

# Sonderweg für Antibiotika im AMNOG-Verfahren?

ANNETTE ZENTNER,  
ANJA TEBINKA-OLBRICH,  
ANTJE HAAS

Dr. Annette Zentner, MPH  
ist Fachreferentin im Referat  
„AMNOG“ in der Abteilung  
Arznei- und Heilmittel beim  
GKV-Spitzenverband in Berlin

Dr. Anja Tebinka-Olbrich ist  
Referatsleiterin „AMNOG“  
in der Abteilung Arznei-  
und Heilmittel beim GKV-  
Spitzenverband in Berlin

Dr. Antje Haas ist Leiterin  
der Abteilung Arznei-  
und Heilmittel beim GKV-  
Spitzenverband in Berlin

**Die Entwicklung von Strategien zur Begrenzung von Antibiotikaresistenzen ist eine der zentralen globalen Herausforderungen. Trotz zunehmender Raten von multiresistenten Bakterien kamen in den vergangenen Jahren nur wenige neue Antibiotika auf den Markt. In diesem Kontext vertreten die Verbände der pharmazeutischen Industrie die Auffassung, dass das AMNOG-Verfahren der Förderung von Antibiotikaforschung entgegenstehe. Dieser Beitrag beleuchtet, dass weder die rechtlich-strukturellen Rahmenbedingungen noch die praktische Umsetzung des AMNOG gesonderte Regelungen für Antibiotika erfordern. Das AMNOG-Verfahren ist ein wichtiger Bestandteil eines multifaktoriellen Ansatzes zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen.**

## Die Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen hat gesundheitspolitische Priorität

Die Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen rangiert derzeit hoch auf der gesundheitspolitischen Agenda in Deutschland und international. So formuliert der aktuelle Koalitionsvertrag der 18. Legislaturperiode im Abschnitt „Bildung & Forschung“: „Wir werden die Wirkstoffforschung stärken, um beispielsweise im Bereich der Antibiotika zur Bekämpfung von Multiresistenz und Sepsis die Entwicklung neuer Medikamente zu fördern“<sup>1</sup>. Bereits 2008 erarbeitete das Bundesministerium für Gesundheit gemeinsam mit dem Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung sowie zahlreichen Verbänden und Organisationen die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (DART), die sowohl der Antibiotika-Resistenzbekämpfung bei Menschen als auch bei Tieren Rechnung trägt<sup>2</sup>. Im Juni 2015 wird Deutschland als Gastgeber

des G7-Gipfels das Thema Antibiotikaresistenz aufgreifen<sup>3</sup>. Parallel dazu wird die Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Mai 2015 ihren globalen Aktionsplan zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen vorstellen, nachdem sie im letzten Jahr erstmals einen Bericht zur globalen Situation von Antibiotikaresistenzen vorgelegt hat<sup>4</sup>.

- 1 Die Bundesregierung. Deutschlands Zukunft gestalten. Koalitionsvertrag zwischen CDU, CSU und SPD. 18. Legislaturperiode. [http://www.bundesregierung.de/Content/DE/\\_Anlagen/2013/2013-12-17-koalitionsvertrag.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](http://www.bundesregierung.de/Content/DE/_Anlagen/2013/2013-12-17-koalitionsvertrag.pdf?__blob=publicationFile&v=2). Letzter Zugriff 15.03.2015
- 2 Bundesministerium für Gesundheit. Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (DART). <http://www.bmg.bund.de/themen/praevention/krankenhausinfektionen/antibiotika-resistenzstrategie.html>. Letzter Zugriff 15.03.2015
- 3 Die Bundesregierung. Deutsche G7-Präsidenschaft. <http://www.bundesregierung.de/Content/DE/StatischeSeiten/Breg/G8G20/deutsche-g7-praesidentschaft.html>. Letzter Zugriff 15.03.2015
- 4 World Health Organization (2014). Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/>. Letzter Zugriff 15.03.2015

