

Rechte und Pflichten des pharmazeutischen Unternehmens bei der frühen Nutzenbewertung

**Rechtsanwalt Dr. Bernhard Maassen
Rechtsanwälte Hengeler Mueller**

**Rechtssymposium des G-BA
zur frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AMNOG)
am 16. November 2010 in Berlin**

Übersicht

Frühe Nutzenbewertung – Rechte / Pflichten des phU

Vorbemerkungen

Geltungsbereich der Regelung - die betroffenen Arzneimittel

Rechte und Pflichten des pharm. Unternehmers bei der frühen NB

Zusammenfassung; Ausblick

Frühe Nutzenbewertung

Geltungsbereich der gesetzlichen Regelung -1-

1. Neuzugelassene erstattungsfähige Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen (35a I 1)

Geltung für alle Arten von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, auch für

- Arzneimittel, die pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Festbetragsarzneimitteln sind und daher in eine Festbetragsgruppe einbezogen werden können
- Arzneimittel für seltene Leiden (orphan drugs); hier ist allerdings der Zusatznutzen durch die Zulassung belegt und Angaben zu Nutzen/Zusatznutzen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sind nicht erforderlich (35a I 9)

Neue Wirkstoffe:

Keine gesetzliche Definition im AMNOG oder SGB V, aber nach der Gesetzesbegr. sind neue Wirkstoffe solche, deren Wirkung bei der erstmaligen Zulassung der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind und die daher der Verschreibungspflicht unterliegen (Verweis auf 48 I 1 Nr. 3 AMG u. VO EG 726/2004). Unklar ist, für welchen Zeitraum ab Zulassung ein Wirkstoff noch als „neu“ anzusehen ist. Definition wünschenswert.

2. Bereits zugelassene und im Verkehr befindliche Arzneimittel (mit noch neuen oder bekannten Wirkstoffen): hier kann der G-BA eine nachträgliche schnelle Nutzenbewertung veranlassen, vorrangig bei Arzneimitteln, die für die Versorgung von Bedeutung sind oder die mit bereits frühbewerteten nicht-festbetragsfähigen Arzneimitteln in Wettbewerb stehen (35a VI)

Frühe Nutzenbewertung

Geltungsbereich der gesetzlichen Regelung -2-

3. Bei Zulassung eines neuen Anwendungsgebiets
 - für ein nach Inkrafttreten des Gesetzes zugelassenes Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen (§ 35a I 3);
 - für bereits zugelassene und im Verkehr befindliche Arzneimittel, für die der G-BA eine nachträgliche schnelle Nutzenbewertung veranlasst hat (§ 35a VI 1 und 4 sowie Gesetzesbegr.).
4. Zulassung von sonstigen Innovationen mit Zusatznutzen (z.B. wesentlich verbesserte Dosierung oder neue Darreichungsform): frühe Nutzenbewertung nur auf Veranlassung des G-BA (§ 35a VI 1); dies sollte auch für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gelten, die nach Inkrafttreten des Gesetzes erstmals neu zugelassen worden sind (§ 35a VI 1 hat den Charakter einer Auffangregelung).
5. Freistellung von der frühen NB durch den G-BA auf zu begründenden Antrag des pharmazeutischen Unternehmers, „wenn zu erwarten ist, dass der GKV nur geringfügige Ausgaben für das Arzneimittel entstehen werden.“ Freistellung ggf. befristet. Nähere Regelung in der VerfO des G-BA.

Frühe Nutzenbewertung

Rechte / Pflichten des pharmazeutischen Unternehmers

1. Recht auf (kostenpflichtige) Beratung durch den G-BA

2. Pflicht zur Übermittlung von Informationen (insbes. Nutzen-Dossier)

3. Recht auf zutreffende Bewertung des (Zusatz-)Nutzens

- Recht auf ein faires Bewertungsverfahren (einschl. Rechtsmittelverfahren)
- Recht auf eine faire Nutzenbewertung in der Sache

Frühe Nutzenbewertung

Recht auf (kostenpflichtige) Beratung (35a VII)

Recht auf frühzeitige wissenschaftliche und verfahrenstechnische Beratung durch den G-BA (35a VII)

