



Schriftenreihe

INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

Heft 3
September 2016
ISSN 2364-916X

Adaptive Pathways – Chancen und Risiken

Inhalt

EDITORIAL

**Frühe Zulassung bei begrenzter Datenlage:
Überwiegen Chancen oder Risiken?** 6

KARL BROICH, ANSGAR SCHULTE

**Adaptive Pathways – ein trojanisches Pferd
im Zulassungsprocedere?** 8

MICHAEL HENNRICH

**Politik zwischen Industrie
und Patienteninteresse** 16

ANNETTE ZENTNER, ANTJE HAAS

**Prinzip Hoffnung versus Prinzip Risiko:
Folgen des beschleunigten Marktzugangs** 24

FLORIAN JANTSCHAK

**Nutzenbewertung nach beschleunigter Zulassung:
Erfahrung und Perspektiven** 36

ZUSAMMENFASSUNG

**Adaptive Pathways: Sinnvolles Instrument oder
ein „Trojaner“ – das ist umstritten** 48

Ziele der Plattform

Der Gesetzgeber hat im Jahr 2011 in der Arzneimittelversorgung in Deutschland einen Paradigmenwandel mit weitreichenden Konsequenzen vorgenommen. Das dem AMNOG zu Grunde liegende Prinzip sieht vor: für neu auf den Markt kommende Wirkstoffe in Deutschland muss gegenüber dem verfügbaren Therapiestandard – der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) – vom pharmazeutischen Unternehmen ein patientenrelevanter Zusatznutzen nachgewiesen werden, sofern er einen höheren Erstattungspreis anstrebt als den Preis der ZVT.

Der Zusatznutzen wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in der Regel auf Basis von Vorschlägen des IQWiG bewertet und beschlossen. Von dem Ergebnis dieser Zusatznutzenbewertung ist die Preisbildung maßgeblich bestimmt. Der Preis wird seit 2011 in Deutschland zwischen dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen und dem pharmazeutischen Unternehmen verhandelt.

Die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA ist das Ergebnis einer Expertenarbeit auf der Basis eines Gesetzes (AMNOG) und von Verfahrens- und Methodenvorschriften (z. B. IQWiG-Methoden). Die handelnden Akteure auf Seiten des G-BA und der Krankenkassen sind als Wissenschaftler, als Klinik- und Vertragsärzte, als Medizinischer Dienst der Krankenkassen (MDK) und Mitarbeiter der Kasernenverwaltungen, aber auch als Patientenvertreter qualifiziert, jedoch interessengeleitet. Ebenso qualifiziert und interessengeleitet werden von den pharmazeutischen Unternehmen Nutzendossiers beim G-BA eingereicht, die als Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens dienen.

Da von der Bewertung des Zusatznutzens die Arzneimittelversorgung der Bevölkerung maßgeblich beeinflusst wird, macht es Sinn, den Prozess aufmerksam und kritisch zu begleiten, um mögliche Verwerfungen aufzuzeigen und Dysbalancen entgegenzuwirken. Die interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung hat es sich zur Aufgabe ge-

macht, im kleinen Expertenkreis das Verfahren der Nutzenbewertung mit den folgenden Zielen zu begleiten:

- Verfahren von Bewertungen des Zusatznutzens auch im Verhältnis zur Zulassung zu diskutieren,
- darauf hinzuwirken, dass internationale Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie eingehalten und angewendet werden,
- ob und inwieweit tatsächlich patientenrelevanter Zusatznutzen, insbesondere in den Bereichen Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, anerkannt wird und welche methodischen Probleme dabei auftreten,
- mögliche Fehlentwicklungen insbesondere bezüglich der Versorgung der Patienten mit neuen Wirkstoffen zu identifizieren,
- einen konstruktiven Dialog mit allen Akteuren im Verfahren der Nutzenbewertung zu ermöglichen und zu führen.

Die interdisziplinäre Plattform möchte einen Beitrag dazu leisten, dass neue Wirkstoffe nachvollziehbar und fair bewertet werden. Der Beirat hält eine interdisziplinäre Diskussion über die Bewertungsergebnisse und die angewandten Methoden der Nutzenbewertung für unerlässlich. Darüber hinaus sieht er in dem Nutzenbewertungsprozess eine gute Möglichkeit, die verordnenden Ärzte früher als bislang üblich über den zu erwartenden Zusatznutzen für Patienten zu neuen Arzneimitteln zu informieren.

Die Interdisziplinäre Plattform ist aus einem Diskussionsprozess zwischen Klinikern und Experten heraus entstanden. Der gemeinsame Wunsch, den Sachverstand in Form interdisziplinärer Tagungen zu bündeln, wird durch ein offenes Sponsorenkonsortium unterstützt. Diesem gehören die Roche Pharma AG, die DAK-Gesundheit, die Xcenda GmbH sowie Springer Medizin an.

Der Beirat der Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung

Frühe Zulassung bei begrenzter Datenlage: Überwiegen Chancen oder Risiken?

Von Dr. Pamela Aidelsburger und Dr. Jürgen Bausch

Die frühe Zulassung eines neuen Wirkstoffs durch das bereits vorhandene Instrumentarium der EU-Zulassungsbehörde EMA oder im Zuge von „Adaptive Pathways“ kann vor allem in den Fällen angezeigt sein, in denen der Unmet Medical Need besonders hoch ist. Die frühe Zulassung erfordert ein sorgfältiges Abwägen, wie viel Schadenspotenzial die Gesellschaft bereit ist in Kauf zu nehmen, um eine gegebenenfalls letzte Therapieoption für einen Patienten zu erreichen. Neben ethischen Fragen wie etwa zur Verteilungsgerechtigkeit stellen sich bei „Adaptive Pathways“ auch Herausforderungen hinsichtlich der frühen Nutzenbewertung: Denn so lange die Definition des Unmet Medical Need nicht eindeutig ist, wird die Nutzen-Risiko-Abwägung im Bewertungsverfahren regelhaft kontrovers ausfallen.