**Tabelle 1: Seit 01.01.2011 zugelassene und in Deutschland in Verkehr gebrachte Antibiotika**

Wirkstoff; Art der Anwendung	Zulassungsinhaber	Zulassungsdatum	Art; Besonderheiten der Zulassung	in D in Verkehr seit	Anwendungsgebiete	Substanzklasse
Ceftarolin; i.v.	AstraZeneca	23.08.2012	zentral	01.10.2012	komplizierte Haut- und Weichgewebsinfektionen (einschl. MRSA) bei Erwachsenen; ambulant erworbene Pneumonie (nur methicillinempfindliche Stämme von <i>Staphylococcus aureus</i> ) bei Erwachsenen	Cephalosporin
Fidaxomicin; oral	Astellas Pharma Europe	05.12.2011	zentral	15.01.2013	<i>Clostridium difficile</i> -Infektion	Makrolid/ Makrozyklin
Bedaquilin; oral	Janssen-Cilag International	05.03.2014	zentral; orphan designation; bedingte Zulassung	15.05.2014	multiresistente Lungentuberkulose bei Erwachsenen als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann	Tuberkulosemittel
Delamanid; oral	Otsuka Novel Products	28.04.2014	zentral; orphan designation; bedingte Zulassung	01.06.2014	multiresistente Lungentuberkulose bei Erwachsenen im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann	Tuberkulosemittel
para-Aminosalicylsäure (Granulat); oral	Lucane Pharma	07.04.2014	zentral; orphan designation	15.06.2014	multiresistente Tuberkulose bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 28 Tagen als Teil eines angemessenen Kombinationsregimes, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Verträglichkeit nicht anders zusammengesetzt sein kann	Tuberkulosemittel
Telavancin; i.v.	Clinigen Healthcare	02.09.2011	zentral	01.09.2014	nosokomiale Pneumonie einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie bei Erwachsenen, die bekanntlich oder vermutlich durch MRSA verursacht wird, wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass andere Alternativen nicht angemessen sind	Glykopeptid
Ceftobiprol; i.v.	Basilea Medical	13.02.2014	national	01.10.2014	nosokomiale Pneumonie außer beatmungsassoziierter Pneumonie (einschl. MRSA und MDRSP) bei Erwachsenen; ambulant erworbene Pneumonie bei Erwachsenen	Cephalosporin

Stand 15.03.2015; Quellen für Zusammenstellung:

European Medicines Agency, Arzneimittelinformationssystem AMIS, Große Deutsche Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe), vfa 2015<sup>8</sup>

MDRSP = Multiresistenter *Streptococcus pneumoniae*; MRSA = Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*

Nach den Daten der WHO sind Infektionskrankheiten trotz großer Erfolge weltweit immer noch eine der häufigsten Todesursachen. Vor allem in der weltweiten Zunahme und raschen Verbreitung multiresistenter Keime sieht die WHO eine wachsende Bedrohung für Patientinnen und Patienten und die Gesundheitssysteme insgesamt. Dies trifft sowohl für grampositive als auch für gramnegative Pathogene zu. Hohe Risiken bestehen dabei vorrangig für Patientinnen und Patienten im stationären Bereich<sup>5,6</sup>. Während Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern (v.a. Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter* spp.) weltweit ansteigen, geht die Verbreitung des grampositiven Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) zumindest in vielen Ländern Europas einschließlich Deutschland wieder leicht zurück. Der Anteil der Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) an allen grampositiven *E. faecium* ist in der EU recht stabil, in Deutschland stieg er jedoch signifikant an und lag 2012 bei 16% und damit im europäischen Vergleich an vierter Stelle<sup>7</sup>.

## Zunächst Stagnation bei der Neuzulassung von Antibiotika

Trotz der zunehmenden Raten von Bakterien mit Multiresistenz sind seit 2011

nur wenige neue Antibiotika zugelassen worden (siehe Tabelle 1 und 2). Zwar hat die pharmazeutische Industrie ihre Antibiotikaforschung zuletzt wieder verstärkt. Jedoch sind die neu zugelassenen Antibiotika bis auf wenige Ausnahmen Derivate bereits bekannter Substanzklassen. Die meisten neuen Wirkstoffklassen wurden bereits in den 1950er und 1960er Jahren sowie in den frühen 2000er Jahren eingeführt<sup>8</sup>. Insbesondere große Arzneimittelhersteller hatten sich vorübergehend aus der Antibiotikaforschung und -entwicklung zurückgezogen.

Die Gründe für eine Stagnation im Bereich der Antibiotikaneuzulassungen sind vielfältig<sup>9</sup>: Zwischen den 1960er Jahren und der Jahrtausendwende dominierte die Fehleinschätzung, dass aufgrund des Siegeszugs der zwischen den 1930er und 1960er Jahren entdeckten neuen Medikamentenklasse der Kampf gegen Infektionskrankheiten gewonnen sei. Zum zweiten sind alle derzeit verwendeten Antibiotika bis auf wenige Ausnahmen Substanzen, die entweder direkt natürliche Stoffwechselprodukte von Bakterien und Pilzen darstellen oder von diesen Naturstoffen abgeleitet sind. Trotz des enormen Potenzials wurde die Naturstoffforschung aus Sicht der Industrie als zu langwierig und teuer bewertet und nach und nach von allen pharmazeutischen Großunter-

nehmen stark eingeschränkt oder aufgegeben. Stattdessen wurden nur Derivate von bekannten Strukturklassen entwickelt oder eine Target-basierte Suchstrategie verfolgt, die bisher jedoch zu keinem neuen marktreifen Antibiotikum führte. Antibiotika werden als kurative Arzneimittel im Gegensatz zu Arzneimitteln für chronische Erkrankungen in der Regel nur einmalig und kurzzeitig angewendet.

