

Burkhard Sträter · Claus Burgardt · Marion Bickmann

# **Schutz geistigen Eigentums an Arzneimitteln**

---



# Schutz geistigen Eigentums an Arzneimitteln

- in der Zulassung für Generika nach AMG
- bei pädiatrischen und Orphan-Arzneimitteln
- in der frühen Nutzenbewertung und Preisbildung nach SGB V
- für Strategien in der Produktentwicklung und für den Market Access in Europa

Burkhard Sträter · Claus Burgardt · Marion Bickmann



Editio Cantor Verlag Aulendorf

### **Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek**

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-87193-426-1

© 2014 ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf.  
Alle rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie Übersetzung in andere Sprachen, behält sich der Verlag auf unbefristete Zeit vor. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Kopie, Mikrofilm oder andere Verfahren, einschließlich elektronischer Datenträger) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

Titelbild: Wolfgang Irmeler

Umschlaggestaltung: Text & Grafik, Wolfgang Irmeler, Aulendorf

Satz: Rombach Druck + Verlagshaus GmbH & Co. KG, Freiburg

Druck: Druck + Verlagsgesellschaft Südwest mbH, Karlsruhe

# Vorwort

Das System der gesetzlichen Krankenversicherung erfasst etwa 90 % der deutschen Bürger. In diesem System werden ca. 200 Mrd. Euro für Gesundheitsleistungen ausgegeben. Davon entfallen 30 Mrd. Euro auf Arzneimittel. Nach Abzug der Mehrwertsteuer und der Margen für Großhandel und Apotheken erhalten pharmazeutische Unternehmen etwa 20 Mrd. Euro. Dieser Arzneimittelmarkt ist zweigeteilt in solche Arzneimittel, die dem Festbetragssystem unterliegen, also sehr häufig Generika, und solche Arzneimittel, die noch geschützt sind und daher in der Vergangenheit die Preise noch weitgehend frei bilden konnten. Im generischen Markt indes tobt ein ruinöser Wettbewerb. Krankenkassen erklären öffentlich, dass sie für viele Präparate bei Ausschreibungen 100 % Rabatt auf den Nettopreis erhalten. Unternehmen stellen sich diesem ruinösen Wettbewerb, weil durch die Zwangssubstitution der Apotheken zugunsten von wirkstoffgleichen, aber rabattierten Arzneimitteln extrem große Marktvolumina binnen kürzester Zeit neu verteilt werden. Dies bedeutet, dass mit Wegfall des Schutzes für das Originalarzneimittel generische Präparate binnen Wochen 90 % des Marktes übernehmen, nämlich den, der vom System der gesetzlichen Krankenkassen abgedeckt ist.

Man kann daher die Bedeutung des Schutzes geistigen Eigentums an Arzneimitteln kaum überschätzen. In der Diskussion wird jedoch nicht unterschieden zwischen der Art des Schutzes, dem Arzneimittel unterliegen. Es bedarf daher einer klaren Abgrenzung zwischen Patenten, Schutzzertifikaten, der Marktexklusivität für Orphan-Arzneimittel und dem Unterlagenschutz für das Dossier, das Originatoren in der Zulassung einreichen. Die Schutzarten unterscheiden sich grundlegend und bedingen teilweise einander, wie z. B. das Schutzzertifikat und das Patent. Die erste Zulassung wiederum in der EU ist Ausgangspunkt für die Berechnung der Schutzfristen.

Eine weitere besondere Bedeutung erhält der Unterlagenschutz dadurch, dass inzwischen im System der frühen Nutzenbewertung nach dem Sozialgesetzbuch V für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen die Dauer der Neuartigkeit einer Wirksubstanz nach den Regeln des Unterlagenschutzes zu bestimmen ist. Es ergibt sich damit eine wichtige neue Interaktion zwischen Arzneimittelrecht und dem Sozialgesetzbuch V.

Anliegen dieses Buches ist es, zunächst das System der Zulassung in der Europäischen Union kurz zu analysieren und mit Blick auf den Unterlagenschutz zu charakterisieren. Das grundlegende Verständnis des Zulassungssystems ist Voraussetzung für die verschiedenen Schutzarten nach dem Arzneimittelrecht und dem Patentrecht.

