

Bedeutung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes für die Psychopharmakotherapie

G. Gründer

Der Nervenarzt

Organ der Deutschen Gesellschaft
für Psychiatrie, Psychotherapie und
Nervenheilkunde Organ der Deutschen
Gesellschaft für Neurologie

ISSN 0028-2804

Volume 87

Number 4

Nervenarzt (2016) 87:356-366

DOI 10.1007/s00115-016-0095-z



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag Berlin Heidelberg. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Nervenarzt 2016 · 87:356–366
 DOI 10.1007/s00115-016-0095-z
 Online publiziert: 16. März 2016
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016



G. Gründer

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

Bedeutung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes für die Psychopharmakotherapie

Hintergrund

Zum 01.01.2011 ist das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) in Kraft getreten. Seine Ausgestaltung regelt das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch (SGB V). Die wesentlichen Inhalte des neuen Gesetzes formuliert § 35a (Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen), in dem es in Absatz (1) heißt:

Der Gemeinsame Bundesausschuss bewertet den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, des Ausmaßes des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den Gemeinsamen Bundesausschuss elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen: 1. zugelassene Anwendungsgebiete, 2. medizinischer Nutzen, 3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, 4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, 5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung, 6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Die praktische Ausgestaltung des AMNOG regelt die Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV). Die folgenden drei Absätze des § 2 der AM-NutzenV stellen die zentralen Kernpunkte des Verfahrens der Nutzenbewertung dar:

(3) Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne dieser Verordnung ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität. (4) Der Zusatznutzen eines Arzneimittels im Sinne dieser Verordnung ist ein Nutzen im Sinne des Absatzes 3, der quantitativ oder qualitativ höher ist als der Nutzen, den die zweckmäßige Vergleichstherapie aufweist. (5) Zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne dieser Verordnung ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen eines Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen für die Nutzenbewertung nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch verglichen wird.

» Das Zulassungsverfahren folgt anderen Regeln als die Nutzenbewertung

Während der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Zulassungsprozesses nachweisen muss, dass ein neues Arzneimittel wirksam, sicher und verträglich ist, dient das Verfahren der (frühen) Nutzenbewertung also der Bewertung, ob das Arzneimittel gegenüber einer in der Regel langjährig bewährten

Standardtherapie (der sog. „zweckmäßigen Vergleichstherapie“) einen Zusatznutzen im Sinne des § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV hat. Die Zulassung des Arzneimittels (in Deutschland durch die European Medicines Agency [EMA] und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [BfArM]) erfolgt durch Nachweis seiner Überlegenheit gegenüber einem Placebo und seiner Nichtunterlegenheit gegenüber einer vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Standardtherapie bei gleichzeitigem Beleg seiner Sicherheit und Verträglichkeit. Das Zulassungsverfahren folgt damit gänzlich anderen Regeln und Kriterien als das Verfahren der Nutzenbewertung.

Übersicht: Verfahrensablauf

Der Verfahrensablauf der frühen Nutzenbewertung ist in **Abb. 1** dargestellt. Mit dem Markteintritt ist der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet, dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Dossier nach den Vorgaben des § 35a SGB V vorzulegen (s. oben). Der G-BA hat nun drei Monate Zeit, auf der Basis dieses Dokuments die Bewertung des Zusatznutzens vorzunehmen. Er beauftragt damit in aller Regel das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Köln.

Legt das IQWiG sein Gutachten vor, beginnt die dreiwöchige Frist des Stellungnahmeverfahrens. Fachgesellschaften, Patientenverbände und andere interessierte Kreise haben nun Gelegenheit, das Gutachten des IQWiG zu kommentieren. Weitere zwei bis drei Wochen später findet dann eine Anhörung

Hier steht eine Anzeige.



