

# Regulatorische Aspekte der Arzneimitteltherapie

Manfred Gerlach

AGNP-Psychopharmakologie-Tage, Berlin, 28. bis 29. Juni 2024

# Gliederung

- Regulatorische Anforderungen an Zulassung
- Was bedeuten die Angaben in den Fachinformationen?
- Off-label-Anwendung
- Zusatznutzenbewertung: Anforderungen und Probleme
- Meine Erfahrungen beim G-BA mit der Zusatznutzenbewertung

# Anforderungen Zulassung (1)

Arzneimittel sind im Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG) definiert und geregelt

§ 1 AMG (in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 [BGBl. I S 3394])

*„Es ist der Zweck dieses Gesetzes, im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für die **Qualität, Wirksamkeit** und **Unbedenklichkeit** der Arzneimittel [...] zu sorgen“*

# Anforderungen Zulassung (2)

- Kernstück = Nutzen-Risiko-Bewertung  
Durch nationale Regelungen und internationale Übereinkommen geregelt. Innerhalb der EU
  - Zentralisiertes Verfahren (EMA)
  - Dezentralisiertes Verfahren (Referenzmitgliedstaat)
  - Nationale Verfahren
- Bewertung anhand prospektiver, randomisierter, placebokontrollierter Parallelgruppen-Studien

# Angaben in Fachinfos? (1)

entsprechend gesetzlicher Vorschriften (AMG § 11a) und Abstimmung zwischen pharmazeutischer Industrie und zuständiger Zulassungsbehörde

- Fachinformationen = Gebrauchsinformationen = Beipackzettel = Patienteninformation)
- unterliegen juristischen Anforderungen
- schützen Industrie vor haftungsrechtlichen Risiken: haftet für Schäden bei bestimmungsgemäßen Gebrauch
- Zustandekommen oft nicht nachvollziehbar und recherchierbar

# Angaben in Fachinfos? (2)

## Auffindung von Fachinformationen

- Fachinfo-Service®: <http://www.fachinfo.de>

### ROTE LISTE®

- kommerziell
  - knappe und auf das wesentliche beschränkte Infos
  - Einträge erfolgen durch pharmazeutische Unternehmen auf freiwilliger Basis: d.h. nicht vollständig
- Zentrales datenbankgeschützte Arzneimittel-informationssystem (AMIS):  
<http://www.dimdi.de>
    - nicht kommerziell
    - enthält Daten des BfArM
    - umfassende Informationen zu Anwendung, UAWs und Wechselwirkungen
  - PharmNet: <http://www.pharmnet.bund.de>
  - EMA: <http://ema-europa.eu>

# Angaben in Fachinfos? (3)

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs)

- Definition
  - klinische Studien: nicht die erwünschte Wirkung
  - AMG: Reaktion auf AM, die schädlich und unbeabsichtigt ist
- Angaben
  - jegliches Auftreten in klinischen Studien (wie erhoben? ursächlicher Zusammenhang? Vergleich mit Placebo?)
  - Verdachtsmeldungen durch Heilberufe/Patienten (ursächlich?)
- Unterscheidung
  - nach Schweregrad (AMG): nicht und schwerwiegend (tödlich, lebensbedrohend, verlängerter Klinikaufenthalt, bleibende schwerwiegende Behinderung)
  - nach Häufigkeit: sehr häufig ( $\geq 10\%$ ), häufig ( $\geq 1\%$ ), gelegentlich ( $\geq 0,1\%$ ), gelegentlich ( $\geq 0,01\%$ )

# Angaben in Fachinfos? (4)

## Wechselwirkungen

- häufig nicht geprüft
- beruhen z.T. auf In-vitro-Untersuchungen (CYP): klinisch relevant?

zurückhaltende Empfehlungen zu Kombinationstherapien  
kontraindiziert: Arzneimittel mit geringer  
therapeutischer Breite und schwerwiegenden UAWs  
(z.B. MAO-Hemmer)

# Off-label-Anwendung (1)

- Begriff in Deutschland durch den Gesetzgeber weder im AMG noch im Fünften Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) exakt definiert!
- Allgemein: zulassungsüberschreitender Einsatz eines Arzneimittels, betrifft
  - Anwendungsgebiet
  - altersbezogene Anwendung
  - Darreichungsform
  - Dosierung
  - Dauer der Anwendung
  - Gegenanzeigen

# Off-label-Anwendung (2)

Grundsätzlich können Fertigarzneimittel im Rahmen der Therapiefreiheit unter bestimmten Voraussetzungen verordnet werden!!!

