

1. Allgemeine Angaben

DFG-Geschäftszeichen	FI 1950/1-1 und STA 1311/1-1
Antragsteller und Institute / Lehrstühle	Prof. Dr. Katharina Fischer Ab 01.09.2016: Universität Duisburg-Essen, Fakultät für Wirtschaftswissenschaften Thea-Leymann-Str. 9 45127 Essen bis 31.08.2016: Universität Hamburg, Hamburg Center for Health Economics (HCHE) Esplanade 36 20354 Hamburg Prof. Dr. Tom Stargardt Universität Hamburg, Hamburg Center for Health Economics (HCHE) Esplanade 36 20354 Hamburg
Thema des Projekts	Deutsch: Der Prozess der frühen Nutzenbewertung innovativer Arzneimittel nach Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz: Systematisierung und empirische Analyse der Entscheidungsprozesse Englisch: Early benefit assessment of innovative pharmaceuticals according to AMNOG in Germany: empirical analysis of the decision-making process
Berichtszeitraum, Förderungszeitraum insgesamt	DFG-Bewilligungsschreiben vom 12.03.2014 Berichts- und Förderungszeitraum: 01.10.2014 – 01.06.2017

- Liste der wichtigsten Publikationen aus diesem Projekt.
 - a) Arbeiten, die in Publikationsorganen mit einer wissenschaftlichen Qualitätssicherung zum Zeitpunkt der Berichterstellung erschienen oder endgültig angenommen sind
 - Fischer KE, Heisser T, Stargardt T. Health benefit assessment of pharmaceuticals: An international comparison of decisions from Germany, England, Scotland and Australia. *Health Policy*. 2016 Oct;120(10):1115–22.
 - Lauenroth VD, Stargardt T. Pharmaceutical Pricing in Germany: How Is Value Determined within the Scope of AMNOG? *Value in Health* [online first: 18. Mai 2017]; Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301517302061>
 - b) Andere Veröffentlichungen:
 - Fischer KE, Peters K, Stargardt T. Information on product quality, change agency and product adoption. *ACAD MANAGE PROC*. 2017 Jan 1;2017(1):13580.
 - c) Patente: *Nicht zutreffend*

2. Arbeits- und Ergebnisbericht

2.1 Forschungsstand und Fragestellung

In den meisten industrialisierten Ländern haben sich in den letzten Jahren Prozesse etabliert, die die Erstattungsfähigkeit neuer Gesundheitstechnologien bewerten. In den sogenannten vierte Hürde Prozessen wird unter Berücksichtigung von Aspekten der medizinischen Effektivität und der Kosten- (Effektivität) überprüft, ob und inwieweit die Leistung für den Vergütungskatalog eines Sozialversicherungsträgers oder eines nationalen Gesundheitsdienstes geeignet ist. Für die deutsche gesetzliche Krankenversicherung (GKV) haben sich mit Verabschiedung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) im Jahr 2010 die Rahmenbedingungen für den Marktzugang patentgeschützter Arzneimittel ebenfalls stark verändert. Hersteller müssen nun innerhalb von drei Monaten nach Markteintritt beim entscheidenden Gremium, dem gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), ein Dossier einreichen, das den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Vergleich zur Standardtherapie belegt. Abhängig von dem Ausgang der Nutzenbewertung durch den G-BA kann der Hersteller im Anschluss mit dem GKV-Spitzenverband, der zentralen Interessensvertretung der Krankenkassen, in Preisverhandlungen treten oder unterliegt weiter gehender Regulierung, z.B. kann das Arzneimittel in eine Festbetragsgruppe mit vergleichbaren Wirkstoffen eingeordnet werden.

Mit dem AMNOG wurde die Regulierung von patentgeschützten Arzneimitteln innerhalb der GVK so verändert, dass bei Markteintritt neuer Wirkstoffe die bestehende Versorgungssituation berücksichtigt wird um den Preis zu identifizieren, der den patientenrelevanten Zusatznutzen der Innovation adäquat widerspiegelt. Hieraus ergibt sich ein Interesse der beteiligten Stakeholder in der Gesundheitspolitik wie der GKV, der Industrie als auch Patientenvertretern und Ärzten, Erkenntnisse über das Handeln der an der Entscheidungsfindung beteiligten Institutionen und den Entscheidungsprozessen selbst zu gewinnen. Dies zum einen, um die Entsprechung von Politik- und Versorgungszielen mit dem Verhalten der beauftragten Entscheidungsgremien sicherzustellen. Zum anderen, um durch den Abbau von Informationsasymmetrien zwischen Industrie und Entscheidern bezüglich der Informationsbedürfnisse der Entscheider Transaktionskosten senken zu können. Zudem braucht es Erkenntnis welche Auswirkungen diese Regulierung auf die beteiligten Stakeholder hat, insbesondere der Ärzte, welche die Verordnungsentscheidung für die Patienten treffen.