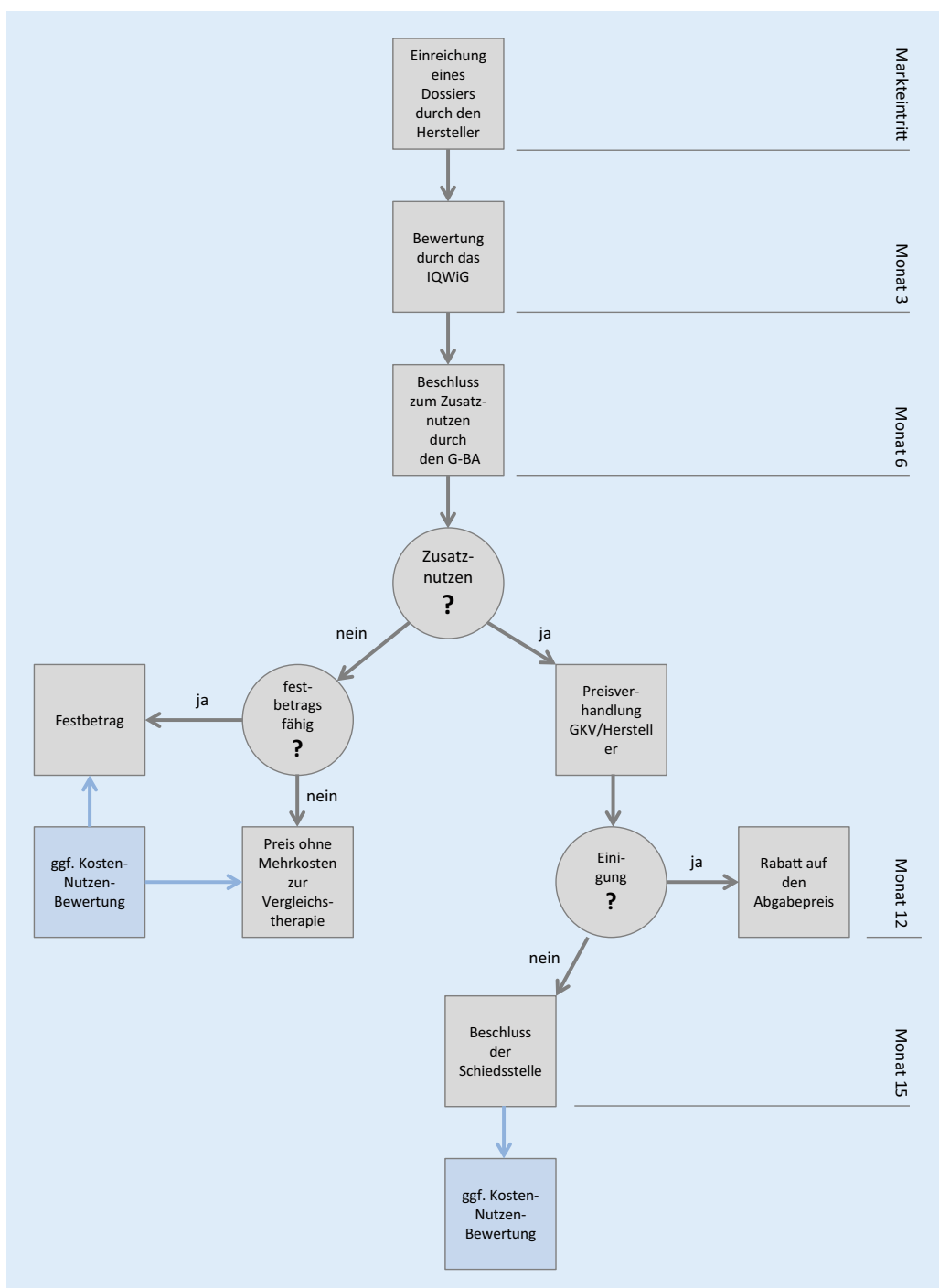


Abb. 1 ◀ Ablauf des AMNOG-Verfahrens (wie beschrieben unter www.iqwig.de). AMNOG Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz

beim G-BA in Berlin statt, in dem pharmazeutischer Unternehmer, IQWiG und stellungnehmende Parteien die Möglichkeit haben, ihre Positionen persönlich zu vertreten und zu verteidigen.

Spätestens drei Monate, nachdem das IQWiG dem G-BA sein Gutachten zur Verfügung gestellt hat, veröffentlicht dieser, unter Berücksichtigung aller einge-

gangener Bewertungen und Informationen, abschließend seine Bewertung des Zusatznutzens des neuen Arzneimittels. Dabei folgt er in der Regel zwar der Bewertung des IQWiG, er ist davon in der Vergangenheit in Einzelfällen jedoch auch abgewichen.

Auf der Basis dieser Bewertung beginnen nun die Preisverhandlungen zwi-

schen pharmazeutischem Unternehmer und dem Spitzenverband der Krankenkassen. Sie müssen bis ein Jahr nach Inkrafttreten des neuen Medikamentes abgeschlossen sein. Das heißt, dass der Preis der neuen Substanz – wie vor dem Inkrafttreten des AMNOG – im ersten Jahr frei festgesetzt werden kann. Gibt es für die zweckmäßige Vergleichsthera-

pie eine Festbetragsgruppe, so sieht das Gesetz vor, dass das neue Arzneimittel auch nur bis zu dem Festbetrag erstattungsfähig ist, wenn ein Zusatznutzen nicht festgestellt wird.

In **Tab. 1** ist der Verfahrensablauf exemplarisch am Beispiel von Vortioxetin (Brintellix®) dargestellt.

Zusatznutzen

Der Zusatznutzen eines neuen Arzneimittels gegenüber der „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ wird nach § 5 der AM-NutzenV nach den folgenden Kategorien bemessen:

1. *Erheblicher Zusatznutzen: nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens [...], insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen;* 2. *Beträchtlicher Zusatznutzen: gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens [...], insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen;* 3. *Geringer Zusatznutzen: gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens [...], insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen;* 4. *Nicht quantifizierbar: ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt;* 5. *Kein Zusatznutzen;* 6. *Der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.*

Findet der G-BA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keinen Zusatznutzen, so legt § 35a fest, dass das neue Arzneimittel „in die Festbetragsgruppe mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Arzneimitteln einzuordnen“ ist. Preise auf dem Niveau eines Generikums sind jedoch in der Regel für pharmazeutische Unternehmen nicht akzeptabel, da sich der Preis in vielen europäischen Ländern an dem Preis in Deutschland orientiert. Das führte in der Vergangenheit zu zahlreichen Marktrücknahmen (sog. „Opt-out“) von neuen Medikamenten in Deutschland, nachdem der G-BA den entsprechenden Medikamenten keinen Zusatznutzen attestiert hatte. Eine Marktrücknahme hat wiederum zur Folge, dass Patienten, die ein neues Präparat bereits erhalten, wieder umgestellt werden müssen.