Die forschende Pharmaindustrie ist ein Hochleistungsbereich mit dem Ziel der Beseitigung unerfüllter Patientenbedürfnisse. Dieser Unmet Medical Need ist in Fachkreisen schon immer ein wichtiger Antrieb gewesen um mit „den Hufen zu scharren“ – auch wenn dieser „Bedarf“ von pharmazeutischen Unternehmen und Kostenträgern unterschiedlich gewichtet wurde.

Neuen Wirkstoffen mit Potenzial zur Befriedigung eines hohen Unmet Medical Need, z. B. bei Orphan Drugs oder Onkologika, könnte über „Adaptive Pathways“ eine frühe Zulassung gewährt werden, auch wenn zum Zeitpunkt der Zulassung vor allem aus Zeitgründen nur eine begrenzte Datenlage zur Wirksamkeit und dem Schadenspotenzial für die Entscheidungsfindung zur Verfügung steht.

Das vorhandene Instrumentarium der EU-Zulassungsbehörde EMA ist bekannt: „Accelerated Access“, „Compassionate Use“, „Conditional Marketing Authorization“ und „Marketing Authorisation under Exceptional Circumstances“. Es wundert, dass gerade aus dem Kreis der europäischen Zulassungsbehörden weitere Änderungen (z. B. „Adaptive Pathways“) in die Diskussion eingebracht werden, insbesondere, wenn man feststellt, dass der derzeitige „Baukasten“ nur sehr eingeschränkt benutzt wird.

Die Zulassung eines neuen Wirkstoffes ist in Deutschland nur eine Seite der Medaille. Mit dem AMNOG (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz) wird ein neu zugelassenes Arzneimittel einer Nutzenbewertung als Grundlage zur späteren Preisfestsetzung unterzogen. Die Methoden zur Nutzenbewertung im Verlauf der Zulassung und im Rahmen der Preisfestsetzung sind schon für „normale“ Wirkstoffe nicht einheitlich. Jede Institution hat ihre Eigenarten und Sichtweisen. Die Diskrepanz im methodischen Vorgehen dürfte bei neuen Wirkstoffen zur Deckung eines hohen Unmet Medical Need noch weiter auseinanderklaffen,

wenn die Nutzenbewertung auf einer begrenzten Datenlage erfolgt.

Bleiben wir noch einen Moment bei der Zulassung. Nicht nur „die Industrie“ und bei Weitem nicht alle Fachleute in den forschenden Unternehmen scharren mit den Hufen. Es sind auch starke politische Kräfte am Werk, die sich der Industriepolitik verschrieben haben und nicht zuletzt Patientenvertreter, die an der monate- bis jahrelangen herkömmlichen Zulassungsprozedur Kritik üben.

Starker Druck mit Ausrichtung auf verkürzte Zulassungsverfahren entsteht vor allem da, wo für schwerwiegende Patientenprobleme noch keine befriedigenden therapeutischen Optionen zur Verfügung stehen. Das trifft auf eine Reihe von Krebserkrankungen und seltene angeborene Erbkrankheiten zu. Kaum wird über erste positive Ergebnisse kleiner Therapiefortschritte – meist nur in winzigen Subgruppen – berichtet, entsteht über die Medien publizistischer Druck. Das ist für Patienten in der Onkologie bei Tumorprogress ebenso gut nachvollziehbar wie bei Eltern, die den Verfall ihres Kindes mit einem Gendefekt hilflos hinnehmen müssen, ohne helfen zu können.

Aber solange es keinen nationalen und internationalen Konsens in der Frage gibt, was man unter einem „Unmet Medical Need“ versteht, ist eine Diskussion über die Kriterien einer gelockerten Zulassungspraxis in Ausnahmefällen immer kontrovers. Die Nutzen-Risiko-Abwägung spielt in der Nutzenbewertung bei Erstattungsentscheidungen erneut eine zentrale Rolle. Auch dort stellt sich die Frage, mit welcher Irrtumswahrscheinlichkeit eine Gesellschaft bereit ist, Kosten für eine Therapie, deren Nutzen nicht auf einer hinreichenden Datenbasis bestimmt wurde, zu erstatten.

Hier drängen sich Fragen nach der Verteilungsgerechtigkeit auf: Ist es ethisch gerechtfertigt, bei wenigen Patienten mit einem hohen Unmet Medical Need Therapien zu erstatten, bei einer großen Gruppe mit einem niedrigeren

Bedarf aber nicht? Wer soll darüber urteilen, mit welcher Irrtumswahrscheinlichkeit ein Patient eine Therapie erhält, obwohl vielleicht schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten können und dies aufgrund der Datenlage noch nicht abgeschätzt werden kann? Vor allem aus ethischer Sicht wird es immer in Ausnahmefällen Situationen geben, in denen die Verantwortlichen in den Zulassungsbehörden von den vorhandenen Möglichkeiten einer beschleunigten Zulassung Gebrauch machen können.

Unser vorliegendes Berichtsheft über die dritte Tagung der „Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung“ dokumentiert die aktuelle Befundlage zur Frage möglicher Änderungen der Zulassung auf europäischer Ebene und ihre Bedeutung bei der anschließenden Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus unterschiedlichen Blickrichtungen.

Aus der Diskussion zeigte sich im Wesentlichen in zwei Punkten Handlungsbedarf. Eine Weiterentwicklung von schnellen Zulassungswegen wird die Schere zur Nutzenbewertung im Rahmen der Preiserstattung noch weiter öffnen. Schon jetzt ist es ein häufiges Problem der Hersteller, belastbare Daten für alle Patientenpopulationen in der Nutzenbewertung beizubringen.

Einig waren sich die Teilnehmer darin, dass die Unsicherheit in der Abwägung zwischen vermutetem Nutzen- und noch nicht sicher untersuchtem Schadenspotenzial ein Problem darstellt. Wie viel mögliches Schadenspotenzial ist der Patient, die Gesellschaft oder auch der Kostenträger bereit in Kauf zu nehmen, um einen möglichen Nutzen – und wenn dies auch der letzte Strohhalm ist, nach dem der Patient greift – zu erhalten?

Kontakt:

Springer Medizin Verlag GmbH
gp@springer.com

Adaptive Pathway und PRIME-Initiative - Trojanische Pferde im Zulassungsprozess?