In Bezug auf Deutschland und auf die Einführung des AMNOGs gab es zum Zeitpunkt der Antragstellung eine begrenzte Anzahl empirischer Arbeiten, die in strukturierter Weise den Einfluss verschiedener Aspekte auf die Einschätzung des Zusatznutzens untersucht haben. Bestehende Literatur bezieht sich entweder auf die Zeit vor dem AMNOG oder bietet keine Inferenzanalyse zur Identifikation von kausalen Effekten auf das Entscheidungsergebnis sowie der Höhe des gewährten Herstellerrabattes, vgl. zum Beispiel (Bekkering and Kleijnen, 2008; Kreis and Busse, 2012). Zudem existierte keine Datenbank, die die Informationen aus den Nutzenbewertungen sowie den Ergebnissen der Preisverhandlungen für wissenschaftliche Zwecke strukturiert zur Verfügung stellt. Dies ist jedoch zwingend erforderlich, um bestehende Unsicherheiten über die Entscheidungsfindung der beteiligten Gremien und die daraus resultierenden Transaktionskosten, die durch Informationsasymmetrien zwischen den beteiligten Stakeholdern entstehen, zu reduzieren. Nicht zuletzt muss verhindert werden, dass die Informationsasymmetrien zur Wahrnehmung eines unfairen Entscheidungsprozesses führen, da hierunter die Akzeptanz des Verfahrens leidet. Zudem können auf internationaler Ebene Analysen zu den AMNOG-Verfahren einen Beitrag zu der bestehenden Forschungslücke über die Auswirkungen einzelner Prozesskomponenten auf Entscheidungen über die Erstattungsfähigkeit liefern.

Im Rahmen des Projektes galt es daher diejenigen Kriterien zu identifizieren, die zu einer positiven oder negativen Einschätzung des Zusatznutzens führen. Dazu gehören (a) die seitens der Entscheider gestellten Anforderungen an die Qualität der einen Zusatznutzen begründenden Evidenz, (b) deren Darstellung, die (c) Charakteristika der jeweils der Entscheidung zu Grunde liegenden Arzneimittel, (d) die prozedurale Ausgestaltung des Entscheidungsprozesses sowie (e) die Budgetwirkung der Arzneimittel.

Daher wurden anhand der bestehenden Nutzenbewertungen seit Anfang 2011 und unter Verwendung von Regressionsverfahren Einflussfaktoren für die Bestimmung des Zusatznutzens sowie der Höhe des zu entrichtenden Rabattes identifiziert. Das im Antrag beschriebene Arbeitsprogramm wurde entsprechend umgesetzt. Unter Verwendung der AMNOG-Datenbank sind im Projektverlauf drei Forschungsarbeiten entstanden, die folgende Teilaspekte gemäß Arbeitsprogramm und darüber hinaus gehende Fragestellungen bearbeiteten:

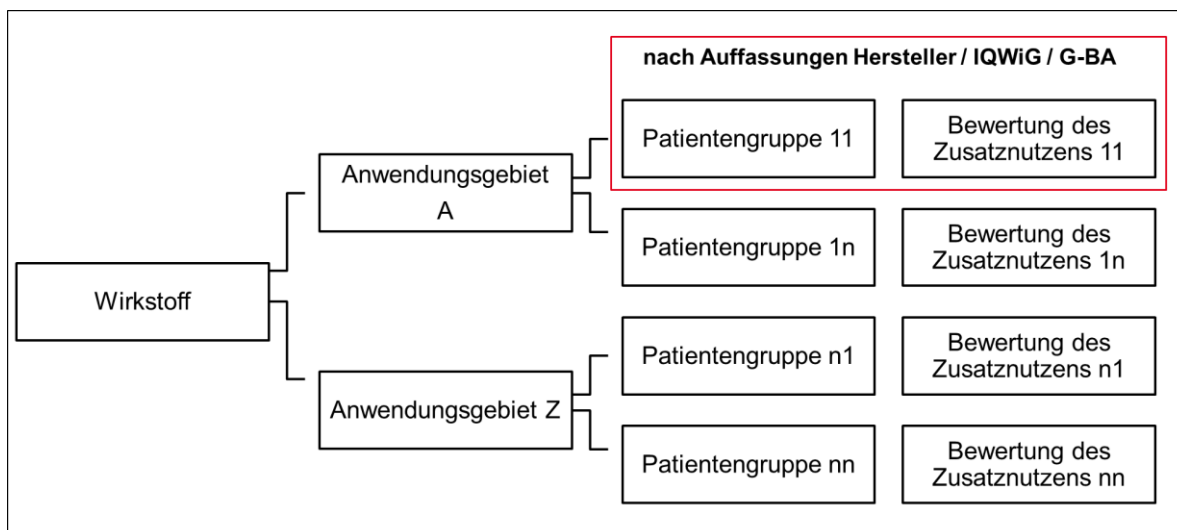
1. Analyse von Effekten der Nutzenbewertung und / oder des Entscheidungsprozesses auf den Preis bzw. die Höhe des zu entrichtenden Rabattes
2. Frühe Nutzenbewertung nach AMNOG – Internationaler Vergleich mit Entscheidungen in England, Schottland und Australien
3. Einfluss der Bewertung über den Zusatznutzen neuer Wirkstoffe auf das Adoptionsverhalten durch Ärzte

2.2 Arbeitsprogramm: Erhebung aller AMNOG Entscheidungen 2011 – 2015 und Erstellung einer Datenbank

Zur Untersuchung der Forschungsfragen war die zweifache Erhebung aller Entscheidungen nach AMNOG in Form einer Datenbank das zentrale Element des Projektes. Hierzu wurden im Projektverlauf alle seitens des G-BA abgeschlossenen Entscheidungen zwischen Januar 2011 und Dezember 2015 durch studentische Hilfskräfte erfasst. Die erhobenen Datenpunkte erfassen zu jedem bewerteten Wirkstoff Daten zu der vom Hersteller eingereichten Evidenz, die Entscheidung des G-BA sowie dessen Bewertung der Evidenz, die Bewertung des IQWiG, der Preisverhandlungen des GKV-Spitzenverbands sowie Informationen zu Arzneimittelpreisen gemäß Lauer-Taxe.