Psychopharmaka in der Nutzenbewertung seit 2011

Mit Stand 20.12.2015 wurden 201 Verfahren mit 155 Arzneimitteln bzw. Arzneimittelkombinationen abgeschlossen bzw. begonnen. Die deutliche Diskrepanz zwischen der Zahl der Arzneimittel und der Zahl der Verfahren ist Folge des Umstandes, dass viele Substanzen in unterschiedlichen Indikationen oder bei verschiedenen Patientensubgruppen einer getrennten Nutzenbewertung unterzogen wurden/werden. Nur vier Substanzen zur Behandlung psychischer Störungen wurden bisher einer Nutzenbewertung unterzogen. Für keine konnte bisher ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden (**Tab. 2**).

Während sich die Firmen Shire im Falle von Lisdexamfetaminmesilat und Lundbeck im Falle von Nalmefen mit dem GKV-Spitzenverband auf einen für jeweils beide Seiten akzeptablen Erstattungsbetrag einigen konnten, zog Takeda sein Antipsychotikum Lurasidon noch vor dem Abschluss des Bewertungsverfahrens vom Markt zurück, da ein Erstattungsbetrag auf Generikaniveau zu erwarten gewesen wäre. Gleiches gilt nun für Vortioxetin. Die Tagestherapiekosten für einen selektiven Serotoninrücknahmehemmer (SSRI) betragen gegen-

Nervenarzt 2016 · 87:356–366
DOI 10.1007/s00115-016-0095-z
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

G. Gründer

Bedeutung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes für die Psychopharmakotherapie

Zusammenfassung

Das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) wird dazu führen, dass in Deutschland in den nächsten Jahren neue Psychopharmaka rasch wieder vom Markt verschwinden oder erst gar nicht eingeführt werden. Dieser Beitrag führt die Gründe dafür an und zeigt Lösungsmöglichkeiten auf. Langfristig könnte das AMNOG – insbesondere wenn seine Maßstäbe internationaler Standard werden – nicht nur zu einer Verbesserung der Psychopharmakotherapie führen, sondern zu einer Weiterentwicklung des gesamten Faches beitragen.

Schlüsselwörter

Nutzenbewertung · Psychopharmakologie · Health Technology Assessment · Klinische Studien · Medikamentenevaluation

Importance of the act on reform of the German market for medicinal products for psychopharmacotherapy

Abstract

The German Act on the Reform of the Market for Medicinal Products (AMNOG) will lead to rapid disappearance of many new psychotropic drugs from the market in Germany over the next few years or their not being introduced in the first place. This article lists the reasons and discusses possible solutions. In the long term, the AMNOG could not only lead to an improvement of psychopharmacology but also contribute to the development of psychiatry as a whole, especially if its standards become an international reference.

Keywords

Psychopharmacology · Benefit risk assessment · Health technology assessment · Clinical trial · Drug evaluation

Leitthema

Tab. 1 Verfahrensablauf am Beispiel von Vortioxetin	
18.12.2013	Zulassung durch die European Medicines Agency
30.04.2015	Einreichen des Nutzenbewertungs dossiers beim G-BA durch Lundbeck
01.05.2015	Inverkehrbringen durch Lundbeck
03.08.2015	Veröffentlichung des IQWiG-Gutachtens: „Kein Zusatznutzen“
24.08.2015	Ende des Stellungnahmeverfahrens
08.09.2015	Anhörung beim G-BA
15.10.2015	Veröffentlichung der Bewertung des G-BA: „Kein Zusatznutzen“
Bis 30.04.2016	Festsetzung eines Marktpreises, der ab 01.05.2016 Gültigkeit hat
G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss, IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	

Tab. 2 Medikamente zur Behandlung psychischer Störungen, die bisher einer Nutzenbewertung nach AMNOG unterzogen wurden	
Lisdexamfetandimesilat (Elvanse®)	
Indikation: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) bei Kindern ab 6 Jahren	
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Atomoxetin	
Beschlussfassung: 14.11.2013	
Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt	
Lurasidon (Latuda®)	
Indikation: Schizophrenie	
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Amisulprid oder Aripiprazol oder Olanzapin oder Paliperidon oder Quetiapin oder Risperidon oder Ziprasidon	
Beschlussfassung: 16.4.2015	
Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt	
Nalmefen (Selincro®)	
Indikation: Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet, bei denen keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist	
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Naltrexon	
Beschlussfassung: 19.2.2015	
Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt	
Vortioxetin (Brintellix®)	
Indikation: Major-Depression	
Zweckmäßige Vergleichstherapie: selektive Serotoninrückaufnahme hemmer	
Beschlussfassung: 15.10.2015	
Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt	
AMNOG Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz	

wärtig 20–30 Cent. Eine Reduktion des Preises von Vortioxetin, das zu einem Preis auf dem Niveau des gegenwärtig in Deutschland einzig noch patentgeschützten Antidepressivums Agomelatin eingeführt wurde, auf das Generikaniveau ist für den Hersteller Lundbeck sicher nicht akzeptabel und könnte die Konsequenz der Marktrücknahme der Substanz zum 30.04. 2016 haben.