Dr. Ansgar Schulte, Professor Dr. Karl Broich | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Innovative Arzneimittel für bisher nur unzureichend behandelbare Krankheiten sollen möglichst schnell beim Patienten ankommen. In europäischen Zulassungsverfahren sollen daher vorhandene Verfahren und Prozesse wie zum Beispiel frühe wissenschaftliche Beratung, bedingte Zulassung oder beschleunigte Bearbeitungsverfahren auf dieses Ziel hin optimiert werden. Mit den Initiativen zum „Adaptive Pathway“ und „Priority Medicines“ („PRIME“) haben die europäische Arzneimittelagentur (EMA) und die nationalen Zulassungsbehörden dem Rechnung getragen. Prinzipien und erste Erfahrungen aus diesem Prozess und regulatorische Konsequenzen werden dargestellt.

Es gibt immer stärkere Bestrebungen, Patienten innovative Arzneimittel schneller zur Verfügung zu stellen, da es immer noch sehr viele Krankheitsbilder gibt, bei denen keine ausreichenden Therapiemöglichkeiten bestehen. Das gilt beispielsweise für viele onkologische Indikationen, aber auch für sehr selten auftretende Erkrankungen (Orphan Diseases). Man spricht hier von einem hohen „Unmet medical need“. Wenn es sich um lebensbedrohliche Erkrankungen handelt oder es ohne Behandlung zu einer erheblichen Beeinträchtigung kommen würde, ist es zudem nachvollziehbar, dass Patienten neue Arzneimittel möglichst schnell nutzen möchten. Hier dauern die bisherigen Zulassungsverfahren zu lange, und viele Entwicklungsprogramme in großen Populationen sind zudem in der Vergangenheit aufgrund einer falsch ausgewählten Studienpopulation oder eines für die Fragestellung fehlerhaften Designs gescheitert.

Auch heute bewähren sich viele Wirkstoffe in der Entwicklung nicht, weil sie nicht allen Patienten helfen. Zum einen sind die Patienten unterschiedlich, zum anderen haben scheinbar phänotypisch identische Krankheiten oft verschiedene Ursachen und Verläufe. Statistisch wird dann mitunter kein signifikanter Unterschied zugunsten der Prüftherapie festgestellt und die Entwicklung eines solchen Arzneimittels gestoppt.

Die Zulassungsbehörden haben jedoch die Erfahrung gemacht, dass manche dieser Wirkstoffe ganz bestimmten Subpopulationen trotzdem helfen können, obwohl sie nicht für die breite Anwendung geeignet sind. Wenn diese Patienten zuvor anhand von geeigneten Markern identifiziert werden könnten, zum Beispiel durch einen Gentest oder durch den Nachweis eines bestimmten Moleküls im Blut, könnte die Wirksamkeit eines Medikamentes in einer Studie nachgewiesen werden und es könnte den Patienten

zur Verfügung gestellt werden, anstatt es wie bisher auszumustern.

Daher haben sich die Europäische Kommission in der Expertengruppe STAMP (Commission Expert Group on Safe and Timely Access to Medicines for Patients) [1]) sowie die europäischen Zulassungsbehörden in ihrem Strategiepapier (EU Medicines Agencies Network Strategy to 2020) [2] auf die Fahne geschrieben, neue und innovative Arzneimittel schneller zu den Patienten zu bringen.

Die Expertengruppe STAMP wurde eingerichtet, um die Dienststellen der Europäischen Kommission mit Blick auf die Umsetzung des EU-Arzneimittelrechts sowie Programme und Maßnahmen in diesem Bereich zu beraten. Die Gruppe tauscht sich über Möglichkeiten und Initiativen in den EU-Mitgliedstaaten aus, die bestehenden Regulierungsmaßnahmen noch effizienter einzusetzen, damit den Patienten neue Arzneimittel möglichst frühzeitig zur Verfügung stehen.

Die arzneimittelrechtlichen Voraussetzungen dafür gibt es z. B. bereits im Rahmen des „Conditional Approval“ oder der Möglichkeit einer beschleunigten Bearbeitung („Accelerated assessment“) seit längerer Zeit, sie sollen jetzt nur noch besser und flexibler genutzt werden. Am konsequentesten setzt dies die PRIME-Initiative [3] der EMA um, vergleichbar mit dem Programm der „Breakthrough Therapy Designation“ der amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde FDA.

PRIME ist ein Programm, das von der EMA initiiert wurde und seit März 2016 genutzt werden kann. Es soll die Entwicklung von Arzneimitteln gegen schwerwiegende Krankheiten verbessern, bei denen keine ausreichenden Therapiemöglichkeiten bestehen. Bei der Entwicklung solcher Arzneimittel bietet die EMA nun zu einem sehr frühen Zeitpunkt schon Unterstützung an und fördert dies gezielt zum Beispiel durch verminderte Gebührensätze der dazu gehörigen wissenschaftlichen Beratungsverfahren und die



Dr. Ansgar Schulte *Diplom-Biologe (1997), Promotion (2001), Fachtoxikologe DGPT / European Registered Toxicologist (2007) und Master of Business Administration – Strategic Management (2006). Leiter der Stabsstelle Ombudsstelle, Change- und Ideenmanagement des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn.*



Prof. Dr. Karl Broich *Humanmediziner (Approbation 1985, Promotion 1986); Arzt für Neurologie und Psychiatrie (Nervenheilkunde, 1993); Zusatztitel Psychotherapie mit Schwerpunkt Verhaltenstherapie (1999). Präsident des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn.*

dadurch mögliche Optimierung von Entwicklungsplänen. Vorrangiges Ziel ist dabei, dass bei einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis innovative Arzneimittel den Patientinnen und Patienten möglichst frühzeitig zur Verfügung stehen.