Das Buch schafft daher eine Grundlage für die effiziente Kommunikation und das Projektmanagement in pharmazeutischen Unternehmen. Klassischerweise befasst sich mit Fragen des Schutzes geistigen Eigentums die Patentabteilung. Die Optionen für den Unterlagenschutz und für die Schutzzertifikate kann jedoch nur effizient nutzen, wer kluge Zulassungsstrategien entwickelt. Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung ist für neue Arzneimittel von ganz entscheidender Bedeutung und zwar nicht nur

für Deutschland. In über 50 Ländern wurde jedenfalls in der Vergangenheit mittelbar oder unmittelbar (auch) auf den deutschen Preis referenziert. Es ergibt sich damit ein Domino-Effekt für sehr viele andere Länder. Man kann daher das Arzneimittelneuerordnungsgesetz – AMNOG – auch als deutschen Beitrag zur Dämpfung der Kosten im weltweiten Gesundheitssystem werten. Eine Kooperation zwischen Zulassung, Market Access und Patentabteilung begleitet von den Juristen der Rechtsabteilungen ist daher unabdingbar für eine kluge und effiziente Produktentwicklung und Vermarktung.

Aber auch für die Behörden und das System der gesetzlichen Krankenversicherung stellen sich neue Herausforderungen. Unter der Bezeichnung „Health Technology Assessment – HTA“ beginnt man in Europa die Frage der Preisbildung von Arzneimitteln und gesundheitlichen Dienstleistungen zu ermitteln. Die europäische Zulassungsbehörde EMA und die nationalen Zulassungsbehörden, wie in Deutschland das BfArM und Paul-Ehrlich-Institut, kooperieren inzwischen mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss, z. B. bei Fragen der frühen wissenschaftlichen Beratung bei der Gestaltung von Studien. Das Zulassungsdossier ist die Basis für die Bewertung des Nutzens. Die neue Dimension ist jedoch im SGB V der Zusatznutzen, zu dem sich das Zulassungssystem nicht äußern muss. Dennoch werden große Studien für neue Substanzen nur einmal durchgeführt. Im Idealfall sollten sie den Anforderungen beider Systeme genügen. Auch hier zeigt sich, dass die Kooperation zwischen Zulassungs- und HTA-Einrichtungen unabdingbar ist.

Die Autoren hoffen, mit dem vorliegenden Werk eine geeignete Grundlage für diese Kooperation in Unternehmen und zwischen Behörden zu schaffen.

Bonn, im Mai 2014

*Prof. Burkhard Sträter*

# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b>	5
<b>Teil 1</b>	
<b>Rahmenbedingungen für den Schutz des Zulassungsdossiers</b>	12
I. Arten von Zulassungsanträgen – rechtlicher Status	13
1. Vollständige Anträge	13
2. Generische Anträge	13
3. Gemischte Anträge	14
4. Hybride Anträge	15
5. Bibliografische Anträge	15
6. Anträge für Biosimilars	18
II. Rechtsgrundlagen für den Unterlagenschutz	19
III. Rechtssystematischer Vergleich der Schutzrechte für Arzneimittel	20
IV. Beginn der Fristen für das Schutzzertifikat und den Unterlagenschutz	21
1. Unternehmensbegriff in der EU	23
2. Bedeutung der Nachzulassung	24
3. Vergleich von Patent- und Unterlagenschutz im Verhältnis zum Schutzzertifikat	25
4. Konzept der globalen Zulassung gegen das „Evergreening of Protection“	26
V. Umgehung der Schutzfristen – Strategien und Bewertung in der Rechtsprechung	28
1. Umfang des Verwertungsverbotes für Behörden	28
2. Bearbeitung von generischen Anträgen während der Schutzfrist	30
VI. Beurteilung von Substanzderivaten	31
VII. Zusätzlicher Schutz für neue Indikationen und OTC-Arzneimittel	32
VIII. Gesundheitspolitische Bewertung – künftige Entwicklung	33
IX. Roche-Bolar-Klausel	33
X. Produktion in der Patentzeit?	34
XI. Zusammenfassung	34
XII. Rechtsbehelfe des Originators gegen generische Zulassungen	35