- 5 Deutscher Bundestag (2014). Bericht der Bundesregierung über nosokomiale Infektionen und Erreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen vom 18.12.2014. BT-Drucksache 18/3600 <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/18/036/1803600.pdf>. Letzter Zugriff 15.03.2015
- 6 Robert-Koch-Institut (2014). Positionspapier der Kommission Antinfektiva, Resistenz und Therapie (Kommission ART) beim Robert-Koch-Institut. Stand 07.05.2014. [http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/Positionspapier/Positionspapier\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/Positionspapier/Positionspapier_node.html). Letzter Zugriff 15.03.2015
- 7 Eckmanns T, Noll I. (2014). Resistenzsituation in Europa und Deutschland – Wie groß sind die Probleme? Symposium der Paul-Martini-Stiftung. Drug Res (Stuttg) 2014; 64(S 01): S3-S4. DOI: 10.1055/s-0033-1358026
- 8 vfa (2015). Neue Antibiotika: Den Vorsprung gegenüber resistenten Bakterien wahren. <http://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/neue-antibiotika-den-vorsprung-wahren.html>. Letzter Zugriff 15.03.2015
- 9 Kirchner N et al. (2014). Mangelware Antibiotika. Deutsche Apotheker Zeitung (DAZ), Ausgabe 5 vom 30.01.2014

**Tabelle 2: Zugelassene und in Deutschland (noch) nicht in Verkehr gebrachte Antibiotika sowie im Zulassungsverfahren befindliche Antibiotika**

Wirkstoff; Art der Anwendung	Zulassungsinhaber/ Unternehmen	Zulassungsdatum	Art der Zulassung	in D in Verkehr seit	Anwendungsgebiete	Klasse
Pivmecillinam; oral	Leo Pharma	19.02.2015	national	nicht in Verkehr	akute unkomplizierte Zystitis durch Mecillinam-empfindliche Bakterien bei Erwachsenen	Penicillin
Dalbavancin; i.v.	Durata Therapeutics International	19.02.2015	zentral	nicht in Verkehr	akute bakterielle Haut- und Weichteilinfektionen (einschl. MRSA) bei Erwachsenen	Glykopeptid
Oritavancin; i.v.	The Medicines Company	Zulassung beantr.; positive opinion der CHMP vom 22.01.2015	zentral	-	akute bakterielle Haut- und Weichteilinfektionen bei Erwachsenen	Glykopeptid
Tedizolid; i.v./oral	Cubist	Zulassung beantr.; positive opinion der CHMP vom 22.01.2015	zentral	-	akute bakterielle Haut- und Weichteilinfektionen bei Erwachsenen	Oxazolidinon
Ceftolozan + Tazobactam; i.v.	Cubist	Zulassung beantr.	zentral	-	abdominelle und gastrointestinale Infektionen; Harnwegsinfektionen	Cephalosporin + Betalactamase-Inhibitor

Stand 15.03.2015; Quellen für Zusammenstellung:

European Medicines Agency, Arzneimittelinformationssystem AMIS, Große Deutsche Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe), vfa 2015<sup>8</sup>

CHMP = Committee for Medicinal Products for Human Use der European Medicines Agency; MRSA = Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus

Strukturell neue Antibiotika erfahren oftmals keine breite Anwendung, da sie als Reserveantibiotika eingesetzt werden. Außerdem decken generische Produkte den größten Teil der Antibiotikaverordnungen ab. Aus Sicht der Pharmaindustrie sei die Neuentwicklung von Antibiotika damit insgesamt wirtschaftlich nicht attraktiv, da die Kosten für Forschung und Entwicklung in der Patentlaufzeit nicht wieder eingespielt und nur relativ kleine Gewinnmargen erzielt werden könnten.

Die Verbände der pharmazeutischen Industrie machen insbesondere die wirtschaftlichen und rechtlichen Rahmenbedingungen für den derzeitigen Mangel an neuen Antibiotika verantwortlich und vertreten die Auffassung, dass das Verfahren des Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetzes (AMNOG) die Vorteile von neuen Antibiotika nicht ausreichend würdige und somit einer Innovationsförderung in der Antibiotikaforschung entgegenstünde. Insbesondere für Antibiotika, die bei Resistenz eingesetzt werden können, wird eine Sonderstellung bei der Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und ein preislicher Zuschlag, ein sogenannter „Resistenzbrecherzuschlag“ gefordert<sup>10, 11, 12</sup>.

### Zusatznutzenbewertung neuer Antibiotika durch den Gemeinsamen Bundesausschuss

In praxi lässt sich ein Hemmnis in der Entwicklung neuer Antibiotika durch das AMNOG-Verfahren jedoch nicht ableiten.