- **Allgemeine Auskünfte über das Verfahren**
- **Beratung zu konkreten Inhalten der vorzulegenden Nachweise**
- **Erörterung von Fragen zur Vergleichstherapie, zu geeigneten Studiendesigns (insbesondere Endpunkten) und zum Nachweis eines Zusatznutzens auch bereits vor Beginn von Zulassungsstudien der Phase III unter Beteiligung des BfArMs**
- **Möglichkeit der Vereinbarung (35a VII 3)**
 - **über die Inhalte der Beratung, also z.B. Studiendesign, Endpunkte**
 - **über die Unterlagen, die bei der frühen NB zum Nachweis (insbesondere eines Zusatznutzens) vorzulegen sind**
 - **über einen frühzeitigen und elektronischen Informationsaustausch (Gesetzesbegr.)**
- **Recht auf Erhalt einer Niederschrift über das Beratungsgespräch**
- **Nähere Regelung (einschl. Einbindung IQWiG und Kostenerstattung nach Personal- und Sachaufwand) in der VerfO des G-BA**

Frühe Nutzenbewertung - 1 -

Pflicht zur Übermittlung eines Nutzen-Dossiers

1. Allgemeines

Obliegenheitspflicht von zentraler Bedeutung; Basisdokument für die frühe NB; Kern: Nachweis des (Zusatz-)Nutzens

2. Verfahren

- **Zeitpunkt der Vorlage**

frühestens: ab Einreichung des Zulassungsantrags bei der Zulassungsbehörde

spätestens: zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens (35a I 3) oder der Zulassung neuer Anwendungsgebiete (35a I 3 und VI 4)

- **Nichtvorlage / nicht rechtzeitige Vorlage trotz Aufforderung durch den G-BA: Zusatznutzen gilt als nicht belegt (35a I 5)**
- **Nachreichung von Unterlagen: nur ansatzweise Regelung; Ergänzung in RVO erforderlich**
- **Regelung weiterer Einzelheiten durch RVO des BMG ohne Zustimmung des BR sowie ergänzend durch die VerfO des G-BA**

Frühe Nutzenbewertung - 2 -

Pflicht zur Übermittlung eines Nutzen-Dossiers

3. Inhalt des Dossiers zur frühen Nutzenbewertung (35a I 3)

- **Nach dem Gesetz (35a I 3):**
 - **Zugelassene Anwendungsgebiete**
 - **Medizinischer Nutzen**
 - **Medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**
 - **Alle vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen**
 - **Kosten der Therapie für die GKV**
 - **Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- **RVO des BMG und VerfO des G-BA (35a I 6-7): hier weitere Konkretisierungen, insbesondere Richtlinien für Dossiers, Art und Weise der Angaben aus klinischen Studien, technische Standards für elektronische Einreichung**
- **Orphan Drugs: Medizinischer Zusatznutzen durch Zulassung belegt; kein Nachweis erforderlich**

Frühe Nutzenbewertung

Recht auf ein faires Bewertungsverfahren

- 1 -

1. Allgemeine Überlegungen

- Grundrechtsschutz durch Verfahren (BVerfG)
- Hinreichende demokratische Legitimation der frühen NB (Art. 20 II GG)
 - (1) Ausreichende Vorherbestimmung der Aufgaben und Handlungsbefugnisse der Selbstverwaltungsorgane durch parlamentarisches Gesetz (je stärker der Grundrechtseingriff, um so höher die erforderliche gesetzliche Regelungsdichte). Im vorliegenden Fall also: hohe Regelungsdichte mit klaren Regelungsvorgaben, was auch für die noch ausstehende RVO des BMG gilt.
 - (2) Gewährleistung einer angemessenen Partizipation der vom Selbstverwaltungshandeln Betroffenen am Entscheidungsverfahren: also Präsenz in den Entscheidungsgremien und / oder effektive Verfahrensrechte, die umfassende Verfahrenstransparenz und -partizipation gewährleisten. Erforderlich hier also: die Einräumung von effektiven Verfahrensrechten.
 - (3) Effiziente staatliche Aufsicht mit Beteiligung der Aufsichtsbehörde am Entscheidungsprozess und effektiven Eingriffsbefugnissen. Hier: BMG muss Rechtsaufsicht über die frühe Nutzenbewertung aus verfassungsrechtlichen Gründen umfassend, effektiv und zeitgerecht wahrnehmen.