- Aussicht auf Wirkung für eine spezifische Symptomatik muss zu erwarten sein (zumindest hinreichende Evidenz für Einsatz vorhanden)
- Sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung im Einzelfall
- Mit Patienten und Sorgeberechtigten besprechen und dokumentieren
- Zielsymptome definieren und operationalisieren, um im Verlauf die Wirkung und UAWs zu beurteilen
- Ratsam: Bei gesetzlich Versicherten Antrag bei Krankenkasse stellen und Behandlung begründen

# Off-label-Anwendung (3)

## Sozialrechtliche Fragen

- Erstattungsrechtliche Probleme

- Wirtschaftlichkeitsgebot des Sozialgesetzes: keine Kostenübernahme
- Verschreibung möglich (Urteil BSG vom 19.03.2002):

Vorliegen einer schwerwiegenden, lebensbedrohlichen oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung, für die keine andere Therapie verfügbar ist und

aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass ein kurativer oder palliativer Behandlungserfolg erzielt werden kann (Empfehlungen von Fachgesellschaften, Konsensuskonferenzen)

# Zusatznutzenbewertung (1)

- Zusatznutzenbewertung

Seit 01.01.2011 Arzneimittelneuordnungsgesetz (AMNOG)

Frühe Nutzenbewertung durch den gemeinsamen  
Bundesausschutz (G-BA)

Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen  
Vergleichstherapie

- belegt: Zuschlag auf Vergleichstherapie
- nicht belegt: Festbetragsgruppe mit vergleichbaren Wirkstoffen (Maßstab günstigster generischer Preis)

# Zusatznutzenbewertung (2)

## Die Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln nach § 35b SGB V

„Die Bewertung erfolgt durch Vergleich mit anderen Arzneimitteln und Behandlungsformen und setzt dabei den therapeutischen Zusatznutzen für die Patientinnen und Patienten zu den Kosten ins Verhältnis...“

„Kriterien für einen Patientennutzen sind hierbei eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität...“

# Zusatznutzenbewertung (3)

Kategorie	Spezifikation
<b>Erheblicher Zusatz</b>	Nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung <ul style="list-style-type: none"><li>• Heilung</li><li>• erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer</li><li>• langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen</li><li>• weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen</li></ul>
<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung <ul style="list-style-type: none"><li>• Abschwächung schwerwiegender Symptome</li><li>• moderate Verlängerung der Überlebensdauer</li><li>• spürbare Linderung der Erkrankung</li><li>• relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen</li><li>• bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen</li><li>• weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen</li></ul>
<b>Geringer Zusatznutzen</b>	Bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung <ul style="list-style-type: none"><li>• Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen</li><li>• relevante Vermeidung von Nebenwirkungen</li></ul>
<b>Nicht quantifizierbar</b>	Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar
<b>Kein Zusatznutzen</b>	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Geringerer Nutzen</b>	Nutzen geringer als Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kategorien der frühen Nutzenbewertung (aus Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland, 2011-2016, AWMF, Version 1, April 2017)

