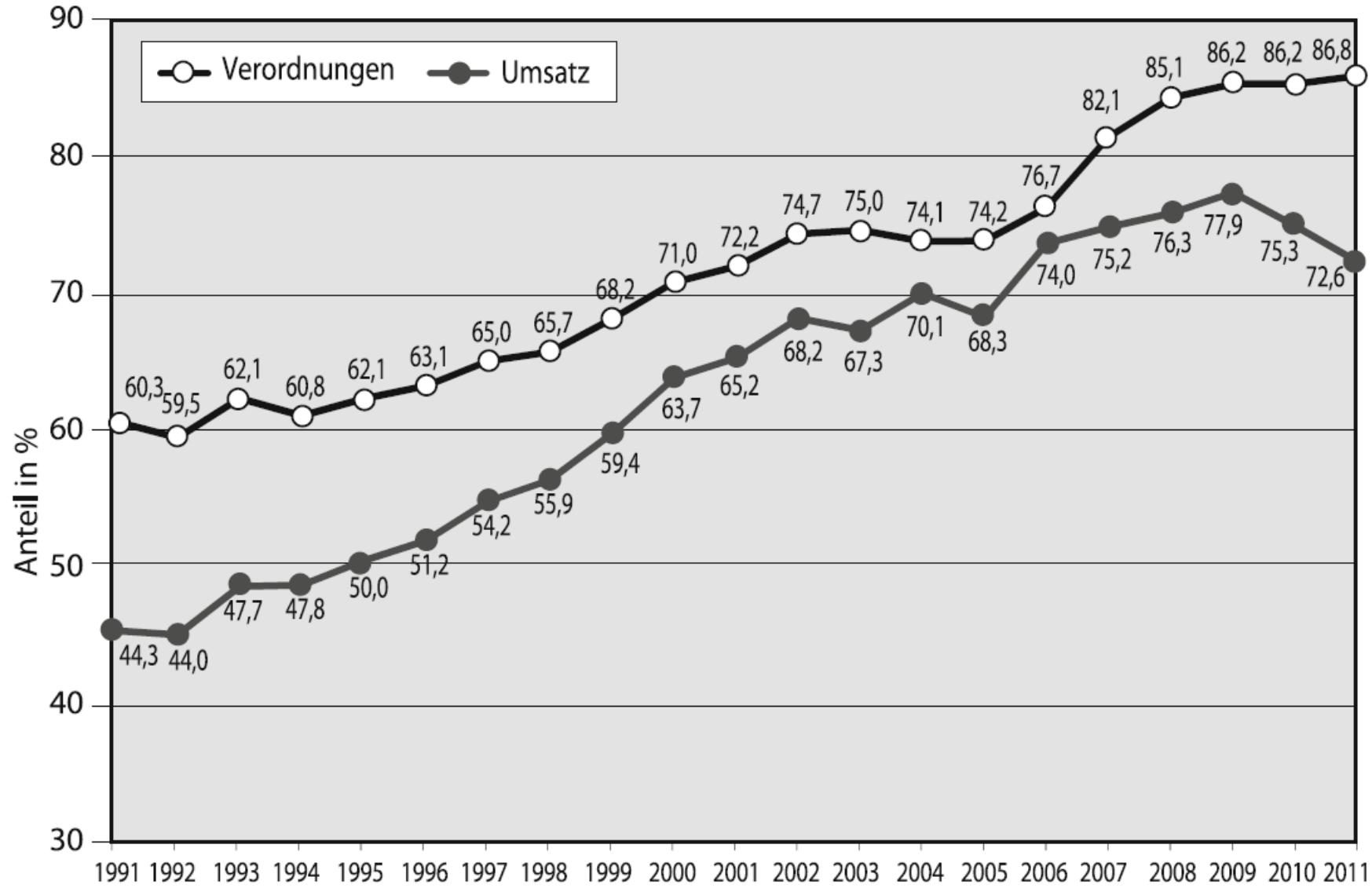


Abbildung 1.4: Anteil der Zweitanmelder am generikafähigen Markt von 1991 bis 2011

