

# Strukturierte Zusammenarbeit zwischen dem Gemeinsamen Bundesausschuss dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und dem Paul-Ehrlich-Institut

## I. Vorbemerkung

Die Zulassung und die frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel sind in unterschiedlichen Rechtskreisen angesiedelt und verfolgen auch unterschiedliche Zwecke und Prüfprogramme. Die arzneimittelrechtliche Zulassung beurteilt die Sicherheit, die Wirksamkeit und die Qualität neuer Wirkstoffe. Unter Beachtung der Bindungswirkung der arzneimittelrechtlichen Zulassung beurteilt die sozialversicherungsrechtliche frühe Nutzenbewertung neuer Wirkstoffe zusätzlich die Frage, ob ein neuer Wirkstoff bei der durch die Zulassung rechtsverbindlich festgestellten Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität darüber hinaus einen Mehrwert gegenüber anderen in der Versorgung befindlichen und eingesetzten Therapieoptionen hat. Über die Zulassung als Mindestvoraussetzung für die Verordnung in der GKV hinaus bewertet die sozialversicherungsrechtliche frühe Nutzenbewertung die neuen Wirkstoffe nach einem aus dem Wirtschaftlichkeitsgebot folgenden Maßstab zum Versorgungs- und Behandlungsanspruch der Versicherten in der GKV, insbesondere hinsichtlich der vom Gesetzgeber definierten Kriterien zum Ausmaß des Zusatznutzens und bezogen auf patientenrelevante Endpunkte (siehe BSG Urteil vom 1. März 2011 · Az. B 1 KR 7/10 R). Unbeschadet dieser völlig unterschiedlichen Aufgabenstellungen gibt es in der täglichen Praxis eine Reihe von Berührungspunkten zwischen arzneimittelrechtlichen Zulassungen und der späteren sozialversicherungsrechtlichen Nutzenbewertung zur Sicherstellung einer angemessenen, wirtschaftlichen und zweckmäßigen Arzneimittelversorgung auf hohem Qualitätsniveau. In der Praxis sind für die arzneimittelrechtliche Zulassung, in der die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Wirkstoffs nachzuweisen ist, andere Bewertungsparameter wichtig und zentral als in der frühen Nutzenbewertung, in der ein Mehrwert in Gestalt eines Zusatznutzens gegenüber einem Komparator nachgewiesen werden muss. Da viele für die frühe Nutzenbewertung wichtigen Parameter idealiter ohne größeren oder gar unvermeidbaren Mehraufwand im Rahmen von Zulassungsstudien erhoben werden könnten, erscheint ein enger Dialog zwischen den Bundesoberbehörden (BOB), die auch in die auf europäischer Ebene erfolgenden Zulassungen eingebunden sind, dem Gemeinsamen Bundesausschuss als nationaler HTA-Organisation, die die frühe Nutzenbewertung durchführt, und den pharmazeutischen Unternehmen, die die für die jeweiligen Entscheidungen notwendigen Evidenzgrundlagen in Form geeigneter klinischer Studien beibringen müssen, nicht nur geboten, sondern auch zielführend, um sowohl in Zulassungsverfahren wie auch in frühen Nutzenbewertungsverfahren die Evidenzlage für den jeweiligen Zweck und die Möglichkeiten zur Gewinnung dieser Evidenzen zu verbessern. Dieser enge Dialog wird, kann und soll nicht zu einer Harmonisierung der Studienanforderungen führen, die aus der unterschiedlichen Aufgabenstellung resultierend auch für Zulassung und Nutzenbewertung unterschiedlich sein müssen. Dieser enge Dialog berührt auch nicht die gesetzlich, geschäftsordnungs- oder verfahrensordnungsmäßigen Prozesse der Beschlussverfahren in den BOB und im G-BA, die jeweils in eigener Zuständigkeit und ohne Beteiligung der jeweils anderen Institution durchgeführt werden, um die rechtsstaatlich gebotenen Kompetenzzuweisungen zu wahren. Dies gilt für alle Zulassungsverfahren, insbesondere aber für die zunehmend häufiger praktizierten beschleunigten Zulassungsverfahren („early access“, „conditional approval“, „approval under exceptional circumstances“, „adaptive pathway“) und für Zulassungsverfahren von Orphan Drugs, bei denen sehr häufig sowohl von den Zulassungsbehörden wie auch in der frühen Nutzenbewertung auf der Basis kleiner Fallzahlen oder noch nicht abgeschlossener Studien weitreichende Entscheidungen zu treffen sind.