Insgesamt wurden 170 Entscheidungen zu 137 Wirkstoffen erfasst. Dies korrespondiert mit 215 Anwendungsgebieten und 527 Patientengruppen. Je Wirkstoff sind in der Regel mehrere Patientengruppen erfasst in potenziell unterschiedlichen Anwendungsgebieten, für die sich die Entscheidungsergebnisse unterscheiden. Zudem gibt es auf dieser Ebene Variation in der zur Verfügung stehenden Evidenz. Abbildung 1 zeigt die Verknüpfung der verschiedenen Ebenen:

Abbildung 1: erfasste Beobachtungsebenen der AMNOG-Datenbank

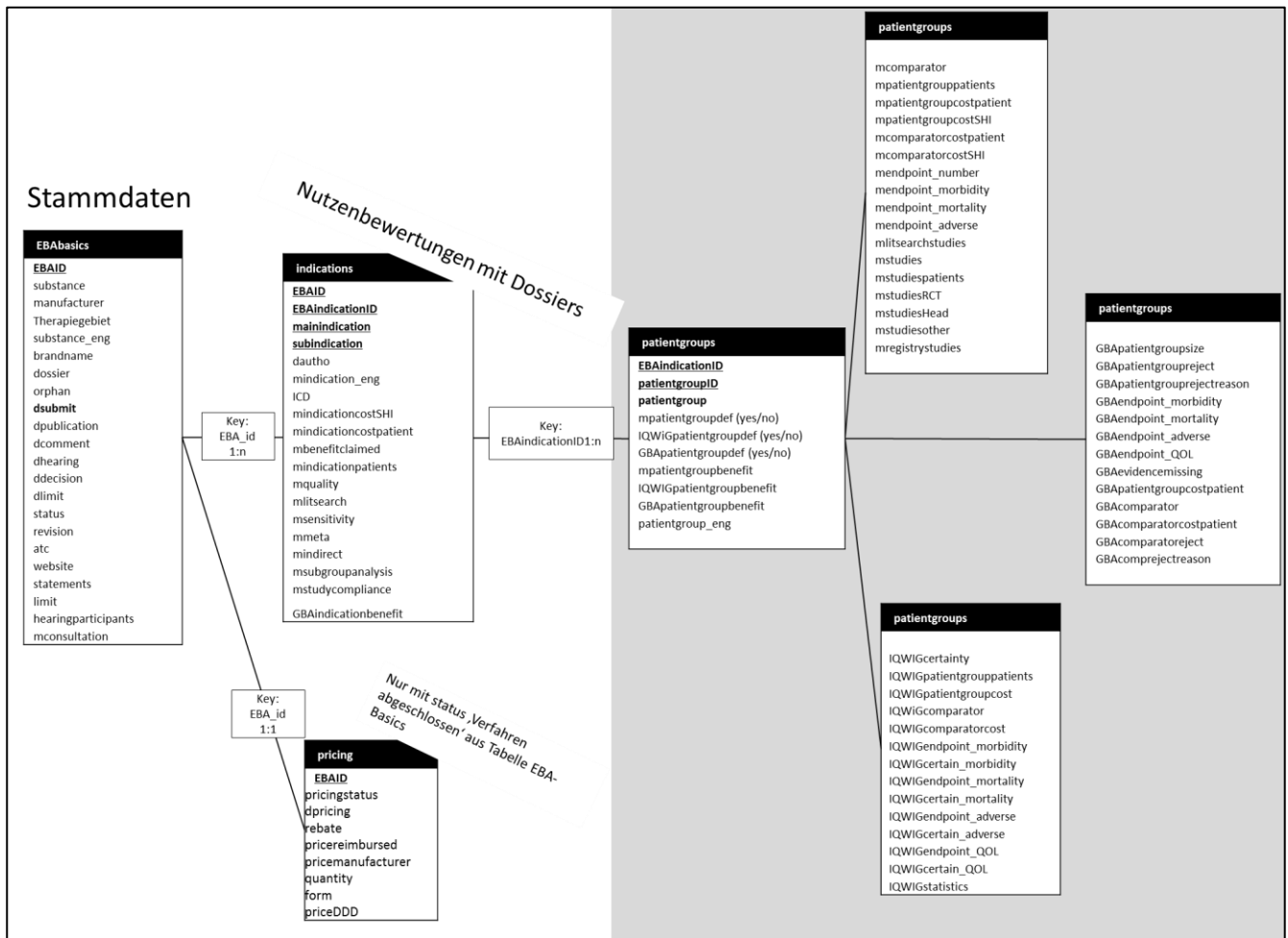


Die AMNOG-Datenbank ist als relationale Datenbank in MS-Excel angelegt. Insgesamt wurden 118 Variablen in vier Tabellen erfasst:

- Tabelle *EBABasics*: Stammdaten der Entscheidung
- Tabelle *Indications*: Daten auf Ebene Anwendungsgebiet
- Tabelle *Patientengroups*: Daten auf Ebene Patientengruppe
- Tabelle *Pricing*: Daten zu Preisverhandlungen

Alle Tabellen sind mittels geeigneter Primärschlüssel verknüpft. Eine Dokumentation der Datenbank ist dem Anhang beigefügt. Abbildung 2 zeigt das Modell der Datenbank.