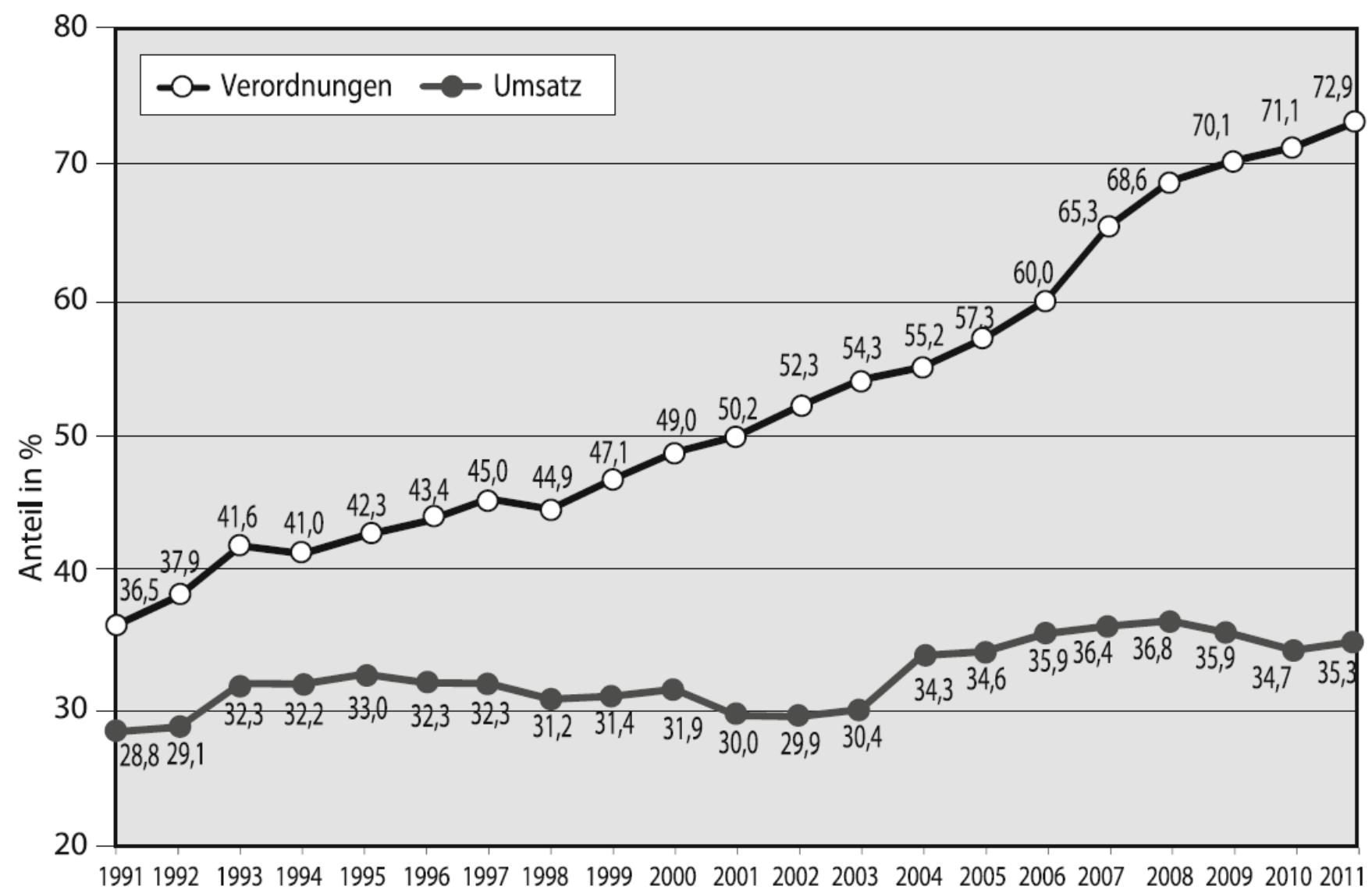


Abbildung 1.5: Anteil der Zweitanmelder am Gesamtmarkt 1991 bis 2011

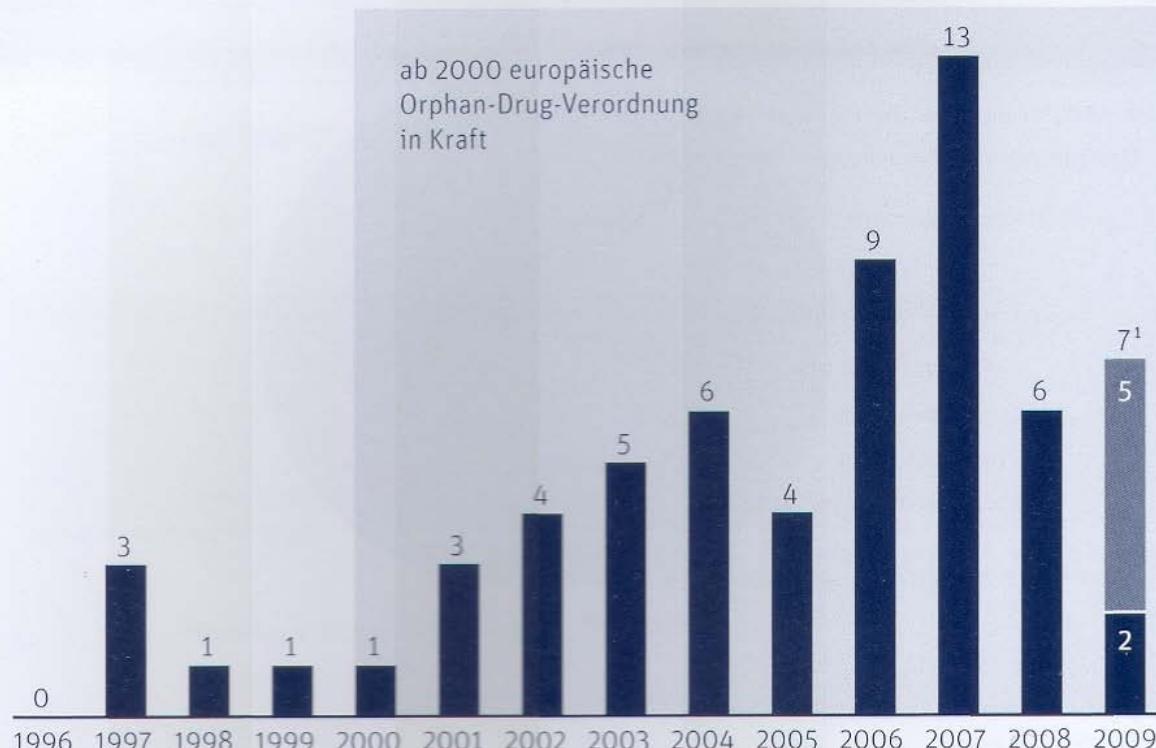
# Neue Entwicklungen

---

- Problem „seltene Erkrankungen“  
Orphan-Drugs-Regelungen:  
Erleichterung der Entwicklung von Arzneimitteln  
gegen seltene Erkrankungen (< 5 / 10000  
Einwohner)

# Orphan-Drugs-Regelungen

Zulassungen für Medikamente gegen seltene Krankheiten in der Europäischen Union  
Anzahl



<sup>1</sup> erwartete Zulassungen (Stand: Juni 2009)

Quelle: vfa

Quelle: Die Arzneimittelindustrie  
in Deutschland 2009, VFA

# Orphan-Drugs-Regelungen - EU

ab 2000 Orphan-Drugs-Regelungen für seltene Krankheiten (5 Patienten auf 10.000 EU-Bewohner)

## Bonus und

Anreize: exklusive Vermarktungsrechte bis zu 10 Jahre  
geringere Gebühren bei der EMA:

- (100% Erlass auf Beihilfe bei der Protokollerstellung)
  - (100% Erlass bei Prüfung auf vorzeitige Zulassung)
  - (50% Erlass beim Antrag auf Marktzulassung)
  - (50% Erlass bei Nachzulassungsvorgängen)