Bis auf den einen Fall des Makrozyklins Fidaxomicin zur Behandlung von

Clostridium-difficile-Infektionen wurde bisher kein einziges seit 2011 zugelassenes Antibiotikum der Nutzenbewertung durch den G-BA unterzogen. Zum einen hat der G-BA bei allen Antibiotika, bei denen pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Freistellung von der Nutzenbewertung nach §35a SGB V gestellt haben (z.B. Ceftarolin, Delamanid, Telavancin, Ceftobiprol), diesen positiv beschieden, da zu erwarten war, dass den gesetzlichen Krankenkassen nur geringfügige Ausgaben für das Arzneimittel entstehen werden, insbesondere da

### Neue Antibiotika werden derzeit nur im Ausnahmefall einer Zusatznutzenbewertung durch den G-BA unterzogen.

sie ausschließlich oder vorrangig stationär zur Anwendung kommen und somit keine oder nur geringfügige Ausgaben im ambulanten Bereich entstehen.

Zum anderen bestand bei etlichen neu zugelassenen Antibiotika gar keine Voraussetzung zur Nutzenbewertung durch den G-BA und damit keine Pflicht des pharmazeutischen Unternehmers zur Vorlage eines Dossiers, da ihre Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen bereits vor dem 01.01.2011, dem Gültigkeitsstichtag des AMNOG, in Verkehr waren. Bei einem Wirkstoff wurde das Verfahren zur Nutzenbewertung eingestellt, da das Arzneimittel nur mit einer nicht erstattungsfähigen Packungsgröße in Verkehr gebracht wurde (Bedaquilin).

Damit wurden Antibiotika bisher nur in einem Ausnahmefall einer Nutzenbe-

wertung nach §35a SGB V und damit Erstattungsbetragsverhandlung nach §130b SGB V unterzogen. Im Umkehrschluss erfolgte für nahezu alle seit 2011 zugelassenen und in Deutschland in Verkehr gebrachten Antibiotika keinerlei Preismodifikation durch das AMNOG-Verfahren.

### G-BA trägt externer Expertise bei der Bewertung von Antibiotika Rechnung

Bei Fidaxomicin bewertete das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) den Zusatznutzen auf Basis der Daten des vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Dossiers als nicht belegt. Der G-BA sah auf Basis von Nachauswertungen von nachgereichten Daten und unter Berücksichtigung von Einwänden der Stellungnehmer für die Patientengruppe mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten-Diarrhöen einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vancomycin. Für die Patienten-

10 vfa (2014). Resistenzbrecherzuschlag? Der vfa gibt Auskunft über die Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen. Gesundheitspolitischer Informationsdienst vom 11. November 2014. 19. Jahrgang, Nr. 31 / Nr. 32, S. 23-25

11 vfa (2014). vfa-Positionspapier „Antibiotika und Resistenzen“ 09/2014 [http://www.vfa.de/de/download-manager/\\_pos-antibiotika-und-resistenzen.pdf](http://www.vfa.de/de/download-manager/_pos-antibiotika-und-resistenzen.pdf). Letzter Zugriff 15.03.2015

12 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (2014). Pressemitteilung 13.11.2014. Infektionsschutz muss Gesundheitsziel werden-Forderungen an ein Präventionsgesetz [http://www.bpi.de/fileadmin/media/bpi/Downloads/Internet/Presse/Pressemitteilungen/2014-11-13\\_BPI\\_PM\\_Infektionsschutz\\_muss\\_Gesundheitsziel\\_werden.pdf](http://www.bpi.de/fileadmin/media/bpi/Downloads/Internet/Presse/Pressemitteilungen/2014-11-13_BPI_PM_Infektionsschutz_muss_Gesundheitsziel_werden.pdf). Letzter Zugriff 15.03.2015



gruppe mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten-Diarrhöen beanspruchte der pharmazeutische Unternehmer keinen Zusatznutzen und legte keine Daten von Fidaxomicin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metronidazol vor. Folglich lag für die Gruppe kein Beleg für einen Zusatznutzen vor<sup>13</sup>.

### Die Verfügbarkeit von Behandlungsalternativen wird durch das AMNOG nicht beschränkt

Von Seiten der Industrie und einigen Fachverbänden wird kritisiert, dass die Bewertungskriterien der AMNOG-Nutzenbewertung der Bedeutung von neuen Antibiotika nicht ausreichend gerecht würden. Die Kritik bezieht sich auf mehrere Punkte, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

Zum einen wird darauf verwiesen, dass die Verfügbarkeit eines neuen Antibiotikums in einer Situation, in der bereits zugelassene Antibiotika aufgrund von Resistenzen nur unzureichend wirksam sind oder versagt haben, allein aufgrund der Erweiterung des therapeutischen Spektrums einen inhärenten Zusatznutzen darstelle.