Hinsichtlich Lurasidon ist bemerkenswert, dass die Substanz in den USA, wo sie seit 2010 für die Behandlung von

Schizophrenien und seit 2013 für die Therapie von bipolaren Depressionen zugelassen ist, ganz überwiegend in der letzteren Indikation eingesetzt wird. Für die Therapie der bipolaren Depression sind die Daten für Lurasidon ähnlich gut wie für Quetiapin [9]. Lurasidon hätte hier, vor allem auch wegen der im Vergleich zu Quetiapin deutlich geringeren Gewichtszunahme, eine echte Therapiealternative dargestellt, allerdings in Europa derzeit nur off-label. Es ist daher durchaus möglich, dass die Substanz

in der neuen Indikation in Deutschland eine zweite Markteinführung – und dann auch eine erneute Nutzenbewertung – erlebt.

Probleme der Bewertung des Zusatznutzens von Psychopharmaka

Psychische Störungen werden seit der Einführung des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-III im Jahr 1980 ganz überwiegend nicht mehr nach ihrer Ätiologie, sondern klinisch phänomenologisch klassifiziert. DSM-I (1952) und DSM-II (1968) waren aufgrund des starken Einflusses psychodynamischer Schulen auf die amerikanische Psychiatrie nach dem 2. Weltkrieg von psychodynamischen Konzepten dominiert. Zwar waren auch biologische Sichtweisen und Einflüsse der Kraepelin-Klassifikation erkennbar, doch wurden psychische Störungen überwiegend als Ausdruck nicht bewältigter Konflikte oder von Fehlanpassungen an Probleme des täglichen Lebens betrachtet. Eine detaillierte Beschreibung einzelner Störungen hinsichtlich der sie charakterisierenden Symptome gab es nicht.

In einem bedeutenden Artikel stellte Robert Spitzer, der Chairman der DSM-III Task Force, zusammen mit Joseph Fleiss 1974 die grundlegenden Weichen für einen Paradigmenwechsel in der psychiatrischen Diagnostik [13]. Darin wiesen sie nach, dass die diagnostischen Konzepte von DSM-II keine Reliabilität hätten. Der gleiche Patient erhalte von zwei unterschiedlichen Behandlern unterschiedliche Diagnosen, ohne dass eine dieser Diagnosen jeweils zwingend falsch sei. Ein System, das nicht reliabel sei, könne jedoch auch nicht valide sein. Diese grundsätzliche Kritik führte zur rein phänomenologischen Beschreibung psychischer Störungen anhand von Kriterienkatalogen und Symptomlisten, wie sie kennzeichnend ist für alle psychiatrischen Klassifikationssysteme, die seit DSM-III erschienen sind. Auch die International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) machte sich diesen Ansatz mit

Hier steht eine Anzeige.



Leitthema

der Veröffentlichung von ICD-10 im Jahr 1990 zu eigen.

Nach DSM-5 ist beispielsweise Voraussetzung für die Diagnose einer depressiven Episode entweder das Vorhandensein depressiver Verstimmung oder von Interesse- oder Freudlosigkeit. Zusätzlich müssen mindestens vier von sieben weiteren Kriterien vorhanden sein. Zwei Patienten können also an einer depressiven Episode erkrankt sein, ohne mehr als ein einziges Symptom gemeinsam zu haben. Insgesamt ergeben sich daraus 227 mögliche Symptomkombinationen für ein depressives Syndrom [17]. Hierin drückt sich die enorme klinisch-phänomenologische Heterogenität der Erkrankung aus, die für die Behandlung eine besondere Herausforderung darstellt.

» Das Therapieansprechen der Erkrankungssubtypen ist unterschiedlich

Man geht schon seit Jahrzehnten davon aus, dass das Krankheitsbild „Depression“ eine heterogene Gruppe von Erkrankungen ist, die sich phänomenologisch mit einer gemeinsamen Endstrecke manifestieren. Dies hat besondere Bedeutung für die Therapie, da unterschiedliche Subtypen der Erkrankung auf unterschiedliche Therapien unterschiedlich ansprechen werden.

Es hat verschiedene Versuche gegeben, eine Subtypisierung depressiver Störungen durchzuführen, um eine bessere Prädiktion des Ansprechens auf eine spezifische Therapie zu erreichen, um hierdurch wiederum die Ansprechraten zu erhöhen. Bemühungen, depressive Störungen nach klinischen Kriterien zu subtypisieren, haben sich jedoch bis heute nicht durchsetzen können [16]. Van Loo et al. [17] versuchten, mit einer hypothesenfreien Datenanalyse Subtypen depressiver Störungen aus der vorhandenen Literatur zu extrahieren. Sie kommen zu dem Schluss, dass es keine überzeugende Evidenz für die Existenz depressiver Symptomdimensionen oder symptomatischer Subtypen depressiver Störungen bei Erwachsenen gebe [17].

Gleiches gilt für Schizophrenien. Selbst so grobe Subtypen wie die „pa-

ranoid-halluzinatorische“ oder die „desorganisierte“ Schizophrenie haben sich als so wenig valide erwiesen, dass sie in DSM-5 aufgegeben wurden. So haben zwar die diagnostischen Systeme seit DSM-III zu einer erheblichen Zunahme der Reliabilität geführt, ohne dass sich aber die Validität psychiatrischer Diagnosen wesentlich verbessert hätte.