**Teil 2**

<b>Verordnung der Europäischen Union über Kinder-Arzneimittel</b>	<b>38</b>
I. Einführung – Entstehungsgeschichte	38
1. Ursachen für den Off-Label-Use	39
2. Ursachen für die Forschungsdefizite	39
3. Kompensation durch Forschungsinitiativen der Pädiater – Investigator Initiated Trials	42
II. Aufbau und Struktur der Kinder-Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 vom 12. Dezember 2006	43
1. Regelungsbedarf	43
2. Marktanalyse – Bedeutung für die Struktur der Pädiatrie- Verordnung	44
3. Konzept der Pädiatrieverordnung	47
III. Konsequenzen für die Zulassung bei Erwachsenen nach Art. 7 und 8 – Welche Arzneimittel sind betroffen?	51
1. Konzept der globalen Zulassung – Bedeutung für die Anwendung von Art. 7	52
2. Ausnahmen nach Art. 9	52
3. Ausnahmen nach Art. 11 (Waiver) und Art. 20 (Deferral)	53
IV. Das pädiatrische Prüfkonzept – Bedeutung der PIP-Guideline	53
1. Prüfkonzept – Inhalt, Änderung und Umsetzung	53
2. Art der Erkrankungen	54
3. Medizinische, ethische und rechtliche Anforderungen	55
V. Genehmigung durch das PDCO – Verfahrensablauf	57
1. Verfahren zu Genehmigung	57
2. Änderung des PIP	57
VI. PIP-Compliance – Bedeutung und Anforderungen	57
VII. Anforderungen der Clinical Trial Directive – Interaktion mit dem Prüfkonzept	58
VIII. PIP-Compliance – Interaktionen mit der Verlängerung von Schutzrechten	60
1. Vom Entwurf des PIP zur Bestätigung der Compliance	60
2. Compliance vor Abschluss einer Studie – Bedeutung des Zeitplans	61

**Teil 3**

<b>Arzneimittel für seltene Leiden – Situation in der EU</b>	66
I. Einleitung	66
II. Interaktionen zwischen Orphan Medicinal Products und pädiatrischen Arzneimitteln	67
III. Konzept der EU-Verordnung – Zwang zur Forschung und Anreizsysteme	68
1. Die Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 – epidemiologische und ökonomische Kriterien	68
2. Anreize in der Beratung, zur Forschung, Dossier-Umfang und Verfahren	69
IV. Stand der Orphan Drug Designations und Zulassungen in der EU	73
V. Bedeutung des Konzepts der personalisierten Medizin für Orphan-Arzneimittel	74
1. Konzept der personalisierten Medizin	75
2. Voraussetzungen für die Zulassung eines Arzneimittels in der personalisierten Medizin	76
3. Fazit: Arzneimittel der personalisierten Medizin als Orphan Drug	79

**Teil 4**

<b>Vergleich zum System der Schweiz für Orphan- und pädiatrische Arzneimittel</b>	82
I. Orphan Drugs im schweizerischen Heilmittelwerbegesetz	82
1. Die Ausweisung als Orphan Drug	82
2. Vereinfachtes Zulassungsverfahren für Orphan Drugs	83
3. Weitere Anreize	83
4. Keine Marktexklusivität	84
II. Kinderarzneimittel im schweizerischen Heilmittelrecht	84
1. Zulassung als Kinderarzneimittel de lege lata	84
2. Zulassung als Kinderarzneimittel de lege ferenda	85
III. Vergleich der Schutzrechte in der EU und in der Schweiz	88

**Teil 5**

<b>Bedeutung des Unterlagenschutzes für die frühe Nutzenbewertung und Preisbildung nach dem SGB V</b>	92
I. Einführung	92
1. Rechtsgrundlagen des Nutzenbewertungsverfahrens	94
2. Anforderungen an das Dossier	97
II. Der Anwendungsbereich der frühen Nutzenbewertung	97
1. Erstattungsfähigkeit des Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen	98
2. Der Begriff des neuen Wirkstoffs – Bedeutung des Unterlagenschutzes	98
3. Sonderfälle der Neuheitsbeurteilung	99
4. Wirkstoffbezogene Voraussetzungen der Dossievorlagepflicht	105
5. Befreiungsantrag nach § 35a Abs. 1a SGB V	110
6. Orphan Drugs	112
7. Diagnostika	112
8. Bestandsmarktarzneimittel – Bedeutung des Unterlagenschutzes	114
III. Der Nachweis des Zusatznutzens	115
1. Nachweis des Zusatznutzens als therapeutische Verbesserung	115
2. Nachweis des Zusatznutzens durch Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	116
3. Zeitplan für die konkrete Nutzenbewertung und Umsetzung	124
4. Nachweis des Zusatznutzens bei Orphan Drugs	125
5. Schutz der Unterlagen im Nutzenbewertungsverfahren	134
IV. Rechtsfragen des Bestandsmarktaufufes	135
1. Priorisierungskriterien	135
2. Kritik an den Priorisierungskriterien	137
3. Rechtsschutz gegen Bestandsmarktaufufe	140
V. Fazit	141
<b>Sachverzeichnis</b>	143
<b>Autoren</b>	145