Abbildung 2: Datenbankmodell der AMNOG-Datenbank



Die unabhängige und zweifache Erhebung der Datenpunkte zeigte, dass erhebliche Interpretationsspielräume in der Erfassung der Patientengruppen sowie einzelner Datenpunkte vorhanden waren. Tabelle 1 zeigt die Anzahl der erfassten Variablen sowie die Anzahl der Datenpunkte, bei denen eine Validierung stattgefunden hat.

Tabelle 1: Abweichungen zwischen zwei Erhebungen der AMNOG-Nutzenbewertung

	Table			
	EBAbasics	Indications	Patientgroup	Pricing
Number of Variables	23	18	58	19
Number of Observations with Some Compared Variables Unequal	112	163	410	
Number of Observations with All Compared Variables Equal	0	0	1	no double data collection
Number of Variables Compared with All Observations Equal	3	2	3	
Number of Variables Compared with Some Observations Unequal	19	16	55	
Number of Variables with Missing Value Differences	12	15	34	
Total Number of Values which Compare Unequal	525	756	6472	

Die im Rahmen dieses Projektes entwickelte und qualitätsgesicherte Datenbank zu den AMNOG-Entscheidungen wird zu wissenschaftlichen Zwecken auf den Webseiten der Projektleitung zur Verfügung gestellt (DOI: 10.13140/RG.2.2.18391.16809).

- Universität Hamburg: <https://www.bwl.uni-hamburg.de/hcm/forschung/abgeschlossene-dfg-projekte.html>
- Universität Duisburg-Essen: https://www.hcm.wiwi.uni-due.de/index.php?id=21609&no_cache=1&ADMCMDCooluri=1

Dazu ist eine Datensatzbeschreibung inklusive aller erstellten Variablen über die Webseite des Hamburg Center for Health Economics öffentlich verfügbar. Wissenschaftlern, die die Entscheidungsdatenbank ebenfalls für Forschungszwecke nutzen wollen, soll diese Datenbasis nach Erklärung der Forschungsabsicht unter Ausschluss einer kommerziellen Verwendung zugänglich gemacht werden.

2.3 Ergebnisse aus der Verwendung der Datenbank für wissenschaftliche Analysen

2.3.1 Analyse von Effekten der Nutzenbewertung auf den Preis bzw. die Höhe des zu entrichtenden Rabattes

Die Forschungsfrage des Projektes wird in der Studie von (Lauenroth and Stargardt, 2017) beantwortet: „Pharmaceutical Pricing in Germany: How Is Value Determined within the Scope of AMNOG?“. In: Value in Health., 20(7):927-935. Die Ergebnisse sind Veröffentlichung zu entnehmen, nachfolgend ist das Abstract dargestellt.

Objectives: To analyze how value is determined within the scope of the German Pharmaceutical Restructuring Act, which came into effect in 2011.

Methods: Using data from all pharmaceuticals that had undergone assessment, appraisal, and price negotiations in Germany before June 30, 2016, we applied generalized linear model regression to analyze the impact of added benefit on the difference between negotiated prices and the prices of comparators. Data were extracted from the Federal Joint Committee's appraisals and price databases. We specified added benefit in various ways. In all models, we controlled for additional criteria such as size of patient population, European price levels, and whether the comparators were generic.

Results: Our regression results confirmed the descriptive results, with price premiums reflecting the extent of added benefit as appraised by the Federal Joint Committee. On the substance level, an added benefit was associated with an increase in price premium of 227.2% ($P < 0.001$) compared with no added benefit. Moreover, we saw increases in price premium of 377.5% ($P < 0.001$), 90.0% ($P < 0.001$), and 336.8% ($P < 0.001$) for added benefits that were “considerable,” “minor,” and “not quantifiable,” respectively. Beneficial effects on mortality were associated with the greatest price premium (624.3%; $P < 0.001$), followed by such effects on morbidity (174.7%; $P < 0.001$) and adverse events (93.1%; $P = 0.019$).

Conclusions: Price premiums, or “value,” are driven by health gain, the share of patients benefiting from a pharmaceutical, European price levels, and whether comparators are generic. No statement can be made, however, about the appropriateness of the level of price premiums.

Der Beitrag wurde auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie im März 2016 in Berlin sowie auf Konferenz der European Health Economics Association im Juli 2016 in Hamburg vorgetragen und diskutiert.

2.3.2 Frühe Nutzenbewertung nach AMNOG – Internationaler Vergleich mit Entscheidungen in England, Schottland und Australien

Neben Einflussfaktoren auf die Bewertung des (Zusatz-)nutzens wurde im Projektverlauf die Perspektive um einen internationalen Vergleich erweitert. Die Ergebnisse des nachfolgenden Abstracts wurden (2016) veröffentlicht unter: Fischer, Katharina Elisabeth; Heisser, Thomas; Stargardt, Tom (2016): „Health benefit assessment of pharmaceuticals: An international comparison of decisions from Germany, England, Scotland and Australia“. In: Health Policy. 120 (10), S. 1115–1122, DOI: 10.1016/j.healthpol.2016.08.001.

Background: Little is known on the performance of the newly introduced health benefit assessment process, AMNOG, in Germany compared to other health technology assessment agencies.

Objective: We analysed whether decisions of the German Federal Joint Committee (FJC) deviate from decisions of the UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the Scottish Medicines Consortium (SMC) and the Australian Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).

Methods: We analysed decisions made for comparable patient subgroups by the four agencies between 2011 and 2014. First, decisions were compared (a) by their final outcome, i.e. whether a health benefit was identified, and (b) by the agencies’ judgement on comparative effectiveness. Subsequently, we partially explored reasons for differences between HTA agencies.