Seit Jahrzehnten versucht man Biomarker zu finden, die einerseits pathognomonisch sind für spezifische psychische Störungen und die andererseits ein Therapieansprechen prädictieren. Während man jedoch ursprünglich glaubte, man könne spezifische Störungen auf einen einzelnen gestörten biologischen Prozess zurückführen, geht man heute vielmehr davon aus, dass verschiedene Prozesse in komplexer Weise miteinander interagieren und damit die Heterogenität psychischer Störungen weiter erhöhen. Heute ist evident, dass keine einzelne Hypothese alleine die komplexe Phänomenologie und Neurobiologie psychischer Erkrankungen erklären kann. Bis heute hat man dementsprechend keinen einzelnen Biomarker identifizieren können, der hinreichend sensitiv und spezifisch ist, um in die klinische Praxis eingeführt zu werden. Möglicherweise wird erst eine Kombination von Markern die Anforderungen an Sensitivität und Spezifität erfüllen, um klinische Bedeutung zu erlangen. Psychische Störungen werden heute als Erkrankungen multipler miteinander interagierender Systeme betrachtet. Es liegt daher nahe, dass man die Funktion dieser Systeme nicht mit einem einzelnen Biomarker abbilden kann. Von der Definition ganzer Panels von Biomarkern für einzelne Störungen ist man derzeit jedoch noch sehr weit entfernt.

Zusätzlich verkompliziert wird die Suche nach diagnostisch oder therapeutisch relevanten Markern dadurch, dass psychische Störungen durch die komplexe Interaktion von genetischen und biologischen mit Umgebungsfaktoren entstehen [7]. Diese Umweltfaktoren finden derzeit in der Biomarker-Forschung praktisch keine Berücksichtigung. So ist zwar die Bedeutung genetischer Faktoren für das Erkrankungsrisiko für affektive Störungen unbestritten, der Effekt spezifischer genetischer Polymorphismen auf

das Krankheitsrisiko oder das Ansprechen auf eine antidepressive Therapie ist jedoch meist klein und oft nicht replizierbar. Ein Grund dafür mag sein, dass bestimmte genetische Varianten erst dann Bedeutung erlangen, wenn sie mit spezifischen Umweltfaktoren (z. B. Misshandlung in der Kindheit) interagieren [7].

Auch die vorhandenen genetischen Daten legen nahe, dass es sich bei bestimmten Störungen um undifferenzierte Phänotypen handelt, die eine gemeinsame Endstrecke der verschiedensten Pathomechanismen darstellen. Für depressive Störungen legen das genomweite Assoziationsstudien nahe [2, 11]. Neben einem gestörten Monoaminmetabolismus, einer gestörten Funktion der HPA („hypothalamic-pituitary-adrenal“) -Achse, einer verminderten Neuroplastizität und neuroinflammatorischen Prozessen kommen hier auch epigenetische Prozesse infrage, z. B. gestörte Methylierung und Acetylierung der Promotoren des Glukokortikoidrezeptors oder des „brain derived neurotrophic factor“ (BDNF), wobei diese Mechanismen oft erst in Interaktion mit Umgebungsfaktoren Bedeutung erlangen [10].

» Durch heterogene Patientengruppen werden Substanzunterschiede egalisiert

Geht man nun davon aus, dass es sich bei psychischen Störungen um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen mit einer (wahrscheinlich extrem) großen genetischen und neurobiologischen Vielfalt handelt, so wird man bei einem therapeutischen Vorgehen, das auf Versuch und Irrtum basiert, nicht nur relativ niedrige Ansprechraten erreichen. Es ist auch äußerst schwierig, auf diese Weise Substanzunterschiede zu finden. Viele Psychopharmaka mit innovativem Wirkmechanismus werden in der klinischen Prüfung gescheitert sein, weil man sie bei einem unzureichend charakterisierten, sehr heterogenen Patientenkollektiv geprüft hat [1]. Gerade in Doppelblindstudien an heterogenen Patientengruppen werden jedoch potenzielle Substanzunterschiede egalisiert.

Das zeigte z. B. die amerikanische CATIE-Studie sehr eindrücklich für den Bereich der Antipsychotika. Während Quetiapin in Phase 1 der CATIE-Studie eines der am wenigsten wirksamen Antipsychotika war [8], war die Substanz in Phase 1B bei jenen Patienten, die in Phase 1 der Studie die Behandlung mit Perphenazin abgebrochen hatten, Risperidon statistisch signifikant und numerisch auch Olanzapin überlegen [15]. Dies lässt sich am ehesten durch die Unterschiede bzw. Gemeinsamkeiten der Substanzen hinsichtlich ihrer Affinität zum D₂-Dopaminrezeptor erklären. Patienten, die nicht auf Perphenazin ansprechen bzw. diese Substanz nicht vertragen, werden eher von einer Substanz mit einem anderen pharmakologischen Profil, wie z. B. Quetiapin, das mit erheblich niedrigerer Affinität als Perphenazin oder Risperidon an den D₂-Rezeptor bindet, profitieren. In der naturalistischen klinischen Situation wird dem vom Kliniker Rechnung getragen, indem Patienten- (Anamnese, früheres Ansprechen, Begleiterkrankungen, Psychopathologie) bzw. Substanzcharakteristika (Rezeptoraffinitäten, Nebenwirkungsprofil) bei der Auswahl einer spezifischen Substanz für einen individuellen Patienten berücksichtigt werden.

Aus diesen Überlegungen wird deutlich, dass es gerade in der Psychopharmakotherapie – beim gegenwärtigen Stand der psychiatrischen Diagnostik, der Methodik klinischer Prüfungen und der Evaluation von Psychopharmakoeffekten – besonders schwierig sein wird, Vorteile eines neuen Arzneimittels gegenüber einer etablierten Referenz nachzuweisen.