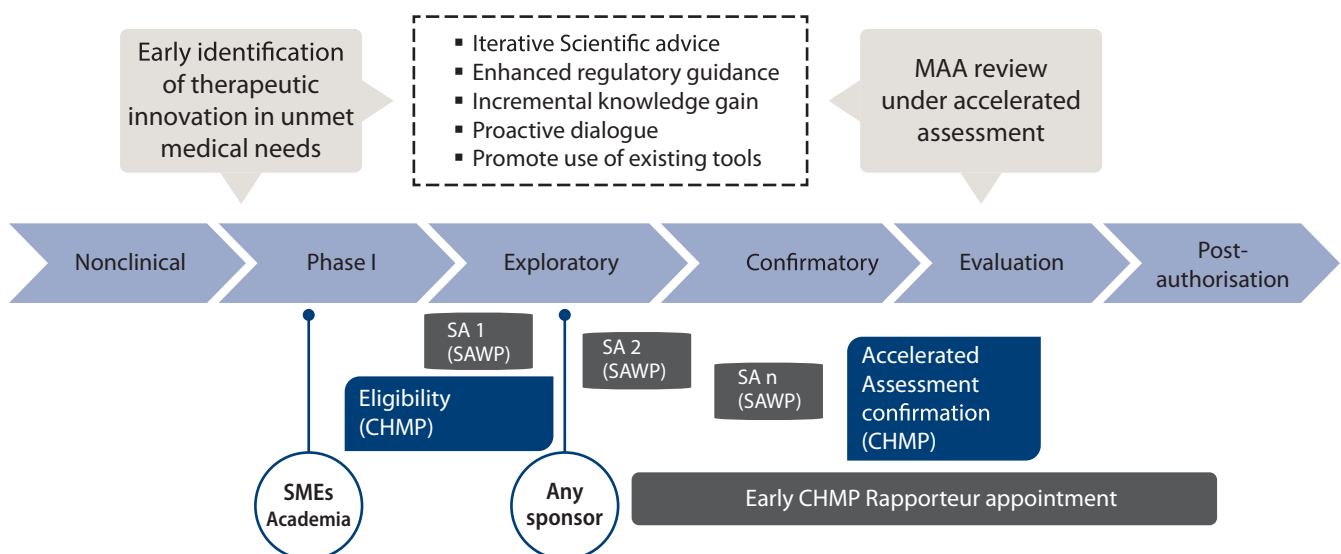
Zudem entstehen Innovationen heute oft in akademischen Zentren oder kleineren und mittleren Start-up-Unternehmen (SME). Die Wissenschaftler dort haben sehr gute Konzepte, sind aber unerfahren in den regulatorischen Entscheidungswegen und treffen dabei nicht selten falsche regulatorische Entscheidungen. Nicht zuletzt daran scheitern viele Entwicklungsprogramme. Durch die PRIME-Initiative sollen solche Fehler reduziert werden, indem sehr früh ein Rapporteur-Team und Experten der Zulas-

sungsbehörden mit Antragstellern zusammenarbeiten – von der frühen wissenschaftlichen Beratung bis hin zur finalen Zulassungsempfehlung im europäischen Zulassungsausschuss (siehe Abbildung).

Bei diesen Modellen geht es darum, einen Weg zu finden, der sowohl den Ansprüchen als Zulassungsbehörde als auch dem Interesse der betroffenen Patienten gerecht wird. Eine der Ideen ist, dass man die Zulassungsstudien nicht direkt in einer großen Patientenpopulation testet, sondern bei den Patienten beginnt, die am ehesten von der neuen Therapie profitieren könnten (Adaptive Pathway-Konzept) [4]. Das Konzept der adaptiven Zulassung basiert auf drei Prinzipien:

1. Die iterative Entwicklung, das bedeutet entweder:

Arzneimittelentwicklung im Rahmen der PRIME-Initiative



Quelle: EMA

Abbildung 1: Arzneimittelentwicklung im Rahmen der PRIME-Initiative: Früh beginnende, wiederholte wissenschaftliche Beratung (SA) und frühe Zuordnung eines Rapporteurs, der das Entwicklungsprogramm begleitet (Lifecycle-Management eines Produktes) und erforderliche regulatorische Expertise organisiert und zur Verfügung stellt. (Quelle: EMA)

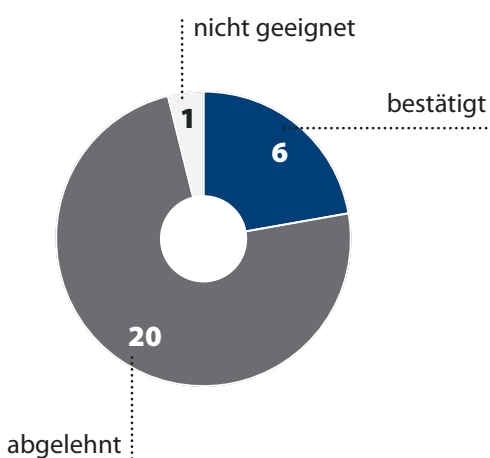
- eine schrittweise Zulassung, beginnend mit einer begrenzten Patientenpopulation, die auf eine größere Population ausgeweitet werden kann oder
 - die Bestätigung eines ausgewogenen Risiko-Nutzen-Verhältnisses eines Produktes nach einer bedingten Zulassung, die auf frühen Daten mit Surrogat-Markern basiert, die als Prädiktoren für die wichtigen klinischen Outcomes untersucht wurden.
2. Das Sammeln von Evidenz über Versorgungsdaten („Real life use“), um die Daten aus den randomisierten klinischen Studien zu ergänzen.
 3. Die frühe Einbindung von Patienten und Bewertungsgremien in die Diskussion über die Entwicklung eines Arzneimittels.

Kennzeichnend für diese Entwicklung ist die Formulierung spezifischer Indikationen bzw. die Entwicklung von Arzneimitteln für klar definierte, meist kleinere Patientenkollektive – ohne dass hier jedoch im klinischen Alltag nicht abgrenzbare künstliche Entitäten entstehen. Verbunden mit dieser Abkehr vom Blockbuster-Prinzip der Arzneimittelentwicklung werden auch häufig deutlich differenziertere Dosierungsschemata entwickelt, einschließlich gegebenenfalls individueller Dosistitration, so dass das „One strength once daily for all“-Prinzip seltener gilt.