# Orphan-Drugs-Regelungen - EU

---

<b>Celecoxib</b>	Treatment of Familial Adenomatous Polyposis	Pharmacia-Pfizer EEIG	20.11.2001	<b>Onsenal</b>	17.10.2003
Porfimer sodium (for use with photodynamic therapy)	Treatment of high-grade dysplasia in Barrett's Esophagus	Axcan Pharma International BV	06.03.2002	PhotoBarr	25.03.2004
Cladribine (subcutaneous use)	Treatment of indolent non-Hodgkin's lymphoma	Lipomed GmbH	18.09.2001	Litak	14.04.2004
Mitotane	Treatment of adrenal carcinoma	Laboratoire HRA Pharma	12.06.2002	Lysodren	28.04.2004
<b>Ibuprofen</b>	Treatment of patent ductus arteriosus	Orphan Europe	14.02.2001	<b>Pedea</b>	29.07.2004
Zinc acetate dihydrate	Treatment of Wilson's disease	Orphan Europe S.a.r.l.	31.07.2001	Wilzin	13.10.2004
Anagrelide Hydrochloride	Treatment of essential thrombocythaemia	Shire Pharmaceutical Development Ltd	29.12.2000	Xagrid	16.11.2004
Nitisinone	Treatment of tyrosinaemia type I	Swedish Orphan International AB	29.12.2000	Orfadin	21.02.2005
Ziconotide (intraspinal use)	Treatment of chronic pain requiring intraspinal analgesia	Eisai Limited	09.07.2001	Prialt	21.02.2005
Sodium oxybate	Treatment of narcolepsy	UCB Pharma Ltd.	03.02.2003	Xyrem	13.10.2005
<b>Sildenafil citrate</b>	Treatment of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Pfizer Limited	12.12.2003	<b>Revatio</b>	28.10.2005
N-acetylgalactosamine-4-sulfatase	Treatment of Mucopolysaccharidosis, type VI (Maroteaux-Lamy Syndrome)	BioMarin Europe Ltd	14.02.2001	Naglazyme	24.01.2006
Recombinant human acid alpha-glucosidase	Treatment of Glycogen Storage Disease type II (Pompe's disease)	Genzyme Europe B.V.	14.02.2001	Myozyme	29.03.2006
2-chloro-9-[2-deoxy-2-fluoro- $\beta$ -D-arabinofuranosyl]adenine	Treatment of acute lymphoblastic leukaemia	Bioenvision Limited	05.02.2002	Evoltra	29.05.2006
Sorafenib tosylate	Treatment of renal cell carcinoma	Bayer HealthCare AG	29.07.2004	Nexavar	19.07.2006
Dexrazoxane	Treatment of anthracycline extravasations	TopoTarget A/S	19.09.2001	Savene	28.07.2006
Dasatinib	Treatment of chronic myeloid leukaemia	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	23.12.2005	Sprycel	20.11.2006

# Verordnung (EG) Nr. 190/2006

## vom 20. Dezember 2006

---

bei Erstellung von pädriatrischen Prüfkonzzepten und Entwicklung von Arzneimitteln für die Behandlung von Kindern (bis 18 Jahre) wird den Herstellern ein **6 Monate** längerer Patentschutz gewährt.

bei Orphan-Drugs für Kinder zusätzliche **2 Jahre** Patentschutz

# Arzneimitteltherapie

# Evidenz-basierte Medizin

---

## Evidenz-basierte Medizin

= ein medizinisches Vorgehen, bei dem diagnostische und/oder therapeutische Entscheidungen auf der Basis **systematisch zusammengetragener und bewerteter wissenschaftlicher Erkenntnisse** getroffen werden

Entwicklung von Therapieleitlinien (z.B. Hypertonie, Herzinsuffizienz, Asthma bronchiale)

# Ein Beispiel

---

- nach aktuellen Leitlinien ist Dabigatran der oralen Antikoagulation mit Vit K-Antagonisten (Marcumar) zur Schlaganfall-prävention bei paroxysmalem oder permanentem VHF gleichwertig
- Vorteil von Dabigatran: keine Gerinnungsüberwachung während der Therapie erforderlich

Kosten für Pradaxa® (Dabigatran)  $\approx$  Tagestherapiekosten von 4,37 €

Kosten für Marcumar® (Phenprocoumon)  $\approx$  Tagestherapiekosten von 22 Cent  
(Quelle: Arzneimittelbrief, Stand 1. Oktober 2011)

Problem für die Ärzte:

Zwischen leitlinienbasierter Therapie sowie Therapieerleichterung und dem Druck der Krankenkassen, die AM-Ausgaben niedrig zu halten

PD Dr. Hartmut Gläser / Dr. Fabian Müller  
Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie  
Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und  
Toxikologie, Fahrstr. 17,  
Universität Erlangen-Nürnberg

## Kostenaspekte bei Arzneimittelentwicklung und Arzneimitteltherapie

Die effizienteste Massnahme zur Reduktion der Arzneimittelausgaben sind effektive **Präventionsmassnahmen**

Ein Arzneimittel, von dem behauptet wird, dass es **keine Nebenwirkungen** habe, steht im dringenden Verdacht, auch **keine Hauptwirkung** zu besitzen  
(Prof. G. Kuschinsky)