

Rezeptur und Defekturen als zweckmäßige Vergleichstherapie nach § 35a SGB V oder als vergleichbares Arzneimittel nach § 130b SGB V?

Prof. Burkhard Sträter

Sträter Rechtsanwälte, Bonn

Im Rahmen von Preisverhandlungen nach § 130b SGB V ist die Frage von Bedeutung, ob bei der Preisfestsetzung auch Rezeptur-arzneimittel i. S. v. § 1a Nr. 8 i. V. m. § 7 oder Defekturenarzneimittel i. S. v. § 1a Nr. 9 i. V. m. § 8 der Apothekenbetriebsordnung – ApBetrO – zu berücksichtigen sind, da diese nach § 21 Abs. 1 i. V. m. § 4 Abs. 1 AMG (Rezeptur) und § 21 Abs. 2 Nr. 1 AMG (Defekturen) von der Zulassungspflicht befreit sind. Es stellt sich daher die Frage, ob die Befreiung von der Zulassungspflicht die Einbeziehung dieser Präparate in den Preisvergleich rechtfertigt.

I. Einleitung

Die Erforschung neuer Anwendungsgebiete für bekannte Wirkstoffe kann von hohem Nutzen für Patienten sein. Das Risikoprofil der Substanzen ist in der Regel in langer therapeutischer Praxis geklärt und verlässlich zu beurteilen. Die Erforschung des Einsatzes in neuen Anwendungsgebieten wird vernachlässigt. Nicht selten tritt an die Stelle evidenzbasierter Prüfung der Einsatz im Off-Label-Use. Dies gilt insbesondere im Bereich der Pädiatrie. Die klinische Forschung wird als Experiment missverstanden, sodass an die Stelle evidenzbasierter Therapie das Prinzip „trial and error“ tritt. Es ist daher besonders verdienstvoll, wenn pharmazeutische Unternehmen investieren, um die probatorische Therapie auf eine wissenschaftlich solide Grundlage zu stellen. Geschieht dies im Rahmen eines pädiatrischen Prüfkonzepts der Pädiatrie-

Kommission der europäischen Zulassungsbehörde EMA, kann das Ergebnis eine sog. Pediatric Use Marketing Authorisation – PUMA – sein. Nach dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung unterliegen solche Präparate der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nach Beurteilung des Nutzens der Präparate im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist im Rahmen von anschließenden Preisverhandlungen nach § 130b SGB V die Frage von Bedeutung, ob bei der Preisfestsetzung auch Rezeptur-arzneimittel zu berücksichtigen sind, die nach § 21 Abs. 1 i. V. m. § 4 Abs. 1 AMG (Rezeptur) und § 21 Abs. 2 Nr. 1 AMG (Defekturen) von der Zulassungspflicht befreit sind. Für den Investor und Originator stellt sich daher die Frage, ob die Befreiung von der Zulassungspflicht die Einbeziehung dieser Präparate in den Preisvergleich rechtfertigt oder ob dieser Vergleich rechtlich zulässig ist.

II. Rechtliche Würdigung

■ 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)

Gegenstand der Nutzenbewertung durch den G-BA nach § 35a SGB V ist das Arzneimittel, das vom pharmazeutischen Unternehmer in Deutschland in den Verkehr gebracht wird. Der Unternehmer muss den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) belegen.

Die zVT ist nach § 6 der Arzneimittelnutzenverordnung (AMNutzenV) zu bestimmen nach den Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Dieser Maßstab wird konkretisiert durch die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie in § 6 des 5. Kapitels der Verfahrensverordnung – VerfO – des G-BA. Für Arzneimittel stellt die maßgebliche Regelung in § 6 Abs. 3 Satz 2 Nr. 1 VerfO klar:

„Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.“

Die VerfO stellt also klar, dass sich der internationale Standard der evidenzbasierten Medizin zunächst einmal in einer Zulassung manifestieren muss. Regelmäßig verlangen IQWiG und auch der G-BA darüber hinausgehende Anforderungen. Präparate

ohne Zulassung können jedoch diesem Standard nicht entsprechen.

Für den Einsatz von Rezepturarzneimitteln wird dies auch durch die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts unter anderem im Urteil vom 03.02.2010, B 6 KA 37/08 R bestätigt. Danach vertritt das BSG die Auffassung, dass bei Rezepturarzneimitteln ausnahmsweise § 135 SGB V gilt, also die Rezeptur positiv durch den G-BA bewertet sein muss. Wenn für Rezepturen eine solche Bewertung nicht existiert, ist der Einsatz nicht zweckmäßig i. S. v. § 12 des SGB V. Sie ist damit zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung nicht verordnungsfähig und kommt damit auch nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

■ 2. Praxis des G-BA – Bindungswirkung der Entscheidung

Orientiert an diesen Vorgaben hat der G-BA, nach Kenntnisstand des Autors, bislang in den durchgeführten 110 Verfahren nicht ein einziges Mal ein Rezepturarzneimittel als zVT bestimmt.