Kritiker sprechen hier jedoch von limitierter Datenbasis und Absenkung von Zulassungsstandards, unzulässigen Erleichterungen für die pharmazeutische Industrie, Verschiebung von Risiken der Behandlung auf Patienten und

Erste Erfahrungen mit Anträgen für die PRIME-Initiative

Entscheidung über Eignung



Quelle: EMA

Anträge pro Anwendungsgebiet

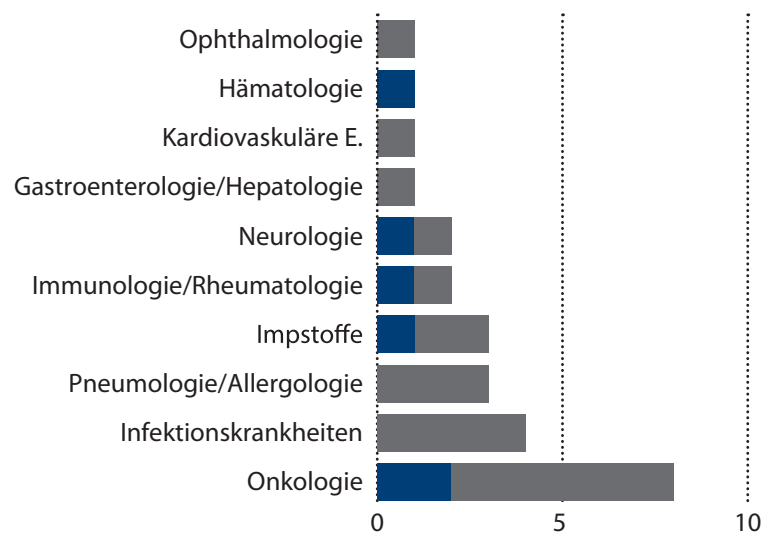


Abbildung 2: Erste Erfahrungen mit Anträgen im Rahmen der PRIME-Initiative, wonach nur sechs von 27 Anträgen akzeptiert wurden, die Mehrzahl der Anträge fand sich bei onkologischen Indikationen. (Quelle: EMA)

Ärzte – das ist aus unserer Sicht aber nicht zutreffend. Die Evidenz für die Wirksamkeit einer neuen Therapie ist in einer solchen besser definierten Patientengruppe sogar in der Regel höher.

Für die breitere Anwendung eines Arzneimittels nach initial enger Zulassung müssen dann aber weitere umfangreiche Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten generiert werden. Hier sammeln die Zulassungsbehörden nun Erfahrungen, wie viel zusätzliche Evidenz aus klassischen randomisierten, kontrollierten Studien kommen muss und inwieweit sogenannte „Real world-“ beziehungsweise Versorgungsdaten berücksichtigt werden können. Wie sich das Produkt entwickelt und welche Indikationen noch dazu kommen können, zeigt sich dann im Laufe der Zeit. Desweiteren wird dies auch nicht das „Regelverfahren“ der Zulassung, sondern auf bestimmte, gut definierte Fälle beschränkt bleiben. So wird die Mehrzahl der Anträge auf ein PRIME-Verfahren nach den Erfahrungen in den ersten Monaten auch abgelehnt (siehe Abbildung).

Eine frühe Einbindung der Health Technology Assessment-Behörden (HTA), also der Behörden, die für die Bewertung gesundheitsrelevanter Technologien zuständig sind, ist hier unabdingbar: Mit der Weiterentwicklung eines Produktes und der möglichen späteren Ausweitung oder Spezifizierung der Anwendungsgebiete werden auch daran angepasste aktualisierte Bewertungen zum Zusatznutzen eines Arzneimittels erfolgen. Konkret wird man also mehr bedingte Zulassungsentscheidungen mit Auflagen sehen, die in bestimmten Zeitfenstern erfüllt werden müssen. Entsprechend dürfte es künftig befristete Bewertungen zum Zusatznutzen geben.

Die Pilotphasen von Adaptive Pathway und PRIME wollen wir zu deren Weiterentwicklung nutzen und bringen uns als Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) dabei aktiv ein.

Die größte Herausforderung für den pharmazeutischen Unternehmer besteht heute jedoch darin, klinische Studien so zu konzipieren, dass sie den Anforderungen der Zulassungsbehörden in den verschiedenen Märkten gerecht werden, gleichzeitig aber auch die Anforderungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) für die frühe Zusatznutzenbewertung erfüllen.

Da auch andere Länder komplexe Health Technology Assessment-Verfahren implementiert haben, müssen die meist multinational durchgeführten Studien auch deren Anforderungen erfüllen. Hier kommt der frühen wissenschaftlichen Beratung durch die beteiligten Einrichtungen eine zunehmende Bedeutung zu. Denn bereits im Zulassungsverfahren werden von den Assessoren entscheidende Erkenntnisse über den Nutzen neuer Arzneimittel gewonnen. Der Nutzen eines Arzneimittels wird in der Regel im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien untersucht. Dabei werden Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil des zu untersuchenden Arzneimittels entweder mit dem einer etablierten Vergleichstherapie (Komparator) oder mit Placebo verglichen. In den meisten Fällen erfolgt die Anwendung des Komparators gemäß den Angaben des Zulassungstextes in Deutschland.

Die Zulassungsbehörden in der EU akzeptieren einen aktiven Komparator aber auch dann, wenn er in der entsprechenden Dosierung in den Richtlinien der Fachgesellschaften mindestens eines Mitgliedstaates aufgeführt wird. Dies ermöglicht es den pharmazeutischen Unternehmern, große multinationale klinische Studien durchzuführen, selbst wenn Zulassungstexte und Therapiestandards in den einzelnen Ländern unterschiedlich sind. Die Ergebnisse des Zulassungsverfahrens sind anschließend auch maßgeblich für die Zusatznutzenbewertung, denn die im Zulassungsprozess klar umrissene Indikation schafft die Basis für eine Bewertung des Zusatznutzens beim G-BA.

Der Zusatznutzen ist ein Nutzen, der quantitativ oder qualitativ höher ist als der Nutzen, den die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) aufweist. Die ZVT muss darüber hinaus in der verwendeten Indikation und Dosierung in Deutschland zugelassen sein. Die ZVT ist somit enger definiert als die Vergleichstherapie, die für Zulassungszwecke herangezogen werden kann. Das BfArM kann insofern frühzeitig einen Beitrag leisten: Die relevanten Endpunkte und Vergleichstherapien sind hier bekannt, sodass dem Antragsteller im wissenschaftlichen Beratungsgespräch wertvolle Hinweise gegeben werden können.