Erkrankung jedoch selten ist, besteht das Problem, die aus biometrischer Sicht notwendige Anzahl von Patienten zu erreichen, um statistisch hinreichend valide Ergebnisse zu erzielen. Die „Guideline on Clinical Trials in Small Populations“<sup>102</sup> gibt Orientierung für die Gestaltung von Studienprotokollen, um diesem Problem angemessen zu begegnen.

Als weiteres Instrument war die Erteilung einer unionsweiten Zulassung im zentralisierten Zulassungsverfahren gemäß Art. 7 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 für Arzneimittel für seltene Leiden geplant. Inzwischen ist gemäß Art. 3 i. V. m. dem Anhang Nr. 4 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004<sup>103</sup> für Arzneimittel, die die Orphan Drug Designation erhalten haben, das zentrale Zulassungsverfahren bindend. Insofern stellt die Durchführung des zentralen Zulassungsverfahrens für den pharmazeutischen Unternehmer keine Option mehr dar, die freiwillig in Anspruch genommen werden kann. Es handelt sich vielmehr um eine Verpflichtung, das zentrale Zulassungsverfahren zu durchlaufen. Sinn und Zweck dieser Pflicht ist, dass ein Arzneimittel, das eine europäische Förderung genießt, sodann auch unionsweit für alle betroffenen Patienten verfügbar sein soll.<sup>104</sup>

#### **d) Neuzulassung bereits zugelassener Arzneimittel**

Dabei sind zwei Fallgruppen zu unterscheiden, nämlich der, dass ein Arzneimittel bereits zugelassen ist und eine Erweiterung der bestehenden Zulassung für die neue seltene Indikation beantragt werden soll, und der Fall, dass für die neue Indikation eine eigenständige zweite Zulassung beantragt wird. Nach der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 über die Prüfung und Änderung von Zulassungen für Human- und Tierarzneimittel wird eine Indikationserweiterung als Änderung größeren Umfangs (Typ II) eingestuft. Diese Regelung gilt ab August 2013 auch für alle wesentlichen nationalen Zulassungen, die für die hier betroffenen Präparate von Bedeutung sind. Für die Orphan Medicinal Products ergibt sich jedoch das Problem, dass die bereits zugelassenen Indikationen kumulativ mit der Orphan-Indikation das Prävalenzkriterium in Frage stellen und im Übrigen oft eine Marktexklusivität nach Art. 8 nicht für alle Indikationen begründen können.

Die europäische Zulassungsbehörde EMA hat deshalb in ihrer Guidance for Sponsors „Procedure for Orphan Medicinal Product Designation“ in der Fassung vom 8. Mai 2013<sup>105</sup> unter Fragen und Antworten auf Seite 9 klargestellt, dass eine Designation als Orphan-Arzneimittel nur unter bestimmten Bedingungen möglich ist. Spätestens im Stadium des Antrags auf Zulassung für die Orphan-Indikation muss der Zulassungsinhaber einen neuen Antrag stellen, der sich ausschließlich auf diese Orphan-Indikation beschränkt. Er ist zudem verpflichtet, einen neuen Namen für dieses Arzneimittel

<sup>102</sup> [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003615.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf), letzter Zugriff 02.01.2014. Ausführlich zu diesen Methoden: s. Fußnote 107, S. 73.

<sup>103</sup> Amtsblatt Nr. L 136 vom 30.04.2004, S. 1.

<sup>104</sup> Elbers R, Dormeyer M. Orphan Drugs in der EU – Von der Designation zur Zulassung. *pharmaz med* (2013) 15, Nr. 3: 176, 179.

<sup>105</sup> EMA, Procedure for Orphan Medicinal Products Designation, Revision 9, [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/09/WC500003769.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/09/WC500003769.pdf), letzter Zugriff 04.09.2013.

zu wählen. Die EMA weist darauf hin, dass es nicht möglich ist, die bereits bestehende Zulassung auf diese neue Orphan-Indikation auszudehnen, jedenfalls nicht, ohne den Charakter des Orphan-Arzneimittels zu verlieren.