# Zusatznutzenbewertung (4)

## Probleme:

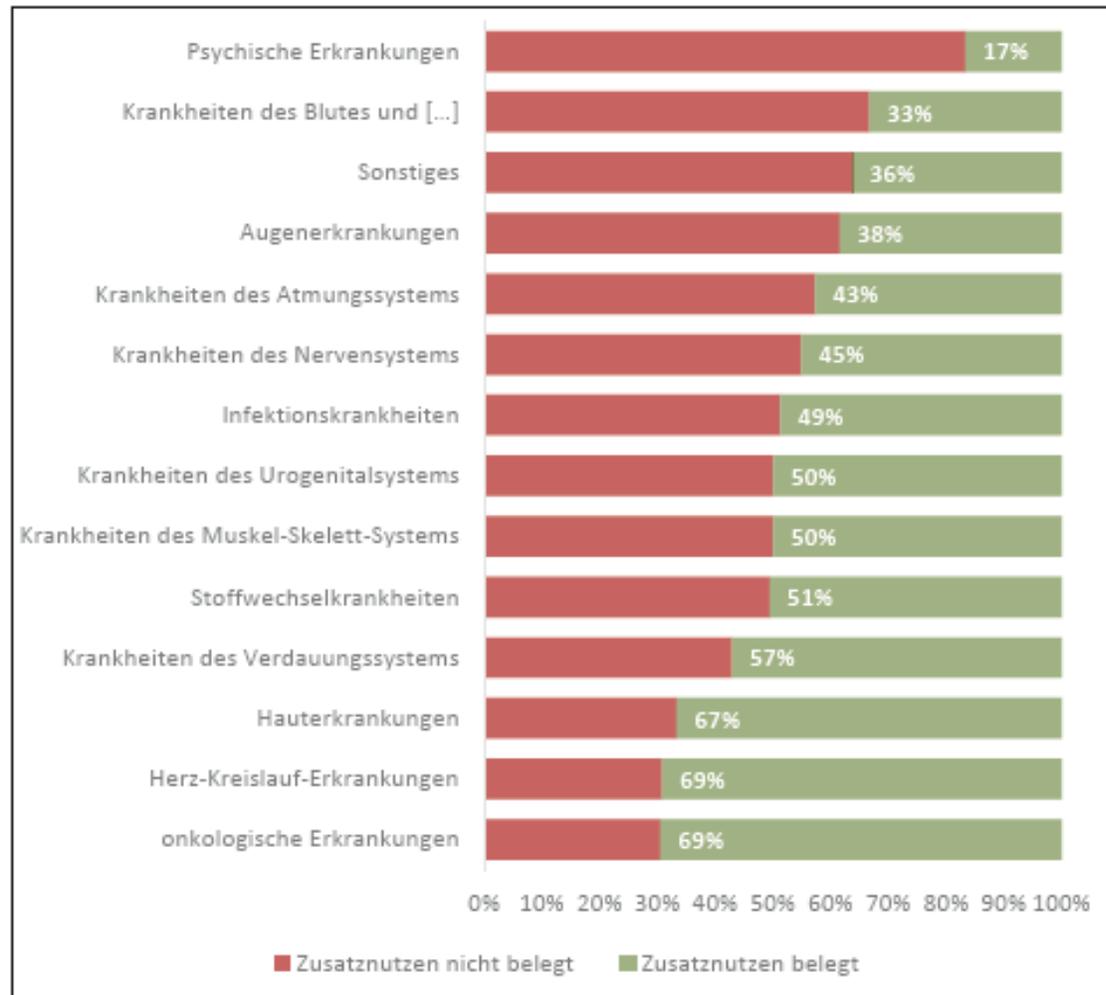
- Sozialrechtliche Vorgaben nicht in Europa harmonisiert, was zu ganz unterschiedlichen Herangehensweisen führt
- Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (z.B. Lisdexamphetamin, Ketamin)

# Zusatznutzenbewertung (5)

- Patientenrelevante Endpunkte
  - Mortalität?
  - Hamilton-Depressions-Skala nicht geeignet
- Zusatznutzenbewertung-Bewertung
  - Orientierung nur an klinischen Daten: kein Zusatznutzen bei anderem Wirkmechanismus!
  - In der Praxis heterogene Patientengruppen: Umstellung bei Non-Response auf Arzneimittel mit anderem Wirkmechanismus
  - Nachweiserbringung bei alten, hoch wirksamen Arzneimitteln (Haloperidol, L-DOPA)