## **II. Ziel**

Ziel muss es deshalb sein, im Rahmen eines engen Dialoges zwischen den zuständigen BOB und dem Gemeinsamen Bundesausschuss zentrale und gemeinsame Fragestellungen möglichst frühzeitig zu bündeln, um im Rahmen der Durchführung von Zulassungsstudien gute Evidenz sowohl für die Beurteilung der arzneimittelrechtlichen Fragestellungen (Zulassung) wie auch für die Beurteilung der sozialversicherungsrechtlichen Fragestellungen (frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V) zu generieren. Mit Blick in die Zukunft ist dies erfolgversprechend, weil im Augenblick Zulassungsstudien für neue Wirkstoffe konzipiert werden, die später auch der frühen Nutzenbewertung unterworfen werden. Damit besteht die Möglichkeit, die in der Vergangenheit oft bei der Nutzenbewertung zutage getretenen Evidenzlücken in Bezug auf die Zusatznutzenbewertung von vornherein zu schließen. Die Zulassungsstudien von neuen Arzneimitteln, die in der Anfangsphase des AMNOG in Verkehr gebracht wurden, waren zu diesem Zeitpunkt längst abgeschlossen, deshalb konnte rückwirkend nur mit hohem Aufwand und erheblicher zeitlicher Verzögerung unter Initiierung neuer Studien zusätzliche Evidenz für die Zwecke der frühen Nutzenbewertung generiert werden. Mit Blick auf die nach wie vor große Bedeutung des bundesrepublikanischen Arzneimittelmarktes als Absatzmarkt und als Referenzmarkt für andere Versorgungsregionen liegt eine frühzeitige Festlegung von für die Zulassung und die frühe Nutzenbewertung wichtigen Parametern und Endpunkten auch im Interesse der pharmazeutischen Unternehmen, um klinische Studien der Phase 3 zu neuen Wirkstoffen frühzeitig strategisch auf Anforderungen sowohl der Zulassung als auch der frühen Nutzenbewertung auszurichten und unbeschadet der unterschiedlichen Zuständigkeiten und Anforderungen eine möglichst frühe und umfassende Beratung der pharmazeutischen Unternehmer zu gewährleisten.

## **III. Maßnahmen**

Um das vorstehend beschriebene Ziel zu erreichen, vereinbaren die zuständigen BOB und der Gemeinsame Bundesausschuss folgende konkrete Maßnahmen:

1. Wechselseitige Beteiligung von Experten der jeweiligen Institution bei Beratungsgesprächen des G-BA bzw. einer der zuständigen BOB im Vorfeld der Planung klinischer Studien, insbesondere Zulassungsstudien der Phase 3, aber auch Post-Authorization Studien (Phase 4), um zu gewährleisten, dass möglichst alle zulassungs- und nutzenbewertungsrelevanten Gesichtspunkte in die Planung und Durchführung der Studien einfließen können, wenn Antragsteller diesen Wunsch gegenüber dem G-BA oder einer der BOB ausdrücken. Solche frühen Beratungsgespräche werden zunehmend auch beim Gemeinsamen Bundesausschuss nachgesucht, die zuständigen BOB führen diese Gespräche auch regelhaft. Bei vorliegender Zustimmung des jeweiligen pharmazeutischen Unternehmers zu einem nationalen Joint Scientific Advice werden in Zukunft bei Beratungsgesprächen der zuständigen BOB Experten des G-BA hinzugezogen, bei Beratungsgesprächen des G-BA umgekehrt Experten der zuständigen BOB, um unbeschadet der jeweils gegebenen und unverändert bleibenden unterschiedlichen Zuständigkeiten die aus der jeweiligen Sicht relevanten Fragestellungen in den Beratungsprozess einzubringen. Beratungsgespräche sollten, wie bisher geschehen, auf der Basis von bei der zuständigen BOB und dem G-BA vorab eingereichten, identischen Fragen und Dokumentationsunterlagen geführt werden und eine Fachdiskussion ermöglichen.

Ziele der wechselseitigen Beteiligung von Experten sind

- (a) die Erhöhung des gegenseitigen Verständnisses zu Studienanforderungen sowie
- (b) die zielführende Information des pharmazeutischen Unternehmers über die Anforderungen beider Institutionen im Rahmen eines gemeinsamen Beratungsgesprächs („Joint Scientific Advice“) und die Diskussion mit dem Antragsteller. Dabei ist es



selbstverständlich, dass von der zuständigen BOB und vom G-BA die jeweils notwendigen und gegebenenfalls auch abweichenden Anforderungen an die notwendigen klinischen Studien in jeweils eigener Zuständigkeit definiert werden.

Die Umsetzung der jeweiligen Anforderungen in den klinischen Studien bleibt in der Verantwortung des pharmazeutischen Unternehmers.

2. Protokolle bzw. Niederschriften zu den Beratungsgesprächen werden, sofern im Verfahren vorgesehen, von den Institutionen für die jeweils eigenen Inhalte nach den eigenen Vorgehensweisen geschrieben und mit dem pharmazeutischen Unternehmer abgestimmt. Abgestimmte Protokolle werden wechselseitig zur Kenntnis gegeben.

3. Wie auch schon in der Vergangenheit erfolgt bei Zustimmung des jeweiligen pharmazeutischen Unternehmers eine regelhafte Einladung von Experten der zuständigen BOB zu Beratungsgesprächen des G-BA im Rahmen der Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens, das daneben stattfindende schriftliche Beteiligungsverfahren wird ebenfalls fortgeführt. Bei schriftlichen Beteiligungsverfahren erhält die BOB neben den Fragen des G-BA das vollständige Antrags- und Antwortdossier. Die BOB werden bei Einverständnis des Antragsstellers unaufgefordert über die Entscheidung des G-BA zu den Fragen informiert.

4. BOB und G-BA vereinbaren eine regelmäßige wechselseitige Hospitation von Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, um die jeweils relevanten unterschiedlichen Fragestellungen in den Verfahren noch besser kennenzulernen und die bereits bestehende gute Zusammenarbeit noch weiter zu vertiefen und zu festigen.