Konsequenzen des AMNOG für die Psychopharmakotherapie

Die kurz- bis mittelfristigen Konsequenzen, die sich aus dem Verfahren der (frühen) Nutzenbewertung ergeben, sind absehbar. Eine Reihe neuer Substanzen, die in anderen Ländern für die Patientenversorgung zur Verfügung steht, wird nach den gegenwärtigen Bewertungsmaßstäben in Deutschland keinen Zusatznutzen gegenüber den verfügbaren Arzneimitteln aufweisen. Das heißt, sie werden in-

nerhalb des ersten Jahres nach Markteinführung wieder verschwinden, oder, was sich jetzt abzuzeichnen beginnt, sie werden erst gar nicht eingeführt. Einige Beispiele seien hier exemplarisch genannt:

- Brexpiprazol: Partieller D₂/D₃-Dopaminagonist, entwickelt von Otsuka, Komarketing mit Lundbeck. Von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) am 13.07.2015 zugelassen zur Behandlung von Schizophrenien und als Zusatztherapie („adjunctive“) bei Depression.
- Cariprazin: Partieller D₂/D₃-Dopaminagonist mit etwa zehnfach stärkerer Bindung an den D₃-Rezeptor. Entwickelt von Gedeon-Richter, Komarketing mit Forest Pharmaceuticals. Von der FDA am 17.09.2015 zugelassen zur Behandlung von Schizophrenien und manischen oder gemischten Episoden im Rahmen bipolarer Störungen.
- Suvorexant: Orexinantagonist. Entwickelt von Merck (USA). Von der FDA am 13.08.2014 zugelassen zur Behandlung von Insomnien.

Diese Arzneimittel mögen für einzelne Patienten eine gute Therapieoption darstellen, mit denen sie besser als mit den derzeit verfügbaren Medikamenten behandelt werden könnten. Dies bildet sich in den verfügbaren klinischen Studien jedoch nicht ab. Die derzeitigen Studiendesigns egalisieren sowohl Patienten- als auch Substanzunterschiede, was es außerordentlich schwierig macht, einen Zusatznutzen eines neuen Arzneimittels gegenüber einer Referenzsubstanz nachzuweisen.

So ist z. B. voraussehbar, dass Cariprazin aufgrund der vorhandenen Datenlage keinen Zusatznutzen bescheinigt bekommen wird. Die Substanz ist nicht besser wirksam als Risperidon, gegen das sie überwiegend geprüft wurde [18]. Dennoch werden in der klinischen Praxis die Patienten, die mit Cariprazin behandelt werden, ganz andere sein, als die, die mit Risperidon zufriedener sind. Völlig ungeklärt ist, welche Patienten von der präferenziellen Bindung an den D₃-Dopaminrezeptor profitieren könnten, weil solche Fragen in klinischen Zulassungsstudien nicht adressiert wurden.

Brexpiprazol ist ein partieller D₂/D₃-Dopaminagonist und damit dem Aripiprazol sehr ähnlich. Was die neue Substanz von der älteren unterscheidet, ist ihre etwas niedrigere intrinsische Aktivität am D₂-Rezeptor [4]. Auch dieser Unterschied mag in einer personalisierten klinischen Therapie schizophrener Störungen eine Rolle spielen, er hatte jedoch keine Bedeutung in den klinischen Studien, die zur Zulassung der Substanz in den USA führte. Nach dem gegenwärtigen Erfahrungsstand wird Brexpiprazol daher den deutschen Markt nicht erreichen.

Das neue Hypnotikum Suvorexant weist einen völlig neuen Wirkmechanismus auf. Da es zwar zahlreiche placebokontrollierte [6], jedoch keine Vergleichsstudien gegen etablierte Hypnotika wie Benzodiazepine oder Z-Substanzen gibt, wird sich ein Zusatznutzen im Sinne des deutschen AMNOG gegenüber diesen Referenzsubstanzen nur schwer belegen lassen.

Fehlen Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, so wird ein indirekter Vergleich über den sog. „Brückenkomparator“ Placebo angestellt. Dieser scheitert jedoch in der Regel mit Hinweis auf die fehlende Vergleichbarkeit der Studienkollektive durch das IQWiG [3]. Diese Erfahrung musste auch Lundbeck mit seinen beiden Medikamenten Nalmefen und Vortioxetin machen, für die direkte Vergleiche gegenüber Naltrexon bzw. SSRI bis heute fehlen. Auch ein völlig neuer Wirkmechanismus bedingt für den G-BA nicht notwendig einen Zusatznutzen.

Insbesondere in den breiten Indikationsgebieten „Depression“ oder auch „Schizophrenie“ wird es mit den derzeit gängigen Messinstrumenten und klinischen Endpunkten sehr schwierig werden, Vorteile einer neuen gegenüber einer Referenzsubstanz nachzuweisen. Damit fordert das AMNOG aber auch neue Wege in der Arzneimittelentwicklung heraus, was, neben der angestrebten Kosteneinsparung, der wesentliche positive – und dabei sicher ungewollte – Aspekt des neuen Gesetzes sein könnte.