Dem ist zunächst allgemein zu entgegnen, dass die Verfügbarkeit und Erstattungsfähigkeit eines neuen Antibiotikums in Deutschland im Unterschied zu anderen europäischen Ländern durch die Marktzulassung und das Inverkehrbringen des Arzneimittels in vollem Umfang für die von der Zulassung umfasste Population gewährleistet ist. Das sozialrechtlich verankerte AMNOG beantwortet in Abgrenzung zur arzneimittelrechtlich geregelten Zulassung die Frage, inwieweit ein neuer Wirkstoff eine Überlegenheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachweisen und deshalb einen höheren Erstattungsbetrag beanspruchen kann. Da das AMNOG an die Nutzenbewertung durch den G-BA keine Entscheidung zur Erstattungsfähigkeit knüpft, bleibt der Umfang des therapeutischen Spektrums in der Versorgung durch die Nutzenbeschlüsse des G-BA unberührt.

### Ein Einsatz als Reserveantibiotikum bei Resistenz spiegelt sich nicht immer im zugelassenen Anwendungsgebiet

Hinzu kommt, dass oftmals die Anwendungsgebiete neu zugelassener Antibiotika

breit formuliert und nicht auf das Vorliegen von Resistenzen gegen andere Antibiotika eingegrenzt werden. Beispielsweise ist die Anwendung beim oben genannten Beispiel Fidaxomicin nicht auf vancomycinresistente Fälle beschränkt. Dies legt nahe, dass in manchen Fällen ein Widerspruch zwischen dem vom Hersteller postulierten ausschließlichen Einsatz als Reservemedikament bzw. dem daraus beanspruchten Vorteil in der Nutzenbewertung auf der einen und der Verordnungsmöglichkeit in der Breite auf der anderen Seite besteht.

### Antibiotika gegen multiresistente Keime sind bereits durch einen erleichterten Marktzugang privilegiert

Schließlich erfahren Antibiotika gegen multiresistente Keime in der EU bereits bei der Zulassung die Privilegierung eines erleichterten Marktzugangs. Trotz limitierter Datenlage kann eine bedingte Zulassung („conditional approval“) erfolgen, sofern der Wirkstoff eine medizinische Versorgungslücke schließt und es daher als wichtig angesehen wird, dass Patientinnen und Patienten frühzeitig Zugang zum entsprechenden Arzneimittel erhalten. Im Falle von Antibiotika ist dies ein Einsatz bei Infektionen mit multiresistenten Keimen, die ungewöhnlich oder selten sind und gegen die es nur noch wenige Behandlungsoptionen gibt<sup>14</sup>. Für den pharmazeutischen Unternehmer ist das Marktpotential bei einer bedingten Zulassung früher ökonomisch nutzbar. Eine weitere Privilegierung im Rahmen der Zusatznutzenbewertung des G-BA scheint unangemessen. Beispielsweise erfolgte die EU-Zulassung von Bedaquilin lediglich auf Grundlage von unkontrollierten Phase II-Studien und damit beschleunigt mit der Begründung, dass neben dem positiv bewerteten Nutzen-Risiko-Verhältnis Wirkstoffe gegen multiresistente Tuberkulose dringend benötigt werden und bei Bedaquilin ein neues Wirkprinzip vorliegt, bei dem bisher keine Kreuzresistenzen mit anderen Wirkstoffen aufgetreten sind<sup>15</sup>.

Aus Sicht der pharmazeutischen Industrie ergeben sich bei Antibiotika im Vergleich zu anderen Arzneimitteln im AMNOG-Verfahren außerdem dadurch Nachteile, dass sie aufgrund der Spezifität der Indikation und des restriktiven Einsatzes nur einen eingeschränkten und perspektivisch nicht erweiterbaren Patientenkreis adressieren. Insbesondere bei

Reserveantibiotika wirke sich dies – vergleichbar der Situation von Arzneimitteln für seltene Leiden (orphan drugs) – negativ auf Entwicklungsanreize und Vermarktungspotential aus.

Die Begrenzung des Anwendungsgebiets ist jedoch kein Alleinstellungsmerkmal für Antibiotika. Für jedes Arzneimittel beschreibt die Marktzulassung die Grenzen seiner Anwendung und definiert somit die zugelassene Patientenpopulation. Zudem können Antibiotika wie alle Arzneimittel unter Erfüllung der entsprechenden Kriterien als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen werden. Dies trifft beispielsweise auf die seit 2011 zugelassenen Tuberkulosemittel Bedaquilin, Delamanid und para-Aminosalicylsäure zu. Orphan drugs genießen nicht nur eine Sonderstellung bei der Marktzulassung sondern auch im AMNOG-Verfahren, welches gesetzlich einen Zusatznutzen fingiert. Denn dieser gilt für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bis zu einem Umsatz von 50 Millionen Euro pro Jahr als belegt<sup>16</sup>.