Results: From the 192 FJC decisions, we identified 55 that overlapped with NICE, 166 with SMC and 119 with PBAC. FJC agreed with NICE in 40% in final outcome (Cohen’s kappa= -0.13). Similar results were obtained for FJC and SMC (47.6%, kappa= 0.03) and FJC and PBAC (48.7%, kappa= 0.07). Agreement increased when comparing judgements based on comparative effectiveness only. However, the FJC’s final decision was positive only in 43.6%, 39.2% and 44.5% of the patient subgroups, as opposed to 74.5% (NICE), 68.7% (SMC), and 68.9% (PBAC), respectively.

Conclusion: We show that the FJC - an agency relatively new in structurally assessing the health benefit of pharmaceuticals - deviates considerably in decisions compared to other HTA agencies. Our study also reveals that the FJC tends to appraise stricter than NICE.

Der Beitrag wurde auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie im März 2016 in Berlin und im Rahmen der Veranstaltung Research Results Live im Oktober 2015 zum Thema „AMNOG: Erwartungen, Ergebnisse, Effekte“ (<https://www.hche.de/veranstaltungen/research-results-live.html>) vor Vertretern aus Gesundheitspolitik und Praxis präsentiert und diskutiert.

2.3.3 Einfluss der Bewertung über den Zusatznutzen auf das Adoptionsverhalten neuer Wirkstoffe durch Ärzte

Neben dem internationalen Vergleich der Entscheidungen wurde zusätzlich die Perspektive um die Analyse der Auswirkung eines positiven Zusatznutzens auf die Verordnungsentscheidungen (Diffusion) von Ärzten erweitert. Hierzu wurde die AMNOG-Datenbank mit Daten des CEGEDIM-Verordnerpanels (nun IMS-Verordnerpanel) von 2,026 Ärzten sowie Daten zu den Ausgaben für Marketing auf Wirkstoffebene verknüpft. Der Beitrag wurde im Rahmen der Veranstaltung Research Results Live im Oktober 2015 zum Thema „AMNOG: Erwartungen, Ergebnisse, Effekte“ (<https://www.hche.de/veranstaltungen/research-results-live.html>) vor Vertretern aus Gesundheitspolitik und Praxis präsentiert und diskutiert. Zudem wurde das Abstract auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie im März 2015 in Bielefeld präsentiert und ist bei der Academy of Management Annual Conference 2017 angenommen (siehe Anhang).

Die Ergebnisse liegen in Form eines Arbeitspapiers vor. Es ist vorgesehen, das Manuskript in einer international referierten Fachzeitschrift einzureichen. Nachfolgend eine Zusammenfassung der Ergebnisse:

Background: The diffusion of new products has been shown to take considerable time and is typically not uniform across social systems. According to the theory of the diffusion of innovations, new technology is adopted if potential adopters perceive the combined value of the attributes of new a technology or product greater than the value of an existing technology. Literature has spent a great deal in finding the drivers of influences of product adoption and diffusion within social systems. In this study, we argue that the perceived product quality also depends on signals for objective product quality besides the subjective information signals. In fact, objective product quality is one of the factors to influence technology adoption in the theory on diffusion of innovations, but has been neglected widely (Rogers, 2003). Moreover, although its influence has been acknowledged (Manchanda et al., 2005), there are only a few studies that have dealt with product quality in the specific context of pharmaceutical markets.

Objectives and hypotheses: The objective of this study was to analyze the impact of an objective signal for product quality on adoption decisions. We control for the direction of the signal (positive or neutral / negative) as well as the timing of endorsement a change agent, the Federal Joint Committee (FJC) in our case.

We use the pharmaceutical market as an example to examine the adoption decisions of physicians regarding new pharmaceuticals. To measure product quality objectively, we used the information about a pharmaceutical's health benefit as stated in the health technology assessments of an independent agency. The decisions made by the German Federal Joint Committee served as example to analyse the time from market authorization to first prescription in a panel of 3,026 physicians active in outpatient care for 21 products. Based on the theory of diffusion of innovations and literature on the dynamics of decision-making that considers the uncertainty of potential adopters in their decision to use a technology we test two hypotheses:

Hypothesis 1 (Product quality signal). Products with overall positive product quality are adopted faster. Ceteris paribus, products with negative product quality are adopted slower.

Hypothesis 2 (Information and communication effect): Conditional on the timing of the information signal by the change agent, the signal on product quality is reinforced. I.e. disclosure of information on positive product quality increases the speed of adoption. Ceteris paribus, disclosure of information on negative or neutral product quality decreases the speed of adoption.