Leitthema

Lösungsmöglichkeiten

Mit der zu erwartenden Harmonisierung der Nutzenbewertung in der EU, von der zu erwarten ist, dass sie zu einem Modell nach deutschem Vorbild führt, wird die Bewertung des Zusatznutzens eines neuen Arzneimittels von einer deutschen zu einer europäischen, womöglich zu einer globalen Frage. Auch die USA werden sich vor der Erkenntnis nicht verschließen können, dass ihr Gesundheitssystem das teuerste der Welt ist. Damit steht die pharmazeutische Industrie – aber nicht nur sie – vor der Herausforderung, neue Wege in der Entwicklung, vor allem aber auch der Evaluation, neuer Psychopharmaka zu beschreiten.

Der erste und naheliegende Schritt ist, dass die pharmazeutische Industrie schon ihre Zulassungsstudien im Hinblick auf den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber einer etablierten Vergleichstherapie durchführt. Sich in dieser Hinsicht schon frühzeitig vom G-BA beraten zu lassen, sollte ein selbstverständlicher Vorgang werden. Wie im Detail oben ausgeführt, wird dieser Schritt alleine jedoch nicht ausreichend sein, den Zusatznutzen eines Psychopharmakons bei einer phänomenologisch heterogenen psychischen Störung zu belegen.

» » „Patientenrelevante Endpunkte“ müssen evaluiert werden

Der zweite und bereits deutlich weiterreichende Schritt besteht in der Evaluation neuer Psychopharmaka im Hinblick auf „patientenrelevante Endpunkte“, wie sie das AMNOG vorsieht. Dies sind Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und sog. therapierelevante Nebenwirkungen. Die Orientierung der Therapie weg von psychopathologieorientierten Ratingskalen hin zum Ziel der Verbesserung der Lebensqualität würde allerdings einen Paradigmenwechsel bedeuten. Obwohl es zahlreiche Instrumente gibt, um Lebensqualität quantitativ zu erfassen, spielt diese als primärer Endpunkt in der Evaluation von Psychopharmaka bisher kaum eine Rolle. Dies könnte sich allerdings in Zukunft ändern, und es sind dazu

nicht einmal besonders langfristig angelegte Studien notwendig [5]. Morbidität und Mortalität als Endpunkte lassen sich naturgemäß in medizinischen Disziplinen wie der Onkologie leichter untersuchen. Es hat jedoch einen besonderen Reiz, sich vorzustellen, den Einfluss einer spezifischen Psychopharmakotherapie auf den langfristigen Krankheitsverlauf, weit über Rückfall- und Rehospitalisierungsraten hinaus, zu evaluieren und zu quantifizieren. Solche sehr langfristig angelegten Untersuchungsansätze erfordern jedoch eine intensive und frühzeitige Abstimmung zwischen Industrie und Behörden und das möglichst auf internationaler Ebene, um der Industrie Planungssicherheit zu geben.

Der dritte Schritt, der inhaltlich in besonderem Zusammenhang mit der Definition der Endpunkte zu sehen ist, ist in der Entwicklung neuartiger Studiendesigns zu sehen, die der besonderen, oben skizzierten Situation in der klinisch-psychiatrischen Forschung besser gerecht werden als das weithin akzeptierte Design der randomisierten, doppelblinden Studie in parallelen Gruppen [14]. Wir haben kürzlich gezeigt, dass es möglich ist, Antipsychotika doppelblind und randomisiert zu prüfen und dabei dennoch gleichzeitig eine gewisse Personalisierung zu ermöglichen, die einerseits der Heterogenität der Patientenpopulation und andererseits der Diversität der zu prüfenden Substanzen Rechnung trägt [5, 12].

Alle Maßnahmen zusammengenommen, und möglicherweise weitere, hier nicht genannte Ansätze, können langfristig dazu führen, dass sich die Psychopharmakotherapie auf ein neues Qualitätsniveau bewegt.

Fazit für die Praxis

- Während das AMNOG in den nächsten Jahren dazu führen wird, dass kaum noch neue – selbst nicht solche mit tatsächlich innovativem Wirkmechanismus – Psychopharmaka den deutschen Markt erreichen werden, fordert das Gesetz zur Schöpfung neuer Ansätze in Entwicklung und klinischer Evaluation psychotroper Arzneimittel heraus.

- Zur Bewältigung dieser besonderen Herausforderung werden pharmazeutische Industrie, Zulassungsbehörden und akademische Forscher intensiv zusammenarbeiten müssen.
- Dies könnte schließlich nicht nur die Psychopharmakotherapie, sondern das gesamte Fach voranbringen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. G. Gründer

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Uniklinik RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen, Deutschland
ggruender@ukaachen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G. Gründer war als Berater bzw. in Advisory Boards der folgenden Firmen tätig: Boehringer Ingelheim (Ingelheim, Deutschland), Cheplapharm (Greifswald, Deutschland), Eli Lilly (Indianapolis, Ind, USA), Lundbeck (Kopenhagen, Dänemark), Ono Pharmaceuticals (Osaka, Japan), Roche (Basel, Schweiz), Servier (Paris, Frankreich), Takeda (Osaka, Japan). Er war als Referent tätig für Eli Lilly, Gedeon Richter (Budapest, Ungarn), Janssen Cilag (Neuss, Deutschland), Lundbeck, Roche, Servier, und Trommsdorff (Aachen, Deutschland). Er hat Forschungsprojekte mit Boehringer Ingelheim und Roche durchgeführt. Er ist Mitgründer und Teilhaber von Pharma Image GmbH (Düsseldorf, Deutschland) und Brainfoods UG (Selfkant, Deutschland).