### Das AMNOG bewertet den patientenrelevanten Zusatznutzen für von einer Infektion Betroffene

Eine weitere Argumentation der Industrie und einiger Fachverbände ist, dass die Eröffnung einer Behandlungsalternative auch unter patientenübergreifenden, infektionspräventiven Aspekten per

13 Gemeinsamer Bundesausschuss (2013). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses und Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V–Fidaxomicin vom 4. Juli 2013 <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/59/#tab/beschlusse>. Letzter Zugriff 15.03.2015

14 European Medicines Agency (2013). Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. 24. Oktober 2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/11/WC500153953.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500153953.pdf). Letzter Zugriff 15.03.2015

15 European Medicines Agency (2013). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) Situro. 19. Dezember 2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002614/WC500163215.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002614/WC500163215.pdf). Letzter Zugriff 15.03.2015

16 Siehe § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V

se einen Zusatznutzen begründe. Die AMNOG-Bewertungskriterien seien nicht geeignet, diese versorgungsrelevanten, bevölkerungsbezogenen Aspekte zu berücksichtigen.

Mehr als bei anderen medikamentösen Therapien spielt bei Antiinfektiva die wechselseitige Beeinflussung von Wirkung auf der individuellen und bevölkerungsbezogenen Ebene eine Rolle, die naturgemäß in einem Spannungsfeld stehen: patientenindividueller therapeutischer Nutzen einer antibiotischen Therapie gegenüber einem möglichen Schaden der Bevölkerung durch Erhöhung des Resistenzpotenzials. Dies kann das AMNOG-Verfahren nicht lösen, das sozialrechtlich verankert in seiner Ausrichtung die Nutzenbewertung für jene

daher die Frage, welche Endpunkte in der Bewertung des Zusatznutzens von Antibiotika patientenrelevant sind. Unbestritten patientenrelevant sind beispielsweise Endpunkte wie Gesamtmortalität, Heilung der Infektion, Linderung oder Verschwinden von Krankheitssymptomen, Verbesserung der Lebensqualität und Nebenwirkungen.

### **Kolonisation und Eradikation sind keine unmittelbar patientenrelevanten Endpunkte**

Dagegen erfüllt beispielsweise das alleinige Messen der Besiedlung mit einem resistenten Keim nicht die Kriterien für einen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, sondern stellt einen populationsbezogenen und nicht das individuelle Risiko beleuchtenden Surrogatparameter dar. Denn die Besiedlung mit einem resistenten Keim allein lässt noch keine Aussage darüber zu, welche Konsequenzen dies für betroffene Patientinnen

und Patienten hat. Bei kaum einer bakteriellen Keimbefestigung kommt es in allen Fällen zu einer manifesten Infektion. Das Erkrankungsrisiko zu beziffern und mit Daten zu untermauern ist Aufgabe der pharmazeutischen Hersteller. Valide Studiendaten, die das Risiko für erhöhte Morbidität (z.B. im Sinne des Auftretens einer Infektion einschließlich Sepsis) oder Mortalität durch die Besiedlung mit resistenten Keimen belegen, sollte im Dossier dargestellt werden und kann so beim G-BA Eingang in die Erwägungen zur Nutzenbewertung finden.

Auch die EMA vertritt die Auffassung, dass die Reduktion oder Eradikation eines pathogenen Bakteriums an einer bestimmten Körperregion kein akzeptabler Endpunkt ist, es sei denn, es konnte gezeigt werden, dass der Effekt der aktiven Behandlung in einem messbaren klinischen Nutzen resultiert<sup>18</sup>.

### **Die Nachhaltigkeit einer „Resistenzüberwindung“ ist zum Bewertungszeitpunkt aufgrund der Dynamik der Resistenzlage kaum beurteilbar**

Hinzu kommt, dass über die zukünftige Resistenzentwicklung des bisherigen Standards und des neuen Antibiotikums

keine Daten vorliegen. So ist unklar, wie sich der ggf. verstärkte Einsatz eines Antibiotikums auf die Resistenzsituation eines anderen auswirken wird. Das macht es zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung als Momentaufnahme nahezu unmöglich, das Kriterium „Resistenzüberwindung“ datenbasiert als nachhaltiges Zusatznutzenkriterium anzuwenden.