Bei der Zusammenarbeit mit dem G-BA zeigten sich jedoch immer wieder Diskussionspunkte bezüglich der Frage nach der ZVT oder der maßgeblichen Endpunkte von klinischen Studien. Dies war auch ein Thema der Dialog-Veranstaltung „Gemeinsam Gesundheit gestalten – Strategie BfArM 2025“. Pharmazeutische Unternehmer merkten an, dass von den Zulassungsbehörden teilweise andere Anforderungen gestellt werden als von den Health Technology Assessment-Agenturen. Denn während das BfArM das Nutzen-Risiko-Verhältnis bewertet, geht es dem G-BA um die Frage, ob der Nutzen eines Arzneimittels höher ist als der Nutzen einer Vergleichstherapie. Dies hat Gründe: Die Zulassung und die frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel sind in unterschiedlichen Rechtskreisen (AMG versus SGB V) geregelt und verfolgen unterschiedliche Zwecke und Prüfprogramme.

Unbeschadet der unterschiedlichen Aufgabenstellungen gibt es jedoch die berechtigte Frage nach der möglichen Konvergenz der Anforderungen. Viele für die frühe Nutzenbewertung wichtigen Parameter wären ohne größeren Mehraufwand auch schon im Rahmen von Zulassungsstudien ermittelbar, wenn die jeweiligen Anforderungen frühzeitig berücksichtigt würden. Die für die Zulassung gewählten Endpunkte werden nicht immer bei der Zusatz-

nutzenbewertung akzeptiert, wie beispielsweise die Messung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (progressionsfreies Überleben).

Die Diskrepanzen in den Diskussionen zwischen dem G-BA und den beteiligten pharmazeutischen Unternehmen betreffen daher zumeist die Festlegung der ZVT, die Definition von relevanten Untergruppen, die Akzeptanz patientenrelevanter Endpunkte oder die Klassifikation und Einstufung von Nebenwirkungen. Dies wird sich aber nur ändern, wenn die pharmazeutischen Unternehmer eine Beratung tatsächlich vor Beginn der Phase-III-Studien anstreben und es die Möglichkeit gibt, Anforderungen sowohl von Health Technology Assessment-Institutionen als auch Zulassungsbehörden gemeinsam abzustimmen.

Aufgrund dieses Abstimmungsbedarfes haben BfArM, PEI und G-BA die „Strukturierte Zusammenarbeit zwischen dem Gemeinsamen Bundesausschuss dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und dem Paul-Ehrlich-Institut“ [5] beschlossen, um die gemeinsame frühe Beratung als Routineverfahren zu etablieren. Zusätzlich soll der Datenaustausch verbessert und der Dialog zwischen den beteiligten Häusern gefördert werden. Assessoren des BfArM und Referenten des G-BA erhalten jetzt die Möglichkeit, für einen bestimmten Zeitraum im jeweils anderen Haus zu arbeiten. Ziel ist es, die Strukturen vor Ort kennenzulernen und einen vertieften Einblick in die Arbeitsabläufe und Beurteilungskriterien zu erhalten. Auf diese Weise soll ein Netz von Ansprechpartnern entstehen. Der Austausch dient damit der Wirtschaftlichkeit und Innovationsförderung beider Häuser sowie einer hochwertigen Patientinnen- und Patientenversorgung.

Zusätzlich ist das BfArM in einen intensiveren und strukturierten Austausch mit den Patientenvertretungen eingetreten, um deren Erwartungen und Einschätzungen einzubinden. Es gilt, die Sicht der Patienten beispielsweise bei

Fragen zu geeigneten Studienendpunkten oder potenziellen Risiken zum Beispiel im Rahmen von zentralen Rapporteur-Verfahren stärker zu berücksichtigen: Was sind geeignete patientenrelevante Endpunkte? Welche Nebenwirkungen sind bei einem bestimmten Wirksamkeitsspektrum noch akzeptabel? Besteht ein „Unmet medical need“?

Wenn alle diese Punkte adäquat berücksichtigt und kritisch abgewogen werden in der frühen Planung klinischer Prüfungen, lassen sich viele Entwicklungsprogramme für Arzneimittel optimieren, sie führen zu besseren Ergebnissen und zum schnellerem Zugang der Patienten zu Innovationen. Diesem Ziel dienen Programme wie „Adaptive Pathway“ oder PRIME, und wir als Regulatoren sind die Letzten, die ein Interesse am Absenken von Zulassungsstandards haben.

Literatur

(1) Commission Expert Group on Safe and Timely Access to Medicines for Patients („STAMP“), http://ec.europa.eu/health/documents/pharmaceutical-committee/stamp/index_en.htm

(2) EU Medicines Agencies Network Strategy to 2020, EMA/MB/151414/2015

(3) Enhanced early dialogue to facilitate accelerated assessment of Priority Medicines (PRIME), EMA/CHMP/57760/2015.

(4) Guidance for companies considering submission to the adaptive pathways pilot, EMA/707235/2015

(5) Strukturierte Zusammenarbeit zwischen dem Gemeinsamen Bundesausschuss dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und dem Paul-Ehrlich-Institut, <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2016/pm6-2016.html>

Politik zwischen Industrie und Patienteninteresse

Michael Hennrich | Mitglied des Deutschen Bundestages

Der Gesetzgeber steht vor der Herausforderung, für Patienten den Zugang zu einer qualitativ hochwertigen Arzneimittelversorgung zu sichern, pharmazeutischen Unternehmen Planungs- und Rechtssicherheit zu gewähren und zugleich die Finanzierbarkeit der gesundheitlichen Versorgung im Blick zu halten. In diesem Bemühen ist das Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz (AMNOG) im Jahr 2010 eine Zäsur gewesen. Das Gesetz hat sich insgesamt bewährt, bestehende Konflikte im Bewertungsverfahren sollten durch Prozessveränderungen geregelt werden, die von der Selbstverwaltung angestoßen werden. Viele der Konfliktpunkte könnten durch ein Arzteinformationssystem adressiert werden, das den Ärzten fundierte Informationen über die AMNOG-Bewertungen an die Hand geben könnte. Qualität und Zusatznutzen sollte hierbei eine wesentliche Rolle spielen.