Frühe Nutzenbewertung

Recht auf ein faires Bewertungsverfahren

- 2 -

2. Offene Punkte und Probleme

- **Scoping (fallbezogene Bestimmung der wesentlichen Bewertungsparameter):** Im Gegensatz zur Kosten-Nutzen-Bewertung (§ 35b I 2) keine Regelung über die (auch mündliche) Anhörung des pharmazeutischen Unternehmers und der Fachkreise
- **State-of-play-Meeting(s)**
- **Verfahrenstransparenz: Zugänglichmachung von Basisdokumenten; Akteneinsicht**
- **Nachreichung von Unterlagen**
- **Kein Prüfungs- und Beanstandungsverfahren des BMG vor Wirksamwerden des Beschlusses über die frühe Nutzenbewertung; § 94 I gilt nicht (§ 35a III 6 Hs. 2)**
- **Kein Widerspruch und keine gesonderte Klage gegen die vorläufige Nutzenbewertung, den abschließenden Beschluss über die Nutzenbewertung (einschl. ggf. der Einbeziehung des Arzneimittels in eine Festbetragsgruppe) (§ 35a VIII 1)**
- **Möglich aber: Antrag beim BMG auf Einleitung eines Verfahrens der Rechtsaufsicht (§ 91 Abs. 8) zur Überprüfung der frühen Nutzenbewertung: Das BMG kann den G-BA verpflichten, Rechtsverletzungen zu beheben (§ 91 VIII 2 i.V.m. 89 I 2 SGB IV). Das BMG muss die Rechtsaufsicht über die frühe Nutzenbewertung aus verfassungsrechtlichen Gründen umfassend, effektiv und zeitgerecht wahrnehmen.**

Recht auf eine faire Bewertung in der Sache

Allgemeine Überlegungen zur Struktur der Nutzen-(Risiko)-Bewertung

- EMA Benefit-Risk Methodology Project, work package 1 v. 30. März 2010
- Größe des Nutzens / Risikos (Nachteils/Schadens) ist das Produkt aus seiner absoluten Größe und seiner Eintrittswahrscheinlichkeit

$N = 0 - 100$; $W = 0 - 1$; Nutzenprodukt $0 - 100$

100	1	100	Nutzen absolut sicher
100	0	0	Nutzen absolut ausgeschl.
100	0.95	95	Nutzen stat.signif.erwiesen
50	0.95	47.5	Nutzen stat.signif.erwiesen
100	0.75	75	Nutzen überwieg.wahrsch.
100	0.5	50	Nutzen offen (50:50-Situat.)
100	0.3	30	Nutzen überw. unwahrsch., aber nicht ausgeschlossen

Recht auf eine faire Bewertung in der Sache

Allgemeine Überlegungen zur Struktur der Nutzen-(Risiko)-Bewertung (Forts.)

- **Schlussfolgerungen**

- (1) Genaue Unterscheidung zwischen Nutzen / Risiko (Schaden/Nachteil) und Eintrittswahrscheinlichkeit (siehe auch EMA Benefit-Risk Methodology Project, Work Package 1 v. 30. März 2010)**
- (2) Genaue Festlegung aller relevanten sachlichen Nutzenaspekte**
- (3) Festlegung von Regeln für die Ermittlung / Berücksichtigung von Eintrittswahrscheinlichkeiten (Maßgeblichkeit der internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin)**

Recht auf eine faire Bewertung in der Sache

Festlegung der relevanten sachlichen Nutzenaspekte (Nutzenbegriff)

- „Nutzen“, „medizinischer (Zusatz)-Nutzen“, „therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen: keine gesetzliche Definition in den Vorschriften über die frühe NB; keine ausdrückliche Bezugnahme auf andere Vorschriften des SGB V
- Hilfsweiser Rückgriff auf die (allgemeine) Nutzendefinition in § 35 I b, § 35b I 4:
 - Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Häufigkeit oder des Schweregrads therapierrelevanter Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität
 - Arzneimittel ist deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche anderen vergleichbaren Arzneimitteln vorzuziehen
- Auch alle sonstigen therapierlevanten wertbildenden Faktoren von Arzneimitteln sollten berücksichtigt werden, auch
 - Anwendungsvorteile (z.B. Einmalgabe/bessere Compliance; leichtere Anwendung)
 - Kostenvorteile (z.B. Ersparungen von Aufwendungen gegenüber der Vergleichstherapie)

Recht auf eine faire Bewertung in der Sache

Festlegung von Regeln für die Ermittlung / Berücksichtigung von Eintrittswahrscheinlichkeiten (Maßgeblichkeit der internationalen Standards der evidenz-basierten Medizin)

Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen - SVR -, Gutachten 2000/2001, Bd. 2, Ziffer 2.3: Möglichkeiten und Grenzen der evidenzbasierten Medizin (EbM) – Grauzonen der ärztlichen Entscheidung:

- **Evidenzbasierte Medizin (EbM) ist „evidence-based“ medicine, nicht Medizin, die sich nur an Evidenz (Sicherheit, statistischer Signifikanz) orientiert, also auf „Evidenz“ basiert (SVR, aaO, Nr. 173)**
- **EbM kann nicht auf eine „Lehre der Evidenzstufen“ reduziert werden, die nur randomisierte kontrollierte Studien (randomised clinical trials - RCTs) bzw. Metaanalysen solcher Studien gelten lässt (SVR, aaO, Nr. 186).**

Die gebräuchlichen in der EbM angewandten Evidenzklassifikationen verdeutlichen, dass die EbM *eine Vielzahl von Studientypen* berücksichtigt (SVR, aaO, Nr. 186), hierunter auch retrospektive Studien (Subgruppenanalyse) und beobachtende Studien (SVR, aaO, Nr. 187). Die EbM lässt also auch weniger große Sicherheiten und Wahrscheinlichkeiten gelten.

Recht auf eine faire Bewertung in der Sache

Festlegung von Regeln für die Ermittlung / Berücksichtigung von Eintrittswahrscheinlichkeiten (Maßgeblichkeit der internationalen Standards der evidenz-basierten Medizin) (Forts.)

- Einer „RCT-Lastigkeit“ stehen insbesondere die beiden EbM-Prinzipien der best available evidence und best feasible evidence entgegen (SVR, aaO, Nr. 189 aE).
 - Das Prinzip der best available evidence fordert nicht, dass sich klinisches Handeln ausschließlich auf die höchste Evidenzstärke gründen muss; in Ermangelung von Studien höchster Evidenzstärke muss sich klinisches Handeln häufig ganz pragmatisch auf das Expertenurteil und die Patientenpräferenzen stützen (SVR, aaO, vor Nr. 205), also auf geringere Sicherheiten und Wahrscheinlichkeiten.
 - Das Prinzip der best feasible evidence fordert eine pragmatische Orientierung der Evidenzstärke von Studien an dem ethisch, finanziell und methodisch Machbaren (SVR, aaO, vor Nr. 205). Aus Gründen der Machbarkeit kann nicht für jede Subgruppe eine Studie mit der erforderlichen Qualität durchgeführt werden (SVR, aaO, Nr. 198 Abs. 2). Es müssen also geringere Sicherheiten und Wahrscheinlichkeiten akzeptiert werden.

Recht auf eine faire Bewertung in der Sache

Festlegung von Regeln für die Ermittlung / Berücksichtigung von Eintrittswahrscheinlichkeiten (Maßgeblichkeit der internationalen Standards der evidenz-basierten Medizin) (Forts.)

- **Der Einsatz von EbM als primäres Mittel der Kostenkontrolle stellt ein Missverständnis der finanziellen Konsequenzen der EbM dar. EbM ist in erster Linie dem Patientenwohl verpflichtet. EbM kann auch zu einer Erhöhung der Kosten beitragen, wenn bislang unterversorgte Patientengruppen so versorgt werden, wie es die beste verfügbare Evidenz nahe legt (SVR, aaO, Nr. 222, Abs. 2)**
- **Ergebnis**
EBM ist in erster Linie dem Patientenwohl verpflichtet und will deshalb nach Möglichkeit Nachweis auf der höchsten Evidenzstufe, akzeptiert aber deshalb auch zum Patientenwohl nach den grundlegenden EbM-Prinzipien der best available evidence und der best feasible evidence die Notwendigkeit der Entscheidung auf der Basis geringerer hinreichender Wahrscheinlichkeiten nach dem Prinzip „im Zweifel für den Patienten“.

Recht auf eine faire Bewertung in der Sache

Festlegung von Regeln für die Ermittlung / Berücksichtigung von Eintrittswahrscheinlichkeiten (Maßgeblichkeit der internationalen Standards der evidenz-basierten Medizin) (Forts.)