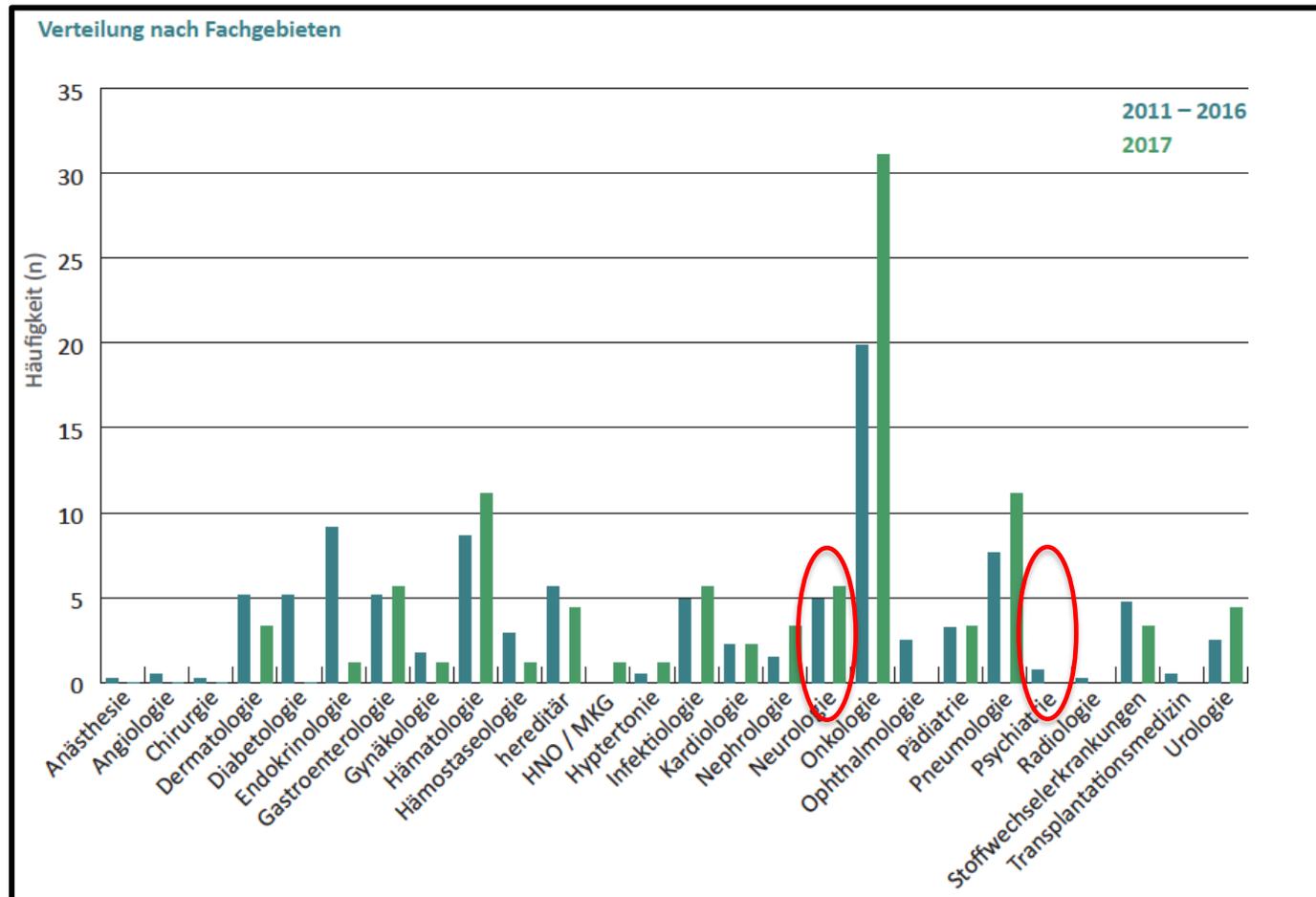
# Zusatznutzenbewertung (6)

Abbildung 45: Ergebnisse der Nutzenbewertung in Abhängigkeit des Anwendungsgebietes



Aus AMNOG-Report  
2020 (Beiträge zur  
Gesundheitsökonomie  
und  
Versorgungsforschung,  
Band 32) Andreas  
Storm (Hrsg.)

# Zusatznutzenbewertung (7)



Abgeschlossene Verfahren 2017 im Vergleich zu 2011-2016 (Aus Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland, 2011-2017, AWMF, April 2018)

# Zusatznutzenbewertung (8)

Substanz	Indikation	Zusatznutzen	Opt-Out	Marktrücknahme
Lurasidon	Schizophrenie	nicht belegt	X	
Mirabegron	Reizblase	nicht belegt		X
Necitumumab	Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+	nicht belegt		X
Osimertinib	Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR T790M+	nicht belegt		X
Perampanel	Epilepsie	nicht belegt		X
Regorafenib	Kolorektales Karzinom, GIST	nicht belegt		X
Retigabin	Epilepsie	nicht belegt	X	
Sipuleucel-T	Prostatakarzinom	nicht quantifizierbar		X
Tafluprost/Timolol	Glaukom, okuläre Hypertension	nicht belegt	X	
Vildagliptin	Diabetes mellitus	nicht belegt		X
Vildagliptin/Metformin	Diabetes mellitus	nicht belegt		X
Vortioxetin	Depression	nicht belegt		X

Beispiele von Marktrücknahmen infolge des AMNOG-Verfahrens (aus Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland, 2011-2016, AWMF, Version 1, April 2017)