Ein typisches Beispiel für diese Zulassungspraxis ist die Substanz Sildenafil. Als Nicht-Orphan-Indikation ist dieses Arzneimittel bekannt unter der Bezeichnung Viagra. Zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie ist es unter der Bezeichnung Revatio zugelassen. Dies ist eine konsequente Umsetzung des von der EMA geforderten Prinzips, dass die Orphan-Indikationen nicht zusammen mit anderen Indikationen Bestandteil einer einzigen Zulassung sein dürfen, also quasi mit anderen Indikationen bei einer Zulassung vermischt werden, jedenfalls nicht, wenn sie den Status als Orphan Indication und damit Marktexklusivität beanspruchen. Die Lösung stellt gleichzeitig sicher, dass sich die Exklusivität auf die neuen Orphan-Indikationen beschränkt, die allein eine Belohnung verdienen.

#### IV. Stand der Orphan Drug Designations und Zulassungen in der EU

In der Europäischen Union sind seit dem Inkrafttreten der Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden mehr als 6.000 seltene Krankheiten registriert worden.<sup>106</sup> Insgesamt nimmt die Anzahl der seltenen Orphan-Krankheiten in der Europäischen Union zu. Diese Entwicklung ist dem Umstand geschuldet, dass eine Unterteilung einer Krankheit in mehrere Untertypen stattfindet, sobald der genetische Ursprung der Krankheit bzw. der Krankheiten nachgewiesen werden kann.<sup>107</sup> Die medizinische Diagnose wird mit Entschlüsselung des menschlichen Genoms genauer und fällt differenzierter aus.

Die Hälfte der Arzneimittel, die von der Europäischen Arzneimittelagentur den Status eines Arzneimittels für seltene Leiden erhält, soll für die Patientengruppe Kinder zugelassen werden.<sup>108</sup> Im Kalenderjahr 2012 betrafen sogar 72 % der erteilten Orphan Drug Designations Arzneimittel, die auch zur Behandlung von Kindern eingesetzt

<sup>106</sup> Vfa-Positionspapier Orphan Drugs“, S. 1: [www.vfa.de/de/download-manager/\\_pos-orphan-drugs.pdf](http://www.vfa.de/de/download-manager/_pos-orphan-drugs.pdf), letzter Zugriff 04.09.2013. Die Liste mit den registrierten seltenen Krankheiten findet sich auf der Homepage von Orphanet, einer Datenbank, die Ressourcen zu seltenen Krankheiten und zu Arzneimitteln zu deren Behandlung zusammenstellt. Die Homepage wird von einem Konsortium europäischer Partnerländer mit Förderung durch die Europäische Union betrieben: [www.orpha.net/orphacom/catalogues/docs/GB/List\\_of\\_rare\\_diseases\\_in\\_alphabetical\\_order.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/catalogues/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf), letzter Zugriff 04.09.2013. Die Frage, wie viele seltene Krankheiten es in der EU gibt, hängt von der genauen Definition dieser Begrifflichkeit ab. Einige Autoren schlagen eine weitere Subdifferenzierung vor und nehmen noch extrem seltene Krankheiten mit auf. Infolgedessen schwanken die Zahlen der seltenen Krankheiten zwischen 5.000 und 7.000, vgl. Windeler J, Koch K, Lange S, Ludwig W-D. in: Arzneimittelneuordnungsgesetz: Zu guter Letzt ist alles selten. Dtsch Ärztebl 2010; 107(42): A-2032, A-2043.

<sup>107</sup> Sprecher F. Arzneimittel für seltene Krankheiten (orphan drugs). AJP (2012), 12: 1746-1758. Siehe dazu detailliert unter Teil 3 V., S. 74.

<sup>108</sup> Sträter B. Europäische Rahmenbedingungen für den Schutz von geistigem Eigentum an Zulassungsunterlagen, Teil 2: Incentives für pädiatrische Forschung. Pharm.Ind. 73 (2011), Nr. 9: 1640.

## 2. Voraussetzungen für die Zulassung eines Arzneimittels in der personalisierten Medizin

Es existieren keine spezifischen Regelungen für die Zulassung von Arzneimitteln in der personalisierten Medizin. Die starke Einschränkung der Zielgruppe kann jedoch dazu führen, dass Arzneimittel in diesem Bereich die Prävalenzkriterien für ein Orphan Medicinal Product erfüllen.