Nach § 130b Abs. 1 Satz 1 SGB V und § 6 Nr. 1 der Rahmenvereinbarung zu § 130b hat der G-BA-Beschluss Bindungswirkung für die Preisverhandlungen. Demzufolge können in diesen Verhandlungen auch keine andere zVT als die vom G-BA festgesetzte berücksichtigt werden.

Ergebnis zur zVT

Die Rezeptur oder Defekturen kann daher keine zVT sein, die Einfluss auf die Preisverhandlungen haben könnten.

■ 3. Defekturen und Rezeptur als vergleichbare Arzneimittel i. S. v. § 130b SGB V?

Wenn nach der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ein Rezepturarzneimittel als zVT ausscheidet, stellt sich die Frage, ob der GKV-SV gestützt auf § 130b Abs. 9 Satz 3 SGB V Berücksichtigung finden kann. Die Bestimmung lautet:

„Für Arzneimittel, für die der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 35a Abs. 3 einen Zusatznutzen festgestellt hat, sollen die Jahrestherapiekosten vergleichbarer Arzneimittel sowie die tatsächlichen Abgabepreise in anderen europäischen Ländern gewichtet nach den jeweiligen Umsätzen und Kaufkraftparitäten berücksichtigt werden.“

Diese gesetzlichen Vorgaben haben der GKV-SV und die Verbände der pharmazeutischen Industrie in der Rahmenvereinbarung nach § 130b Abs. 10 SGB V durch Vertrag vom 19.03.2012 für alle Beteiligten bindend konkretisiert. In § 6 wird unter der Überschrift „Kriterien zur Vereinbarung des Erstattungsbetrages“ in Abs. 4 definiert, was unter Jahrestherapiekosten *vergleichbarer Arzneimittel* zu verstehen ist. Satz 2 führt aus:

„Vergleichbare Arzneimittel sind für das Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, deren Zweckmäßigkeit sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergibt.“

Zunächst ergibt die Wortlautinterpretation, dass es sich um zugelassene Arzneimittel handeln muss. Dies ist bei Rezeptur- und Defekturen zweifellos nicht der Fall. Nach der Grundregel der juristischen Methodenlehre ist Grenze jeder Auslegung der mögliche Wortsinne. Wenn daher die Normgeber ein zugelassenes Arzneimittel verlangen, kann man nicht im Wege der Auslegung zu dem Ergebnis kommen, dass auch nicht zugelassene Arzneimittel in den Vergleich miteinbezogen werden können.

Selbst wenn man unterstellt, dass die Bedingungen einer Rezeptur nach dem AMG und der ApBetrO im Alltag der Therapie tatsächlich eingehalten werden, wird aus einem solchen Produkt nicht ein zugelassenes Arzneimittel. Die Wortlautinterpretation verbietet dies.

Aber auch die teleologische Interpretation, d. h. die am Sinn und Zweck einer Norm orientierte Auslegung, erlaubt ein solches Ergebnis nicht. In der Versorgung von Ver-

sicherten sollen nach § 12 SGB V nur zweckmäßige Arzneimittel zum Einsatz kommen. Dies bedeutet nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts, dass die Präparate sich zunächst den Anforderungen in der Zulassung stellen müssen. Pharmazeutische Qualität, präklinische Daten und klinische Daten, doppelblind randomisiert wie vom IQWiG und den Zulassungsbehörden gefordert, sind Grundlage der Bewertung. Der Einsatz von Rezepturarzneimitteln wird dieser Forderung nach Evidenzbasierung eindeutig nicht gerecht. Die ärztliche Verschreibung, die Bestimmung der Dosierung wird nicht selten nach „ärztlichem Gutdünken“ festgelegt. Der Einsatz von Ärzten im Off-Label-Bereich verdient hohen Respekt, zumal wenn zugelassene Alternativen nicht verfügbar sind. Er kann jedoch nicht die Evidenzbasierung ersetzen. Selbst wenn Leitlinien zur Anwendung von nicht zugelassenen Arzneimitteln vorliegen, so beruhen diese in der Regel auf ärztlicher Erfahrung, aber nicht auf doppelblind randomisierten Studien und werden daher den Anforderung an systematisch generierte Evidenz nicht gerecht. Wenn von Fachgesellschaften Konsensus-Beschlüsse gefasst werden, so dient dies häufig dem Schutz der Ärzte vor Haftungsrisiken. Erkenntnistheoretisch werden aber hier „mangelnde Daten durch stramme Haltung“ ersetzt!

■ 4. Befreiung von der Zulassung als Ersatz für die Zulassung?