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Belzung C (2014) Innovative drugs to treat depression: did animal models fail to be predictive or did clinical trials fail to detect effects? *Neuropsychopharmacology* 39:1041–1051
2. Flint J, Kendler KS (2014) The genetics of major depression. *Neuron* 81:484–503
3. Fritze J (2015) Frühe Nutzenbewertung gemäß AMNOG: Rekapitulation und update. *Psychopharmakotherapie* 22:47–58
4. Goff DC (2015) Brexpiprazole: A new antipsychotic following in the footsteps of aripiprazole. *Am J Psychiatry* 172:820–821
5. Gründer G, Heinze M, Cordes J, Mühlbauer B, Juckel G, Schulz C, Rütger E, Timm J, NeSSy Study Group (2016) Effects of first- versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind randomised study. *Lancet Psychiatry* (im Druck)
6. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N (2015) Suvorexant for primary insomnia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLOS ONE* 10:e0136910
7. Klengel T, Binder EB (2013) Gene × environment interactions in the prediction of response to antidepressants.

Hier steht eine Anzeige.



- pressant treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 16:701–711
8. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al (2005) Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 353:1209–1223
 9. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, Kroger H, Hsu J, Sarma K, Sachs G (2014) Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 171:160–168
 10. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, Turecki G, Meaney MJ (2009) Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 12:342–348
 11. Ripke S, Wray NR, Lewis CM, Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium, - (2013) A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 18:497–511
 12. Schulz C, Timm J, Cordes J, Gründer J, Mühlbauer B, Rüter E, Heinze M (2016) Patient-oriented randomisation: a new trial design applied in the NeSSy study. *Clin Trials* (im Druck)
 13. Spitzer RL, Fleiss JL (1974) A re-analysis of the reliability of psychiatric diagnosis. *Br J Psychiatry* 125:341–347
 14. Stroup TS, Alves WM, Hamer RM, Lieberman JA (2006) Clinical trials for antipsychotic drugs: design conventions, dilemmas and innovations. *Nat Rev Drug Discov* 5:133–146
 15. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP et al (2007) CATIE Investigators. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: a CATIE study. *Am J Psychiatry* 164:415–427
 16. Thase ME (2013) The multifactorial presentation of depression in acute care. *J Clin Psychiatry* 74(Suppl 2):3–8
 17. van Loo HM, de Jonge P, Romeijn JW, Kessler RC, Schoevers RA (2012) Data-driven subtypes of major depressive disorder: a systematic review. *BMC Med* 10:156
 18. Veselinović T, Paulzen M, Gründer G (2013) Cariprazine, a new, orally active dopamine D2/3 receptor partial agonist for the treatment of schizophrenia, bipolar mania and depression. *Expert Rev Neurother* 13:1141–1159

Ultraschnelle Bildgebung fürs Gehirn soll noch präziser werden

Bildgebende Verfahren für das Gehirn sind entweder schnell oder detailliert. Wie diese Faktoren bei der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) kombiniert werden können, erforscht Prof. Dr. Jürgen Hennig, Wissenschaftlicher Direktor der Abteilung Medizinphysik des Universitätsklinikums Freiburg. Dafür wird er jetzt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen eines Reinhard-Koselleck-Projekts mit 1,5 Millionen Euro gefördert. Die Wissenschaftler um Prof. Hennig hatten vor wenigen Jahren eine Methode entwickelt, mit der fMRT-Messungen zur Untersuchung des Gehirns 25 Mal schneller als bislang möglich sind. Nun möchten die Forscher die räumliche Auflösung des Verfahrens verbessern, um so Veränderungen in Anatomie und Aktivität, etwa kurz nach einem Schlaganfall, „live“ beobachten zu können.

Ein MRT-Helm ermöglicht schnelle Messungen

Für die Darstellung anatomischer Strukturen im MRT wird bislang ein graduell Magnetfeld benötigt. Dieser Gradient muss nach jeder Messung neu aufgebaut werden, was je nach gewünschter Auflösung einige Sekunden bis mehrere Minuten dauert. Schnelle Prozesse lassen sich daher schlecht darstellen. Vor wenigen Jahren hat das Team um Prof. Hennig einen Ansatz entwickelt, bei dem auf das graduelle Magnetfeld verzichtet wird und die MRT-Signale direkt gemessen werden können. Kernstück der Methode ist ein Helm mit bis zu 95 kleinen Empfangsspulen. Das Signal einer Spule kann jeweils dem Hirnbereich direkt unter der Spule zugeordnet werden. Damit ist es gelungen, eine Messung des gesamten Gehirns mit einer Auflösung von 3 Millimetern in einer Zehntelsekunde durchzuführen.

In dem nun anlaufenden Projekt möchten die Forscher die Strukturen des Gehirns auf 2 Millimeter genau darzustellen. Außerdem möchten sie klären, ob die Methode schnell und präzise genug ist, um damit in Echtzeit Prothesen zu steuern. Bereits heute wird das Verfahren bei Epilepsie-Patienten zur Lokalisierung der Anfallsherde genutzt. Bis-

lang müssen ihnen dafür in einer neurochirurgischen Operation Elektroden auf der Gehirnoberfläche implantiert werden. Die neue Messmethode könnte helfen, den Patienten diesen sehr aufwändigen Eingriff in Zukunft zu ersparen.

Quelle: Universitätsklinikum Freiburg