# Meine Erfahrungen mit ZNB (1)



IQWiG-Berichte – Nr. 470

**Opicapon  
(Parkinsonkrankheit) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

# Meine Erfahrungen mit ZNB (2)

## Opicapon

- Vergleichstherapie bei End-of-Dose-Fluktuationen unter L-DOPA-Therapie:  
Entacapon
- Ergebnis: kein Zusatznutzen, da vorliegende Daten ungeeignet, weil Studie nicht ausreichend lang
  - Bi-Park-1-Studie (Placebo, Opicapon bzw. Entacapon + L-DOPA): 14-15 Wochen
  - mittlere Verkürzung der täglichen Off-Zeit im Vergleich zu Placebo (Opicapon 60,8 min; Entacapon 40,3)

# Meine Erfahrungen mit ZNB (3)

## Beschluss



**des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie  
(AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die  
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Opicapon**

**Zusatznutzen  
nicht belegt!**

Vom 16. März 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am TT. MM JJJJ (BAnz AT TT. MM JJJJ Bx), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Opicapon wie folgt ergänzt:

# Meine Erfahrungen mit ZNB (4)

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Mortalität					
Endpunkt	Opicapon		Entacapon		Opicapon vs. Entacapon
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Gesamtmortalität	115	0 (0)	122	0 (0)	–

<sup>1</sup> Studienergebnisse der Studie BIPARK-I aus dem Addendum (A17-04) zur Nutzenbewertung des IQWiG (A16-61).

Relevanter Endpunkt für Zusatznutzen?

# Meine Erfahrungen ZNB (5)

Morbidity							
Endpunkt	Opicapon			Entacapon			Opicapon vs. Entacapon
	N <sup>a)</sup>	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Studienende MW (SE) <sup>b)</sup>	N <sup>a)</sup>	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Studienende MW (SE) <sup>b)</sup>	
OFF-Zeit (min)	111	372,2 (106,95)	-118,1 <sup>c)</sup> (13,85)	114	387,6 (130,47)	-99,2 <sup>c)</sup> (13,44)	-18,9 [-55,9; 18,1]; 0,316
ON-Zeit (min) <sup>d)</sup>	115	591,6 (123,28)	119,0 (14,15)	120	574,7 (128,81)	99,7 (13,60)	19,3 [-17,6; 56,2]; 0,305
UPDRS <sup>d), e)</sup>							
Teil I: kognitive Funktionen, Verhalten, Stimmung	109	1,8 (1,64)	-0,1 (0,11)	111	1,5 (1,75)	-0,3 (0,11)	0,2 [-0,1; 0,5]; 0,204
Teil II: ADL im ON-Zustand	112	8,6 (5,24)	-1,6 (0,30)	118	8,1 (6,23)	-1,5 (0,29)	-0,0 [-0,8; 0,7]; 0,937
Teil III: Motorik	112	28,4 (13,74)	-4,5 (0,69)	118	25,8 (13,80)	-4,4 (0,67)	-0,1 [-1,9; 1,7]; 0,920
Teil IV: Dyskinesien	112	1,0 (1,54)	0,0 (0,10)	118	1,0 (1,52)	0,1 (0,10)	-0,0 [-0,3; 0,2]; 0,912
Summen-score: Teil I, II (ON) und III	109	38,8 (18,99)	-6,1 (0,94)	111	35,4 (19,98)	-6,1 (0,93)	-0,0 [-2,5; 2,5]; 0,998

# Meine Erfahrungen mit ZNB (6)

Endpunkt	Opicapon		Entacapon		Opicapon vs. Entacapon
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Verbesserung („sehr viel besser“ oder „viel besser“) <sup>h)</sup>	115	35 (30,4)	120	24 (20,0)	1,52 [0,97; 2,39] <sup>i)</sup> ; 0,071 <sup>i)</sup>
Verbesserung („sehr viel besser“, „viel besser“ oder „wenig besser“)	115	83 (72,2)	120	63 (52,5)	1,38 [1,12; 1,69] <sup>i)</sup> ; 0,002 <sup>i)</sup> ARR = 19,7%

*G-BA: Einschätzung des Patienten zur Veränderung seines Gesundheitszustandes ist als patientenrelevant zu werten...Die Robustheit des Effekts ist vor dem Hintergrund des Unterschreitens der Signifikanzschwelle bei alternativer Auswertung, d.h. der Kategorien „viel besser“ und sehr „viel besser“, fraglich. Zudem wird dieser signifikante Effekt nicht durch Vorteile in anderen, insbesondere motorischen Endpunkten gestützt.*