### a) Die Zulassung eines neuen Arzneimittels in der personalisierten Medizin

Bei einem Arzneimittel, das speziell zur Behandlung einer Krankheit entwickelt worden ist, die aufgrund eines Biomarker-Tests stratifiziert worden ist, handelt es sich um ein Arzneimittel, das neu zugelassen werden muss.

Gemäß Art. 6 der Richtlinie 2001/83/EG bedürfen Arzneimittel, bevor sie in der EU in den Verkehr gebracht werden, einer Zulassung. Es existieren entsprechende Vorschriften in den Arzneimittelgesetzen der Mitgliedstaaten der EU, in Deutschland in § 21 Abs. 1a AMG. Nach Art. 3 i. V. m. mit dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 müssen inzwischen alle Orphan-Arzneimittel im zentralen Verfahren der Europäischen Union zugelassen werden. Die Bewertung wird durch die Europäische Arzneimittel-Agentur EMA koordiniert. In diesem Verfahren muss der pharmazeutische Unternehmer die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des zuzulassenden Arzneimittels nachweisen. Dies geschieht bezogen auf die Wirksamkeit durch klinische Studien konfirmatorischer Art, also in der Regel der Phase III. Um konfirmatorisch nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin diesen Nachweis zu führen, wird in der Regel verlangt, dass diese Studien randomisiert, verblindet und kontrolliert durchgeführt werden. Aufgrund der biostatistisch geforderten hohen Patientenzahl ist es nicht selten erforderlich, diese Studien multizentrisch durchzuführen.<sup>122</sup> Das neue Arzneimittel muss dabei mit der aktuellen Standardtherapie verglichen werden. Besteht eine solche nicht, ist auch der Vergleich zum Placebo möglich, was in den USA häufiger verlangt wird. Das wird als Ausdruck besonders rigorosen Anspruchs interpretiert – nicht selten zu Unrecht. Der Nachweis eines überlegenen Nutzens ist im Vergleich zum Standard viel schwerer zu führen als gegenüber dem Placebo.

Für Arzneimittel in der personalisierten Medizin und für seltene Leiden ergibt sich bei diesem Anforderungsprofil eine besondere Herausforderung. Die nur geringe Patientenzahl erlaubt es nur selten, die aus biostatistischer Sicht geforderte Fallzahl zu erreichen. Die Zulassungsbehörden sind hier deshalb zu Kompromissen bereit. Sie stehen zur sogenannten wissenschaftlichen Beratung (Scientific Advice) zur Verfügung, um unter den jeweiligen Umständen das nach Stand der Wissenschaft mögliche Studiendesign festzulegen.

Bei den Dossieranforderungen zum Nachweis der Wirksamkeit schafft der Annex zur Richtlinie 2001/83/EG Erleichterungen. In Teil II unter 6. wird unter der Überschrift „Unterlagen bei Anträgen unter außergewöhnlichen Umständen“ eine besondere und

<sup>122</sup> Heil M, Lützeler C. in: Dieners P, Reese U. Handbuch des Pharmarechts. Beck, München: 2010. § 4, Rd-Nr. 108.

ausdrückliche Ermächtigung für die Behörden geschaffen, durch Auflagen Studien für die Zeit nach der Zulassung anzuordnen. Damit wird dem Umstand Rechnung getragen, dass verlässliche Erkenntnisse über Arzneimittel für seltene Leiden aufgrund der Natur der Sache erst nach der Zulassung in der breiteren Anwendung gewonnen werden können.

## **b) Ausweisung eines Arzneimittels der personalisierten Medizin als Orphan Medicinal Product**

Von zentraler Bedeutung ist, welche Zulassungsvoraussetzungen für Arzneimittel der personalisierten Medizin erfüllt werden müssen und ob Vereinfachungen gelten oder andere Anreize für die pharmazeutischen Unternehmer vorgesehen sind.