Von der Zulassung freigestellte Arzneimittel genauso zu behandeln wie zugelassene, ist nach Sinn und Zweck des Systems der GKV allenfalls dann zu rechtfertigen, wenn beiden Arzneimitteln nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin derselbe Status zuerkannt werden müsste. Für Rezepturarzneimittel kann dies aber gerade nicht unterstellt werden. Sinn und Zweck der Regelung in § 21 Abs. 1 i. V. m. § 4 Abs. 1 AMG ist vielmehr, den Bedürfnissen des therapeutischen Alltags gerecht zu werden,

wenn zugelassene Fertigarzneimittel nicht zur Verfügung stehen. Die Apothekenbetriebsordnung definiert in § 1a Nr. 8 und 9 die Rezeptur- und Defekturarzneimittel. In §§ 7 und 8 werden die pharmazeutischen Anforderungen an die Herstellung definiert. Die für die Nutzenbewertung maßgeblichen Kriterien der Bewertung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit aus klinisch medizinischer und pharmakologischer Sicht wird jedoch in diesem System bewusst vernachlässigt, weil therapeutische Alternativen fehlen. Es ergibt sich hier eine vergleichbare Situation wie beim Import nach § 73 Abs. 3 AMG. Wenn vergleichbare Arzneimittel nach Wirkstoff und Wirkstärke nicht verfügbar sind, erlaubt der Gesetzgeber auf ärztliche Verschreibung den Import von Arzneimitteln durch Apotheken, wenn diese im Herkunftsland – immerhin – zugelassen sind. Die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts hat jedoch eine Verordnung zu Lasten der GKV von solchen Arzneimitteln – so gut wie – ausgeschlossen (vgl. insoweit BSG, Urteil vom 19.10.2004, Az. B I KR 27/02; BSG, Urteil vom 03.07.2012, Az. B I KR 25/11). Die maßgebliche Erwägung ist auch hier, dass ein der Zulassung adäquater Status nicht besteht.

Eine Ausnahme könnte allenfalls für sog. Standardzulassungen nach § 36 des Arzneimittelgesetzes gelten. Hier werden nach Beratung durch eine zuständige Kommission vergleichsweise „banale Arzneimittel“ von der Zulassung freigestellt, wenn sie gemäß Arzneibuch hergestellt sind und eine bestimmte Version

der Packungsbeilage und Fachinformation Verwendung findet. Dieses Produkt kann als „standardzugelassen“ eingestuft werden. Der Unterschied zur regulären Zulassung besteht lediglich darin, dass es für ein bestimmtes Produkt eines bestimmten Unternehmers keiner individualisierten Zulassung bedarf. Es wird vielmehr eine „Generalabsolution“ erteilt, wenn bestimmte Bedingungen eingehalten sind. Eine nur annähernd vergleichbare Situation ergibt sich jedoch für Rezepturarzneimittel nicht. Eine Bewertung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der betroffenen Produkte liegt allein beim behandelnden Arzt und beim herstellenden Apotheker, die den Standard an evidenzbasierte Medizin naturgemäß nicht erreichen können.

Danach kann die Befreiung von der Zulassung nicht als äquivalent zur Zulassung bewertet werden.

Das Bundessozialgericht hat auch in seiner ständigen Rechtsprechung zur Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln klargestellt, dass nicht zugelassene Arzneimittel von der Verordnung zu Lasten der GKV ausgeschlossen sind. Für den Off-Label-Use sind sehr strikte enge Voraussetzungen an die Ausnahmen gesetzt. Die erste Voraussetzung ist, dass zugelassene Alternativen nicht zur Verfügung stehen.

III. Ergebnis

Rezeptur- und Defekturarzneimittel können im System der gesetzlichen Krankenkassen nach § 35a und

§ 130b in Verbindung mit § 12 SGB V in Anwendung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie oder vergleichbare Arzneimittel eingestuft werden.

§ 6 AM-NutzenV, § 6 des 5. Kapitels der VerO-G-BA und § 6 RV nach § 130b verlangen für die zVT und vergleichbare Arzneimittel eine Zulassung, die für Rezeptur- und Defekturarzneimittel gerade nicht besteht.

Eine Gleichstellung von Zulassung und Befreiung von der Zulassung ist aus fachlicher und rechtlicher Sicht nicht zu rechtfertigen. Dies würde in krassem Widerspruch zum Anforderungsprofil des IQWiG und des G-BA an die Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen stehen. Nur Arzneimittel, deren Nutzenbewertung auf Evidenz basierten Erkenntnissen im Sinne von § 7 Abs. 2 AM-NutzenV beruht, kommen für die Bewertung in Betracht, d. h. in der Regel nur solche, deren Erkenntnis auf randomisierten klinischen Studien beruht. Dies trifft für Rezeptur- und Defekturarzneimittel nicht zu.

Der gleiche Maßstab muss daher auch für die nach § 6 der Rahmenvereinbarung nach § 130b Abs. 9 SGB V zum Vergleich herangezogenen Präparate gelten.

Korrespondenz:

Prof. Burkhard Sträter
Sträter Rechtsanwälte
Kronprinzenstraße 20
53173 Bonn (Germany)
e-mail: strater@straterlawyers.de