### **Die Bewertung des Zusatznutzens entspricht einer Abwägung von patientenrelevantem Nutzen und Schaden**

Schließlich ist das Überwinden von Antibiotikaresistenzen nicht isoliert zu betrachten, sondern der Wirkstoff muss in Abwägung von patientenrelevantem Nutzen und Schaden in seiner Gesamtschau beurteilt werden. Auch bei neu zugelassenen Antibiotika ist das mögliche Schadenspotenzial Thema. Beispielsweise blieb in den Zulassungsstudien von Bedaquilin zur Behandlung multiresistenter Tuberkulose unklar, ob das Auftreten vermehrter Todesfälle in einer Phase IIb-Studie im Vergleich zu Placebo auf die Einnahme von Bedaquilin zurückzuführen war<sup>15</sup>. Zudem waren erhöhte Leberwerte und QT-Strecken-Verlängerungen aufgetreten. Die EMA stellte einen „Risk Management Plan“ auf und verpflichtete den pharmazeutischen Unternehmer, weitere Daten einschließlich Phase III-Studien zu Nutzen und Risiko zu generieren. Das Schadenspotenzial eines Antibiotikums ist bei der Beurteilung seines etwaigen Zusatznutzens von relevanter Bedeutung. In der Gesamtbetrachtung müssen die positiven Nutzeneffekte die negativen Schadenseffekte überwiegen.

### **Erstattungsbetragsverhandlungen von Antibiotika**

An die Beschlüsse des G-BA schließen sich Erstattungsbetragsverhandlungen des GKV-Spitzenverbands mit dem pharmazeutischen Unternehmer nach §130b

## **Die Bewertung des Zusatznutzens von Antibiotika durch den G-BA erfolgt nach geeigneten Kriterien.**

Patientinnen und Patienten beurteilt, die an einer Infektion erkrankt sind. In logischer Konsequenz bewertet der G-BA den Nutzen neuer antibiotischer Wirkstoffe aus patientenbezogener Perspektive. Aus bevölkerungsbezogener Perspektive sind hingegen Strategien zur Reduzierung und Vermeidung von Antibiotikaresistenzen zu beurteilen. Mit ihrem Einfluss auf das Resistenzpotenzial bestimmen sie letztlich den Wert von Behandlungsoptionen.

### **„Resistenzüberwindung“ ist isoliert betrachtet kein geeignetes Kriterium zur Ableitung eines patientenrelevanten Zusatznutzens**

Zudem wird von Industrieseite kritisiert, dass das Merkmal „Resistenzüberwindung“ bzw. „Resistenzbrechung“ neuer Antibiotika und insbesondere jener, die bei Multiresistenz eingesetzt werden können, nicht per se als ein den Zusatznutzen begründender Vorteil bei der Nutzenbewertung durch den G-BA Berücksichtigung findet.

Ein etwaiger therapeutischer Vorteil durch „Resistenzbrechung“ kann in der Nutzenbewertung nach §35a SGB V durch den pharmazeutischen Unternehmer in Form eines patientenrelevanten Zusatznutzens belegt werden<sup>17</sup>. Bedeutsam ist

17 siehe § 2 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V

18 European Medicines Agency (2011). Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. 15. Dezember 2011. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003417.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003417.pdf). Letzter Zugriff 15.03.2015

SGB V an. Dort findet ein etwaig belegter patientenrelevanter Zusatznutzen als Zuschlag auf die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend Niederschlag. Die Forderung nach einer zusätzlichen Privilegierung von sogenannten resistenzbrechenden Antibiotika in Form eines weiteren finanziellen Zuschlags ist aus verschiedenen Gründen kritisch zu sehen.

### Auch gegen neue Antibiotika entwickeln sich Resistenzen

Zum einen ist nicht zu erwarten, dass der Vorsprung neuer Antibiotika in der Wirksamkeit bei resistenten Keimen von Dauer ist. Als einen natürlichen Prozess entwickeln Bakterien im Laufe der Zeit gegen jedes Antibiotikum Resistenzen. Die Frage ist also nicht ob, sondern wie schnell auch gegen neue Antibiotika Resistenzen entstehen, die die Wirksamkeit des Arzneimittels einschränken oder aufheben. Um das Risiko von Resistenzen zu reduzieren, müssen neue antibiotische Wirkstoffe möglichst neue Zielstrukturen adressieren und einer neuen Strukturklasse angehören. Jedoch wurden seit den späten 1960er Jahren nur wenige neue Strukturklassen zugelassen<sup>9</sup>. Insofern ist die grundsätzliche Forderung der Industrieverbände nach einer „fairen Chance auf Refinanzierung der hohen Investitionskosten“ resistenzbrechender Antibiotika wenig haltbar.

### Die zukünftige Resistenzlage ist kaum im vereinbarten Erstattungsbetrag abzubilden

Zum anderen würde ein etwaig vereinbarter finanzieller „Resistenzbrecherzuschlag“ das Erfordernis mit sich bringen, die aktuelle Resistenzlage kontinuierlich zu verfolgen, um zu beurteilen, ob die Voraussetzung für die Gewährung des Zuschlags dauerhaft gegeben ist. Naturgemäß würde ein für mehrere Jahre vereinbarter Erstattungsbetrag auf Basis der Resistenzsituation zum Vereinbarungszeitpunkt mit der zukünftigen Resistenzentwicklung kaum Schritt halten und diese für die Zukunft nicht adäquat abbilden können. Von Seiten der EMA wird eine Erfassung von Resistenzen im Regelfall lediglich für die ersten drei bis fünf Jahre nach der Erstzulassung des neuen antibiotischen Wirkstoffs gefordert<sup>18</sup>.