Wie bei den Orphan Medicinal Products stellt die geringe Patientenpopulation auch für Arzneimittel der personalisierten Medizin ein Problem für die Aussagekraft der klinischen Studien dar. Daher gewinnen in dieser Hinsicht die gleichen Grundsätze wie für Orphans auch für Arzneimittel der personalisierten Medizin an Bedeutung:

Im Anhang zur Richtlinie 2001/83/EG finden sich in Teil II unter 6. Vorgaben für die Unterlagen bei Anträgen unter außergewöhnlichen Umständen. Für Orphans sieht die Regelung ausdrücklich vor, dass bei Indikationen, die so selten vorkommen, dass dem Antragsteller billigerweise nicht zugemutet werden kann, die vollständigen Unterlagen vorzulegen, eine Zulassung mit der Auflage erteilt werden kann, bestimmte Studien nachträglich durchzuführen. Die Ausweisung als Arzneimittel für seltene Erkrankungen nach Art. 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 sollte für Arzneimittel der personalisierten Medizin in der Regel vorliegen.<sup>123</sup> Sowohl das erste Kriterium des Art. 3 Abs. 1 lit. a der genannten Verordnung, das sogenannte Prävalenzkriterium, als auch das zweite Kriterium, das Wirtschaftlichkeitskriterium, werden bei Behandlungen im Rahmen der personalisierten Medizin erfüllt sein. Denkbar ist auch, dass mittels der Stratifikation eine bereits bekannte Erkrankung in neue, bislang nicht registrierte Suberkrankungen untergliedert wird und jede von diesen eine neue und seltene Krankheit darstellt. Die Bildung dieser sog. „Subsets“ führt in der Regel zu Diskussionen im COMP: Wenn die neue Subgruppe eine eigene Erkrankung ist mit eigenem ICD-Code (ICD= International Classification of Diseases), wird dies akzeptiert. Wenn jedoch zu derselben Erkrankung Subsets gebildet werden, ist zu prüfen, ob hier ein artifizielles sogenanntes „Slicing“ vorliegt. Wenn ein Charakteristikum der Untergruppe für die Wirkung des Arzneimittels wesentlich für die Wirkung ist, wird dies akzeptiert. Ein typisches Beispiel sind die spezifischen Epitope als Voraussetzung für die Wirkung von Antikörpern.<sup>124</sup>

### **aa) Prävalenzkriterium**

Es wird diskutiert, ob die ermittelten Subgruppen einer Krankheit eigenständige Leiden im Sinne der Norm der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 sind und das Prävalenz-

<sup>123</sup> Siehe dazu oben unter Teil 3 III. 1, S. 68.

<sup>124</sup> Vgl. dazu eingehend Elbers R, Dormeyer M. Orphan Drugs in der EU – Von der Designation zur Zulassung. *pharmaz med* (2013) 15, Nr. 3: 179 unter der Überschrift Orphan Designation – Go's and No-Go's.

Nutzenbewertungsverfahren des § 35a SGB V ausgenommen. Ob diese Vorgehensweise wirklich eine Blaupause für zukünftige Verfahren ist, darf allerdings bezweifelt werden, denn es gibt keine Rechtsgrundlage für die ausschließliche Zuordnung der Bewertung zu § 135 SGB V. Durch diese Zuordnung entzieht der G-BA die Bewertung dem wesentlich strikteren Fristenkorsett des § 35a SGB V. Im Rahmen des § 135 SGB V sind mehrjährige Bewertungsprozesse die Regel. Der Gesetzgeber wollte aber, dass den GKV-Versicherten neue Arzneimittel sofort – und nicht erst nach einem mehrjährigen Prüfzeitraum – zur Verfügung stehen.<sup>228</sup>

## 8. Bestandsmarktarzneimittel – Bedeutung des Unterlagenschutzes

Nach § 35a Abs. 6 SGB V kann der G-BA für Bestandsarzneimittel nach pflichtgemäßem Ermessen eine Nutzenbewertung veranlassen. Nach Satz 2 sind aber vorrangig solche Arzneimittel zu bewerten, die für die Versorgung von Bedeutung sind oder mit Arzneimitteln in Wettbewerb stehen, für die ein Nutzenbewertungsbeschluss nach § 35a Abs. 3 SGB V vorliegt. Der G-BA hat durch seinen Beschluss vom 18. April 2013 die Kriterien verkündet, unter denen zukünftig der Bestandsmarkt insgesamt der Nutzenbewertung unterzogen werden soll. Darüber hinaus hat der G-BA die Priorisierungskriterien festgelegt, nach denen sich die Aufrufe vollziehen sollen. Richtigerweise können nur solche Wirkstoffe aufgerufen werden, die noch Unterlagenschutz haben. Davon geht auch der G-BA ausweislich seiner Tragenden Gründe zu seinem Beschluss vom 18. April 2013 aus. Aus dem Korrekturbeschluss des G-BA vom 04. Juli 2013 lässt sich ersehen, dass der G-BA hinsichtlich der Dauer des Unterlagenschutzes von einem 10-jährigen Schutzzeitraum ausgeht. Insgesamt ergeben sich aus den Tragenden Gründen des G-BA folgende Kriterien für den Bestandsmarktaufruf:

- Der Wirkstoff muss vor dem 01. Januar 2011 erstmalig in Verkehr gebracht worden sein, denn nur dann handelt es sich um ein Bestandsmarktprodukt.
- Der Unterlagenschutz muss zum Zeitpunkt des Inkrafttretens des zu verhandelnden Erstattungsbetrages nach § 130b SGB V noch bestehen. Der G-BA stellt also für den Zeitpunkt des Bestehens des Unterlagenschutzes nicht auf den Zeitpunkt des Aufrufes bzw. der Dossiereinreichung, sondern auf den Zeitpunkt des Wirksamwerdens der Preisregulierung ab.
- Nicht aufgerufen werden Wirkstoffe, die der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat. Dies kann man so verstehen, dass dann der Wirkstoff für alle Indikationen von der Bewertung ausgeschlossen ist und nicht nur für die Indikation, in der er als zweckmäßige Vergleichstherapie diene. Die Praxis wird wahrscheinlich anders aussehen.
- Ebenfalls nicht aufgerufen werden Wirkstoffe, die der Festbetragsregelung unterliegen. Dies leuchtet ein, weil keine Doppelregulierung erfolgen soll.

<sup>228</sup> Vgl. BT-Drs. 17/2413, S. 1 und 15.

- Ebenfalls nicht aufgerufen werden Wirkstoffe, die von der Verordnung ausgeschlossen sind. Auch dies leuchtet ein, denn eine G-BA-Regulierung von nicht erstattungsfähigen Wirkstoffen wäre unverhältnismäßig.
- Ferner müssen die Priorisierungskriterien für den konkreten Aufruf vorliegen.<sup>229</sup>

In der politischen Diskussion wird zwar vorgeschlagen, dass der Bestandsmarktaufruf ersetzt wird durch eine Fortführung des 16-prozentigen Herstellerabschlages (§ 130a Abs. 1a SGB V) und durch eine Fortsetzung des Preismoratoriums (§ 130a Abs. 3a SGB V). Dieses bedingt aber eine Gesetzesänderung, die zumindest bisher noch nicht angestoßen ist.

### III. Der Nachweis des Zusatznutzens

Gemäß § 3 Abs. 4 i. V. m. Abs. 3 AM-NutzenV ist ein Zusatznutzen ein quantitativ oder qualitativ höherer patientenrelevanter therapeutischer Effekt, insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder der Verbesserung der Lebensqualität.

Die Art der Nachweisführung richtet sich danach, ob das in Rede stehende Arzneimittel pharmakologisch-therapeutisch mit einem Festbetragsarzneimittel vergleichbar ist oder nicht. Ist es nicht vergleichbar, vollzieht sich die Nutzenbewertung auf Grundlage des § 35a Abs. 3 SGB V. Demgegenüber erfolgt der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens bei Arzneimitteln, die mit einem Festbetragsarzneimittel vergleichbar sind, nach den Kriterien des § 35a Abs. 1b Satz 1 – 5 SGB V, also nach Festbetragskriterien.<sup>230</sup> Die Unterschiede sind erheblich.

#### 1. Nachweis des Zusatznutzen als therapeutische Verbesserung

Ist das zu bewertende Arzneimittel mit einem Festbetragsarzneimittel pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar, muss der pharmazeutische Unternehmer den Zusatznutzen in Form einer therapeutischen Verbesserung i. S. d. § 5 Abs. 2 AM-NutzenV i. V. m. § 35a Abs. 1b Satz 1 – 5 SGB V nachweisen. Gemäß § 5 Abs. 2 AM-NutzenV erfolgt der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung

„aufgrund der Fachinformationen und durch Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin. Vorrangig sind klinische Studien, insbesondere direkte Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Festbetragsgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, zu berücksichtigen.“

Die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff mit einem Arzneimittel in einer bestehenden Festbetragsgruppe soll

<sup>229</sup> Siehe dazu unter Teil 5 IV. 1, S. 135.

<sup>230</sup> BT-Drs. 17/2413, S. 21.