Ein mutiger Titel wurde mir hier vorgegeben, dabei ist aus meiner Sicht aber besonders auch danach zu fragen, welche Rolle die Krankenkassen im System spielen. Denn letztendlich sind die Krankenkassen diejenigen, die oftmals das Patienteninteresse durchsetzen, denn ich gehe einmal davon aus, dass das Interesse der Krankenkassen weitestgehend identisch formuliert sein sollte, wie das der Patienten.

Anspruch der Industrie: Selbstverständlich steht zunächst die Erwirtschaftung ordentlicher Umsätze und Gewinne im Fokus. Ferner bedarf es des Zugangs zu Fachkräften und einer intakten Infrastruktur. Ferner haben sie ein Interesse an Innovationen und daran, diese auch am Markt durchzusetzen. Die Politik muss aber, um langfristige und kostenintensive Maßnahmen und Forschung der Hersteller zu unterstützen, auch insbesondere Planungssicherheit sowie Rechtssicherheit bei der Zulassung und Bewertung garantieren. Die pharmazeutischen Unternehmer spielen eine aktive Rolle im Versorgungsgeschehen und sind auf feste Rahmenbedingungen angewiesen, um diesem Auftrag gerecht zu werden.

Anspruch des Patienten: Wichtigstes Ziel der Patienten ist der Zugang zu einer qualitativ hochwertigen Medikamentenversorgung. Gleichzeitig muss die Bezahlbarkeit gewährleistet sein. Der berechtigte Anspruch auf einen schnellen Zugang zu innovativen Produkten stößt in der Praxis zuweilen auf unterschiedliche Versorgungsrealitäten. So ist das „Ankommen“ des neuen Medikaments in der Versorgung zuweilen noch abhängig von Kasse und Region.

Der Fortschritt bei der Entwicklung von Medikamenten für bisher unheilbare Erkrankungen ist ein riesiger Gewinn für die Patienten. Die Kosten sind hier aber sehr ungleich

verteilt. Bei einer beträchtlichen Vielfalt von rund 120 000 Produkten, 86 000 Artikeln und 13 500 Marken existieren aber gerade einmal 2 750 Wirksubstanzen, von denen nur 500 in etwa 95 Prozent des Umsatzvolumens ausmachen.

Gerade bei schweren Erkrankungen werden jedoch therapeutische Alternativen verlangt und sind auch notwendig. Das Misstrauen gegenüber neuen Präparaten ist aber ebenso festzustellen, zumal mitunter fehlende Evidenz, Unverträglichkeit oder Nichtanschlagen das Vertrauen schmälern.

Wie sieht die Realität aus?

Den rechtlichen Rahmen für den Versorgungsalltag bilden die Rabattverträge, das Festbetragssystem, der Anspruch des Patienten auf Leistung nach Paragraph 2 SGB V sowie das Wirtschaftlichkeitsgebot nach Paragraph 12 SGB V (ein-



Michael Hennrich MdB, hat Rechtswissenschaften in Passau und Bonn studiert. Von 1991-1995 arbeitete er als Wissenschaftlicher Mitarbeiter des Bundestagsabgeordneten Elmar Müller in Bonn. Seitdem 1995 ist er selbstständiger Rechtsanwalt. In der Zeit von 1998 bis 2003 war er Landesgeschäftsführer des Wirtschaftsrats der CDU Baden-Württemberg. Seit 2002 ist der Abgeordneter für den Wahlkreis Nürtingen, seit 2013 Berichterstatter für den Bereich Arzneimittelversorgung, Apotheken und IQWiG. Seit 2015 ist er Obmann im Gesundheitsausschuss.

schließlich Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts, siehe „Nikolaus-Urteil“).

Kurzer Check des Festbetragssystems und der Rabattverträge: Weitestgehend haben sich Festbeträge und Rabattverträge bewährt. Ein Problem ist, dass die Umstellungen im Festbetragssystem nicht schnell genug bei Ärzten und Patienten ankommen (hohe Aufzahlung in der Apotheke). Auch das Thema Rabattverträge und Lieferengpässe ist ein wichtiger Aspekt, den wir im Auge behalten werden. Grundsätzlich führen alle etablierten Maßnahmen aber dazu, dass die Bezahlbarkeit gewährleistet wird; sie haben schon zu deutlichen Preisreduktionen geführt.

.....
Ich halte es für wichtig, dass wir „Luft“ im Festbetragssystem lassen und therapeutischen Fortschritt besser implementieren.

Gleichzeitig muss die therapeutische Vielfalt erhalten bleiben. Hier seien beispielhaft die Möglichkeiten der Autidem-Regelung, pharmazeutische Bedenken, die Substitutionsausschlussliste oder die Mehrkostenregelung (wobei der Patient den Aufpreis selbst bezahlt) genannt. Ich halte es für wichtig, dass wir „Luft im Festbetragssystem lassen“ und den therapeutischen Fortschritt besser implementieren. Fazit: Wenig Änderungsbedarf in diesem Bereich.

Rabattverträge und Lieferengpässe:

Lieferengpässe bei Arzneimitteln, insbesondere in den Bereichen Onkologie und Antibiotika, haben negative Auswirkungen auf den Versorgungsalltag. Lieferengpässe haben multifaktorielle Ursachen im internationalen Kontext, dem langjährige Entwicklungen im Markt und auch staatli-

che Eingriffe, wie etwa die Ausgestaltung von Rabattverträgen vorausgehen können. Daher kann es auch nicht die eine Maßnahme zur Verhinderung von Lieferengpässen geben. Das Bundesgesundheitsministerium und die Herstellerverbände stehen diesbezüglich aber bereits in Kontakt.

Das alte System wäre bald nicht mehr finanzierbar gewesen: Bis zum Jahr 2010 hatten wir bei patentgeschützten Arzneimitteln das Problem, dass uns die Kosten davonliefen, ohne dass in vielen Fällen ein therapeutischer Fortschritt zu verzeichnen war. Es musste sichergestellt werden, dass die Versorgung der Patienten mit patentgeschützten Produkten einen Mehrwert für die Patienten hatte. Wie war die Situation in Europa? Deutschland war eines der letzten Länder, das noch keine Marktzugangsbeschränkungen hatte. Wir erinnern uns an die Diskussion um Scheininnovation und Me-too-Präparate und eine hohe finanzielle Belastung für Krankenkassen und damit für die Patienten.