### Ein Rückgang von Antibiotikaresistenzen ist Erfolg einer multimodalen Strategie

Schließlich ist Resistenzbildung und -vermeidung bei Antibiotika von vielen Faktoren abhängig. Ganz wesentlichen Einfluss besitzen die gewählten Strategien zur Reduzierung und Vermeidung von Antibiotikaresistenzen auf gesellschaftlicher Ebene. Zu den beeinflussenden Faktoren zählen beispielsweise Empfehlungen zum rationalen Einsatz von Antibiotika im Human- und Veterinärbereich, die Infektionsprävention einschließlich Hygienemaßnahmen und ggf. Impfprogramme ebenso wie Surveillanceprogramme und eine bessere Kenntnis der nationalen und internationalen Resistenzsituation sowie das globale Reiseverhalten. Der Erfolg einer Verminderung von Resistenzentwicklung oder „Resistenzüberwindung“ wäre folglich nicht allein bzw. klar abgrenzbar der Industrie zuzuschreiben. Im Grunde würde eine effektive Präventionsstrategie die Notwendigkeit und damit den Marktwert neuer Arzneimittel sogar reduzieren.

### Fazit

Die Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen ist eine der zentralen Herausforderungen in Prävention und Therapie von bakteriellen Infektionskrankheiten. Sie erfordert einen multimodalen und möglichst länderübergreifenden Ansatz.

Es ist aus Patienten- und Versicherungssicht zu begrüßen, dass die pharmazeutische Industrie den Bedarf an Entwicklung neuer Antibiotika wieder verstärkt wahrnimmt. Um dem Problem einer schnellen Resistenzentwicklung zu begegnen, zählt jedoch weniger die Quantität an neu zugelassenen Substanzen als vielmehr die Qualität, sprich die Entwicklung neuer Substanzklassen statt Modifikation von Wirkstoffen bekannter Substanzklassen.

Die Position der Industrieverbände, das AMNOG-Verfahren würde den Vorteil von „resistenzbrechenden“ Antibiotika nicht ausreichend würdigen und damit innovationshindernd wirken, ist weder aus strukturellen Gesichtspunkten noch anhand der praktischen Umsetzung nachvollziehbar. Denn der G-BA hat bisher neu zugelassene Antibiotika

im Regelfall von der Zusatznutzenbewertung ausgenommen. Damit bleibt die freie Preisgestaltung der Hersteller durch das AMNOG in weiten Teilen unbeeinflusst. Auch die Verfügbarkeit der neuen Produkte wird nicht berührt, denn sie ist in Deutschland durch Zulassung und Inverkehrbringen des Arzneimittels gewährleistet.

Die rechtlich verankerten Kriterien, nach denen der G-BA den patientenrelevanten Zusatznutzen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gegenüber der Standardtherapie bewertet, sind auch für Antibiotika geeignet. Isoliert betrachtet sind die Merkmale „Erweiterung des Therapiespektrums“ oder „Resistenzüberwindung“ auch in einer Situation, wo bereits zugelassene Antibiotika aufgrund von Resistenzen nur unzureichend wirken oder versagt haben, nicht hinreichend, um quasi zwangsläufig einen Zusatznutzens zu attestieren und einen finanziellen Zuschlag zu rechtfertigen. Stattdessen folgt die Bewertung des Zusatznutzens einer Abwägung des Nutzens und Schadens für von einer Infektion betroffene Patientinnen und Patienten anhand patientenrelevanter Endpunkte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein etwaig vom G-BA anerkannter Zusatznutzen findet in den anschließenden Erstattungsbetragsverhandlungen entsprechend Niederschlag. Zudem ist fraglich, wie ein aufgrund der Dynamik der Resistenzlage dauerhaft kaum nachhaltiger Vorteil einer „Resistenzüberwindung“ seine Entsprechung in einer Zusatznutzenbewertung und einem entsprechendem preislichen Zuschlag finden sollte.

Da die Entwicklung neuer Antibiotika gegen resistente Keime naturgemäß einen potentiellen patientenindividuellen und gesellschaftlichen Nutzen vereint, sollte sich Forschungs- und Entwicklungsförderung von neuen Antibiotika aus mehreren sich gegenseitig ergänzenden Quellen speisen. Das AMNOG-Verfahren erfüllt hier die Zielstellung, für individuell betroffene Patientinnen und Patienten echte Innovationen von anderen Neuentwicklungen zu unterscheiden und dies entsprechend finanziell zu honorieren. Das AMNOG ist somit kein Hindernis, sondern wichtiger Baustein in einem multifaktoriellen Ansatz zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen. ■