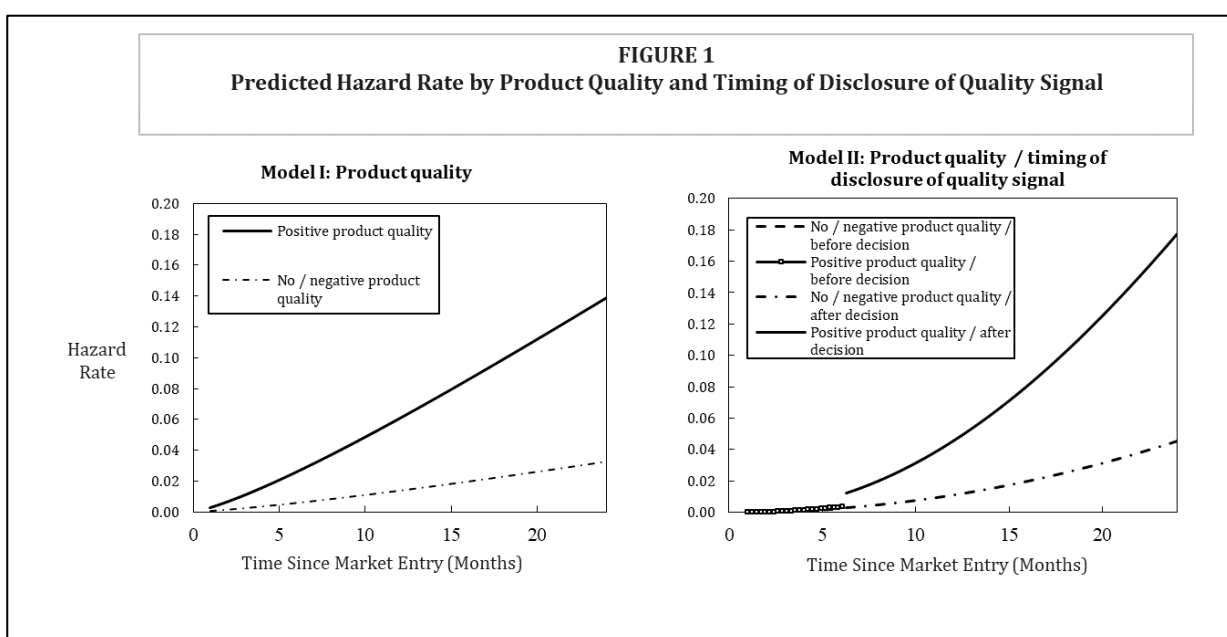
Methods: From the HCHE AMNOG database, we identified decisions on 21 substances between January 2011 and March 2014. We used several data sources to combine adoption decisions, the ratings of the Federal Joint Committee, information about side-effect, prices, marketing, the body of evidence provided and physician characteristics. We examined the diffusion paths (hazard functions)

for our products using accelerated failure time models. To measure the influence of product quality on adoption, we specified two models in the failure time analyses. Model I analyses effect of the direction of product quality, i.e. we differentiate whether positive product quality was attested by the change agent or not (variable: quality). Model II separates the information and communication effect as we account for the timing of the decision. We adjusted for unobservable variables that are constant over time by clustering of standard errors.

Results: We observed 134,525 prescriptions corresponding with 7,356 adoption decisions of the 2,293 individuals. This corresponded to gross sales of about 70 million EUR across all products in the sample. For 11 of the 21 substances that we included, the change agent attested a positive product quality compared to the current technology used. 57.14% of the products were for chronic conditions.

In presence of positive product quality compared to the current market environment, the time to adoption decreases (Hypothesis 1, effect estimate: -1.193, $p < 0.01$). The number of registered side effects which is an alternative measure of quality in the model, showed no significant effect on the speed of adoption. Higher marketing spending as reflected by the stock of detailing (OR:0.996, $p < 0.01$), specialist status (OR:0.785, $p < 0.1$), the share of patients in a practice insured by SHI (OR:0.236, $p < 0.05$), and the physician being male (OR:0.881, $p < 0.01$) were also factors that contributed to faster adoption. On the contrary, a higher product price (OR:1.001, $p < 0.01$) and the physician working in a group practice setting (OR: 1.152) had a positive effect coefficient in the failure time model. These factors decelerate the time until the first adoption, i.e. product adoption is slower.

Regarding Hypothesis 2, the analysis showed a significant relationship between product quality and speed of adoption when we accounted for the timing of disclosure of information by the change agent (Model II). When the change agent has announced its rating of product quality, individuals adopted products with positive product quality significantly faster (OR: 0.46). Here, the chance that the individual has not adopted the product by the end of the observation period is reduced by 64% compared to the situation before the decision was announced and for products with no / negative product quality. At the same time, we observed that adoption decisions for products with no or negative product quality compared to existing technology were made slower compared to the situation before disclosure of the appraisal decision (OR: 10.252, $p < 0.01$). Comparing products with positive product quality to those with no / negative quality, we did not find a significant difference in effects. For our alternative measure for product quality, we find that a higher number of side effects registered significantly decelerates product adoption (OR: 1.637). Figure 1 displays predicted effects from both models.



Discussion: We found important and interesting results regarding the impact of product quality on product adoption. We cannot reject the hypothesis that products with positive product quality (i.e. pharmaceuticals with an added health benefit) are adopted faster. Furthermore, in differentiating between the direction of the quality signal and the timing of communication by the change agent, we further show that the change agency influences the dynamic adoption decisions to wait and gather further information or adopt a technology. Once the decision is published, uncertainty about product quality is reduced from the perspective of the potential adopter.

Our study offers managerial implications for innovating firms in form of the value gained from having a product being endorsed by a change agent. Compared to traditional approaches for marketing, we find that having a positive recommendation values 388 EUR per physician in spending for detailing. Over all potentially eligible physicians in the German for each compound leads to a 'value' of the G-BA's recommendation between 250,000 EUR and 60 Mio EUR per product for a company.