# Zusammenfassung

- Regulatorische Anforderungen
  - Zulassung und Zusatznutzen-Bewertung unterschiedliche gesetzliche Vorgaben
- Angaben in Fachinfos nicht immer hilfreich für Ärzte\*innen
- Off-label-Anwendung: zwischen ethischen und sozial- und haftungsrechtlichen Konflikten
- Zusatznutzen-Bewertungen
  - keine klinischen Endpunkte in der Psychiatrie
  - Praxis- und patientenrelevante Aspekte nicht berücksichtigt
  - Hemmschuh für Entwicklung von Neuro-/Psychopharmaka
  - gefährdet Versorgung der Patienten

# Zum Nachlesen (1)

## Pharmakologische und rechtliche Grundkenntnisse der Psychopharmakotherapie

DOI 10.1055/a-1162-7126  
PSYCH up2date 2021; 15: 71–84

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

**Verlag und Copyright:**  
© 2021 by  
Georg Thieme Verlag KG  
Rüdigerstraße 14  
70469 Stuttgart  
ISSN 2194-8895

Nachdruck nur  
mit Genehmigung  
des Verlags



# Zum Nachlesen (2)

Editorial



## **Medikamentöse Behandlung in der Kinder- und Jugendpsychiatrie in Deutschland zwischen ethischen sowie sozial- und haftungsrechtlichen Konflikten**

Manfred Gerlach<sup>1,2</sup> und Andreas Warnke<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zentrum für Psychische Gesundheit, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie,  
Universitätsklinikum Würzburg

<sup>2</sup> Arbeitsgruppe „Kinder- und jugendpsychiatrische Pharmakologie“ der AGNP

Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (2016) 44: 249-265

Welche Aussage zu den Fachinformationen ist richtig?

- A In den kommerziellen Fachinformationssystemen sind alle Fertigarzneimittel aufgeführt.
- B Es gibt keine Pharmaindustrie-unabhängigen Arzneimittelinformationssysteme.
- C Fachinformationen unterliegen vor allem juristischen Anforderungen, um pharmazeutische Unternehmen vor haftungsrechtlichen Risiken zu schützen.
- D In den Fachinformationen werden nicht alle unerwünschter Arzneimittelwirkungen aufgeführt, die in einer klinischen Studie dokumentiert wurden.
- E Die Fachinformationen werden vom pharmazeutischen Unternehmer ohne Genehmigung der Zulassungsbehörde erstellt.

Welche Aussage zu einer Off-Label-Verordnung trifft zu?

- A Es sollte eine Aussicht auf einen Behandlungserfolg für eine spezifische Symptomatik mit einem vertretbaren Risiko bestehen.
- B Vor einer Behandlung mit Medikamenten muss der Patient nicht durch den Arzt über die möglichen Folgen und Risiken aufgeklärt werden.
- C Empfehlungen von Fachgesellschaften oder Ergebnisse von Konsensuskonferenzen, auf die sich der Arzt berufen könnte, sind nicht hilfreich.
- D Der Patient muss nicht darauf hingewiesen werden, dass es erstattungsrechtliche Probleme bei gesetzlich Versicherten gibt.
- E Eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln kann generell nicht zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden.

Welche Aussage zur Off-Label-Verwendung trifft zu?

- A Diese bedeutet, dass ein Arzneimittel entsprechend den Angaben in den Fachinformationen angewandt wird.
- B Diese ist grundsätzlich nicht erlaubt.
- C Diese bedeutet, dass ein Arzneimittel entsprechend den in den Fachinformationen genannten Angaben zu den Anwendungsgebieten angewandt wird.
- D Diese bedeutet, dass ein Arzneimittel abweichend von den in den Fachinformationen genannten Angaben zur Dauer der Anwendung verordnet wird.
- E Diese bedeutet, dass ein Arzneimittel ohne jegliche Voraussetzungen verordnet werden kann.

# AGNP Psychopharmakologie-Tage 2024

Alle Präsentationen können heruntergeladen werden:

**<http://agnp.de/agnp-folien-2024>**

**Passwort: agnpppt**

Diese Präsentation ist in allen ihren Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der Urheber unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der Urheber reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.