- **Dieses Ergebnis (EbM, best available evidence) spiegelt sich auch im Gesetz wieder:**
 - **35b I 5 und 139a IV 1: Maßgeblichkeit „der in den jeweiligen Fachkreisen anerkannten internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“**
 - **35 Ib 4 und 5: „Der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung erfolgt ... durch Bewertung von klinischen Studien nach methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, soweit diese Studien allgemein verfügbar sind oder gemacht werden ... Vorrangig sind klinische Studien, insbesondere direkte Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, zu berücksichtigen.“**

Recht auf eine faire Bewertung in der Sache

Festlegung von Regeln für die Ermittlung / Berücksichtigung von Eintrittswahrscheinlichkeiten (Maßgeblichkeit der internationalen Standards der evidenz-basierten Medizin) (Forts.)

- **Aus den internationalen Standards der EbM ergeben sich Lösungsleitlinien für eine Reihe von typischen Problemfällen, z.B.:**
 - **Beschränkung auf die Zulassungsstudien bei der frühen Nutzenbewertung: folgt idR aus der best available evidence-Regel der EbM**
 - **Langzeitdaten können im Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung idR nicht vorhanden sein und nach der best available evidence-Regel der EbM auch nicht gefordert werden.**
 - **Retrospektive Subgruppen: retrospektive Subgruppenanalyse kann niemals Evidenz, aber bei Beachtung der erforderlichen Kriterien Hypothesen und ggf. hinreichende Wahrscheinlichkeiten für die Feststellung eines (wahrscheinlichen) (Zusatz-)Nutzens generieren.**

Recht auf eine faire Bewertung in der Sache

Festlegung von Regeln für die Ermittlung / Berücksichtigung von Eintrittswahrscheinlichkeiten (Maßgeblichkeit der internationalen Standards der evidenz-basierten Medizin) (Forts.)

- **Studien mit „Surrogatparametern“ sollten akzeptiert werden, wenn**
 - sie einerseits nach wissenschaftlichen Standards einen **hinreichend validen Schluss** auf eine klinische Relevanz erlauben (best available evidence; wahrscheinlicher Nutzen, „im Zweifel für den Patienten“),
 - andererseits aber Studien mit Ergebnissen zu finalen Endpunkten nicht in angemessener Zeit vorliegen können, also den Patienten bei einer entsprechenden Forderung eine wahrscheinlich wirksame Therapie (ggf. mit Zusatznutzen) in ärztlich nicht angemessener Weise vorenthalten würde (ethisch non-feasible evidence).

Bindungswirkung der Arzneimittelzulassung

- **Arzneimittel für seltene Leiden (orphan drugs)**

35a I 9: Bei Arzneimitteln, die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, ist der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen müssen nicht vorgelegt werden.

Voraussetzung der Ausweisung eines Arzneimittels im Gemeinschaftsregister für Arzneimittel für seltene Leiden ist nämlich u.a., dass

„in der Gemeinschaft noch keine zufriedenstellende Methode für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen wurde oder daß das betreffende Arzneimittel — sofern eine solche Methode besteht — für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichem Nutzen sein wird.“

Eine Ausweisung wird gestrichen, wenn vor Erteilung der Arzneimittelzulassung festgestellt wird, dass u.a. diese Voraussetzung nicht mehr erfüllt ist. Mit der Erteilung der Arzneimittelzulassung steht also ein Zusatznutzen fest.

Recht auf eine faire Bewertung in der Sache

Bindungswirkung der Arzneimittelzulassung (Forts.)

▪ Sonstige Arzneimittel

- Die Arzneimittelzulassung setzt nach dem Gesetz eine hinreichende therapeutische Wirksamkeit (§ 25 II Nr. 4 AMG) sowie eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz (§ 25 II Nr. 5 AMG) voraus und stellt diesen Nutzen implizit fest. Hiervon darf die frühe NB nicht abweichen, solange sich der Sachverhalt, der der Zulassung zugrunde liegt (insbesondere die Ergebnisse der Zulassungsstudien) nicht geändert hat. IdR ist dies bei der frühen NB nicht der Fall.
- Die tragenden Gründe der Zulassung, niedergelegt im behördlichen Beurteilungsbericht (assessment report - siehe auch das EPAR), nehmen an der gleichen Bindungswirkung der Zulassung teil.

Sie enthalten idR weitere detaillierte Feststellungen der Zulassungsbehörde zur Vergleichstherapie, zu Nutzen und Risiken, im Falle von Überlegenheitsstudien häufig auch Feststellungen zur Überlegenheit (Zusatznutzen) in Bezug auf die untersuchten Endpunkte. Auch im Falle von Äquivalenzstudien kann sich z.B. aufgrund von Feststellungen zu geringeren Nebenwirkungen ein Zusatznutzen ergeben.

Zusammenfassung und Ausblick