2.3.4 Potenzielle Folgeuntersuchungen

Eine Fortschreibung der AMNOG-Datenbank über das Jahr 2015 hinaus ist bei weiterer Finanzierung möglich und in Bezug auf die langfristige Analyse der Wirkungen des AMNOGs überaus sinnvoll. Darüber hinaus gibt es weitere Fragestellungen, welche unter Verwendung der vorhandenen Datenbank bearbeitet werden können. Diese umfassen insbesondere:

- Analyse der Rolle der beteiligten Stakeholder am AMNOG-Prozess und deren Rolle im Nutzenbewertungsverfahren, Einordnung der Ergebnisse im Kontext existierender Stakeholdertheorien
- Transparenz und Konsistenz der Ergebnisse von Erstattungsentscheidungen vor dem Hintergrund der Pluralität internationaler Entscheidungsprozesse, insbesondere Vergleich mit Ländern, deren Entscheidungsprozesse ebenfalls zweistufig verlaufen, z.B. mit der französischen Haute Autorité de Santé
- Auswirkung der Entscheidungen auf Patientengruppenebene; Auswirkung auf potentielle Änderungen in der Verfügbarkeit neuer Arzneimittel auf den Gesundheitszustand von Patienten; Auswirkung von durch AMNOG-Entscheidungen indizierten Medikationswechsell auf Gesundheitsoutcomes, aber auch Compliance, Kosten, Inanspruchnahme
- Auswirkungen der Einführung von AMNOG auf die Preisbildung und etwaigen Launch Delay.

2.4 Verwertbarkeit, Kooperationspartner und Qualifikation des wissenschaftlichen Nachwuchses

Folgende Personen haben im Sinne von Kooperationspartnern und Projektmitarbeitern an den Ergebnissen des Projektes beigetragen:

- *Studentische Hilfskräfte, die die Erstellung der Datenbank unterstützt haben:*
 - an der Universität Hamburg: Benjamin Birkner (Juni 2015 – Juni 2016), Maximilian Kunz (Juni 2016), Anna Ihlenfeld (Juni – September 2016), Victoria Lauenroth (Juli 2014 – März 2015), Mirko von Hein (Oktober 2014 – Dezember 2015)
 - an der Universität Duisburg-Essen: Adriane Bachus (Juni 2017), Konstantin Kunze (September 2016-Mai 2017)
- *Kooperationspartner im Sinne von Ko-Autoren*
 - Prof. Dr. Kay Peters, Lehrstuhl für Dialogmarketing, Universität Hamburg

- Victoria Lauenroth, wissenschaftliche Mitarbeiterin, Universität Hamburg (ab 2016)
 - Thomas Heisser, M. Sc. Epidemiology, Ludwig-Maximilians-Universität München, Praktikant am HCHE
- *Qualifikation des wissenschaftlichen Nachwuchses im Zusammenhang mit dem Projekt (z.B. Diplome, Promotionen, Habilitationen usw.)*
- Qualifikation zur Juniorprofessur:

Dr. Katharina Fischer, MBR: Ruf auf die W1-Juniorprofessur empirische Gesundheitsökonomik ab 01.09.2016, Fakultät für Wirtschaftswissenschaften, Universität Duisburg-Essen
 - Promotionen

Victoria Lauenroth, M.Sc., Titel: „Modifikation des Ordnungsverhaltens durch die Arzneimittelnutzenbewertung und durch die Einführung der stationären Entlassungsverordnung“ (in Bearbeitung)
 - Masterarbeiten

an der Universität Hamburg

- Clara Lux, M.Sc. Betriebswirtschaftslehre: Thema: Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach AMNOG — Ein internationaler Vergleich der Entscheidungsergebnisse: Ausgezeichnet mit dem DGFMA Wissenschaftspreis 2014, 1. Preis (<http://www.dfgma.de/>)
- Christine Carstens M.Sc. Betriebswirtschaftslehre; Thema: Regulierung von Preisen und Wettbewerb des patentgeschützten Arzneimittelmarkts – Vergleich von Industrien, Ausgezeichnet mit dem DGFMA Wissenschaftspreis 2015, 2. Preis (<http://www.dfgma.de/>)
- Thomas Heisser, M.Sc. Epidemiology Ludwig-Maximilians-Universität München: Health Benefit Assessment of Pharmaceuticals: An International Comparison of Decisions From Germany, England, Scotland and Australia, 2015
- Victoria Lauenroth, M.Sc. Health Economics und Health Care Management, Thema: Do Prices Reflect G-BA's Decisions on Added Benefit?, 2016
- Jan Gottal, M.Sc. Betriebswirtschaftslehre: Die Auswirkung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes auf die Diffusion neuer Arzneimittel, 2016,
- Elred Mund, M.Sc. Health Economics & Health Care Management: Marktzugang von Arzneimitteln der personalisierten Medizin in Zeiten des AMNOG, 2017
- Maximilian Kunz, M.Sc. Betriebswirtschaftslehre AMNOG: Einfluss des Stellungnahmeverfahrens auf die Entscheidung des G-BA, Abgabe Sommer 2017
- Melanie Rittmeier, M.Sc. Health Economics & Health Care Management, Marktzugang von Arzneimitteln der personalisierten Medizin in Zeiten des AMNOG, Abgabe Sommer 2017

an der Universität Duisburg-Essen

- Erika Kunz, M.Sc. Gesundheitsökonomik, Universität Duisburg-Essen: Erstattungsentscheidungen für Krebstherapien - NICE's cost per QALY Ansatz und der G-BA im Vergleich, Abgabe Winter 2017

Eine wirtschaftliche Verwertung der Ergebnisse ist nicht vorgesehen.

Literaturverzeichnis

- Bekkering, G.E., Kleijnen, J., 2008. Procedures and methods of benefit assessments for medicines in Germany. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care* 9 Suppl 1, 5–29. doi:10.1007/s10198-008-0122-5
- Fischer, K.E., Heisser, T., Stargardt, T., 2016. Health benefit assessment of pharmaceuticals: An international comparison of decisions from Germany, England, Scotland and Australia. *Health Policy* 120, 1115–1122. doi:10.1016/j.healthpol.2016.08.001
- Kreis, J., Busse, R., 2012. From evidence assessments to coverage decisions? The case example of glinides in Germany. *Health Policy* 104, 27–31. doi:10.1016/j.healthpol.2011.11.006
- Lauenroth, V.D., Stargardt, T., 2017. Pharmaceutical Pricing in Germany: How Is Value Determined within the Scope of AMNOG? *Value in Health* 20, 927–935. doi:10.1016/j.jval.2017.04.006
- Manchanda, P., Wittink, D., Ching, A., Cleanthous, P., Ding, M., Dong, X., Leeflang, P., Misra, S., Mizik, N., Narayanan, S., Steenburgh, T., Wieringa, J., Wosinska, M., Xie, Y., 2005. Understanding Firm, Physician and Consumer Choice Behavior in the Pharmaceutical Industry. *Marketing Letters* 16, 293–308. doi:10.1007/s11002-005-5893-1
- Rogers, E.M., 2003. *Diffusion of innovations*, 5th ed. Free Press, New York, NY [u.a.].

4. Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung: In industrialisierten Ländern haben sich Prozesse etabliert, die die Erstattungsfähigkeit neuer Gesundheitstechnologien bewerten. Für die deutsche gesetzliche Krankenversicherung haben sich dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) im Jahr 2011 Rahmenbedingungen für patentgeschützte Arzneimittel stark verändert. Hersteller müssen innerhalb von drei Monaten nach Markteintritt beim entscheidenden Gremium, dem gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), ein Dossier einreichen, das den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Vergleich zur Standardtherapie belegt. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertet das Dossier, auf dessen Basis der G-BA eine Entscheidung über den Zusatznutzen trifft.

Ziel dieses Projektes war es anhand der bestehenden Nutzenbewertungen seit Anfang 2011 unter Verwendung von Regressionsverfahren Einflussfaktoren für die Bestimmung des Zusatznutzens sowie der Höhe des zu entrichtenden Rabattes zu identifizieren.

Methoden: Zur Untersuchung der Forschungsfragen war die zweifache Erhebung aller Entscheidungen nach AMNOG in Form einer Datenbank zentrales Element des Projektes. Hierzu wurden im Projektverlauf alle seitens des G-BA abgeschlossenen Entscheidungen zwischen Januar 2011 und Dezember 2015 erfasst. Die erhobenen Datenpunkte erfassen zu jedem bewerteten Wirkstoff zudem Daten zu der vom Hersteller eingereichten Evidenz, zur Bewertung des IQWiG, zur Entscheidung des G-BA sowie dessen Bewertung der Evidenz, zu den Preisverhandlungen des GKV-Spitzenverbands sowie Informationen zu Arzneimittelpreisen gemäß Lauer-Taxe.

Ergebnisse: Unter Verwendung der entwickelten Datenbank wurden unter Hinzunahme weiterer Datenquellen im Rahmen des Projektes drei Aspekte untersucht:

1. Die Analyse der Effekte der Nutzenbewertung und des Entscheidungsprozesses auf den Preis zeigte (Lauenroth und Stargardt, 2017, Value in Health), dass die Preisaufschläge auf die zweckmäßige Vergleichstherapie - Ergebnis der Preisverhandlungen - die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA reflektiert. Sprach sich der G-BA für einen Zusatznutzen auf Wirkstoffebene aus, betrug der verhandelte Aufschlag auf die Jahrestherapiekosten der Vergleichstherapie im Vergleich zu Medikamenten ohne Zusatznutzen durchschnittlich 227.2%. Die Höhe des Preisaufschlages variierte nach dem vom G-BA festgestellten Ausmaß des Zusatznutzens.
2. Im internationalen Vergleich der AMNOG-Entscheidungen mit denen aus England, Schottland und Australien zeigten sich deutliche Unterschiede in den Entscheidungsergebnissen (Fischer, Heisser, Stargardt, 2016, Health Policy). Im Vergleich zum englischen National Institute for Care Excellence scheint der G-BA strenger zu entscheiden.
3. Betrachtet man die Auswirkung der Einschätzung über den Zusatznutzen auf die Ausbreitung der Wirkstoffe durch Verordnungsentscheidungen der Ärzte, zeigte sich, dass sich Wirkstoffe mit positiver Nutzenbewertung schneller im Markt ausbreiten als Wirkstoffe, die bei denen kein Zusatznutzen ausgesprochen wurde. Somit wird das Informationssignal der Nutzenbewertung als Referenzpunkt für Qualität gesehen und hat damit auch einen Einfluss auf die Diffusion neuer Wirkstoffe.

Schlussfolgerungen

Insgesamt hat das AMNOG nicht nur zu großen systemischen Änderungen bei der Erstattung von Arzneimitteln geführt. Vielmehr zeigt sich, dass hierdurch auch ein Einfluss auf die Marktausbreitung neuer Produkte entsteht. Die Verhandlungsergebnisse, d.h., die verhandelten Preise, folgen in ihrer Abstufung dem Ausmaß des Zusatznutzens. Inwieweit das aus dem Prozess resultierenden Preisniveau und die Unterschiede im Entscheidungsverhalten im Vergleich zu anderen HTA-Institutionen die gesamtgesellschaftlichen Präferenzen widerspiegeln, ist in künftigen Forschungsvorhaben zu untersuchen. Dies gilt ebenfalls für allenfalls in der langen Frist untersuchbaren Einflüsse auf den Zugang zu Arzneimitteln.