AMNOG:

Das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz kann hier als wesentliche Zäsur verstanden werden. Durch die frühe Nutzenbewertung und sich anschließende Preisverhandlungen für neue Arzneimittel rückten Preisgestaltung und Nutzen des Medikaments enger zusammen.

Drei Grundideen waren prägend:

- Schneller Zugang zu Innovationen (freie Preisbildung, keine vierte Hürde),
- Planungs- und Rechtssicherheit für die Unternehmen,
- Bezahlbarkeit.

Aber viele kleine Detailregelungen wurden in kontroversen Debatten verhandelt und diskutiert: So etwa die grundlegende Frage, wer welche Rolle im System übernimmt, oder wie die Rolle der Industrie im Bewertungsver-

fahren (Scopingverfahren wie in Schottland) ausgestaltet werden sollte. Sehr unterschiedliche Interessenslagen wurden auch deutlich bei der Frage, wer wann zu welchem Zeitpunkt den Preis verhandelt bzw., ob eine zentrale oder dezentrale Regelung den verschiedenen Akteuren am ehesten gerecht werde.

.....
Das AMNOG hat sich weitestgehend bewährt in der Praxis und wird nicht grundsätzlich in Frage gestellt.

Die Einstufung in unterschiedliche Grade des Zusatznutzens kann hier sicher auch im Interesse der Industrie gesehen werden. Ein entscheidender Konfliktpunkt lag aber insbesondere in der Definition des Zusatznutzens, zum Beispiel, weil das IQWiG hier sehr restriktive Anforderungen stellte und die Lebensqualität mit den angewandten Methoden schwer zu messen war. An dieser Stelle muss aber vor allem das Patienteninteresse klar im Vordergrund stehen, was mitunter aber sehr subjektiv sein kann.

Auch die Debatte um Orphan Drugs stellte uns vor die Herausforderung, dass zwar einerseits ein gleichgelagertes Interesse bei Patienten und Industrie, nämlich die Forschung an seltenen Erkrankungen und die damit gewünscht einhergehende Etablierung von Innovationen, vorlag, andererseits die Krankenkassen und damit auch die Patienten ein Interesse an der Finanzierbarkeit hatte. Wir stellten uns auch der Herausforderung, wie die Rolle der Industrie im System gestärkt werden könnte (Paragraf 130 c-Verträge sowie Partner in der Integrierten Versorgung).

Wo stehen wir heute?

Das AMNOG hat sich weitestgehend bewährt in der Praxis

und wird nicht grundsätzlich in Frage gestellt. Es herrscht größtenteils Akzeptanz sowohl bei den Krankenkassen als auch in der Industrie. Die Patienten bekommen relativ wenig davon mit. Meines Erachtens ist uns das Vorhaben ganz gut gelungen, eine Balance zwischen fairen Preisen für die Industrie und bezahlbaren Preisen für die Krankenkassen herbeizuführen. Es gibt zwar noch vereinzelt Diskussionen über eine Positivliste und eine vierte Hürde, im Großen und Ganzen denke ich aber, dass es dazu nicht mehr kommen wird.

Zu starker Akzent auf Wirtschaftlichkeit, zu wenig auf Qualität: Der Kern des AMNOG ist es, grundsätzlich jedes Medikament, insbesondere Innovationen, in die Versorgung zu bringen und dem Patienten schnell zugänglich zu machen. Nach der arzneimittelrechtlichen Zulassung bestehen direkt der freie Marktzutritt und die freie Preisbildung. Bereits nach zwei Monaten ist ein Präparat für die Patienten verfügbar. Das ist deutlich schneller als in Großbritannien, Spanien, Frankreich oder Italien.

Parallel erfolgen bereits die frühe Nutzenbewertung und die anschließende Preisbildung. Das ist kein Tabubruch im internationalen Vergleich und auch kein Widerspruch zur arzneimittelrechtlichen Zulassung. Denn Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität wurden bereits mit der Zulassung bestätigt. Allein der Mehrwert gegenüber anderen Therapieoptionen wird in der nachgelagerten Nutzenbewertung durch den G-BA festgestellt, losgelöst von der Zulassung. Oberstes Ziel ist es, eine qualitativ hochwertige Versorgung mittel- und langfristig sicherzustellen.

Bezahlbarkeit sicherstellen: Wie erwähnt, muss jedoch zwischen den unterschiedlichen Interessen abgewogen werden, um die Bezahlbarkeit zu gewährleisten. Am Beispiel der Hepatitis C haben wir in jüngster Zeit gesehen,

welchen Kostenrisiken lauern. Daher werden auch Themen wie die Rückwirkung des Erstattungsbetrages, eine Umsatzobergrenze oder mehr Vertragsfreiheit im Sinne vorgelegter Rabattverträge im System ernsthaft diskutiert.

Strukturierter Dialog zwischen Zulassungsbehörde und G-BA unter Beteiligung des IQWiG: Die in diesem Zusammenhang immer wieder kritisierten Abstimmungsprobleme aufgrund unterschiedlicher Voraussetzung zu Studiendesign etc. bei Zulassung und Nutzenbewertung werden zunehmend aufgelöst, denn die Optimierung der Zusammenarbeit zwischen Zulassungsbehörde und GBA ist auf dem Weg und man hat sich auf eine gemeinsame Vorgehensweise verständigt. Das ist vor allem eine Erleichterung der Planung für die Hersteller.

Das Bewertungsverfahren: Wir haben eine vernünftige Aufgabenteilung zwischen IQWiG und G-BA. Wichtig sind für mich aber vernünftige Beteiligungsrechte der Arzneimittelkommission und der Fachgesellschaften in diesem Prozess. In diesem Bereich halte ich auch eine ausreichende Beteiligung der Patienten und die Stärkung bei Verfahrensrechten für relevant. Das kann und muss nicht der Gesetzgeber lösen. Hier baue ich auf Prozessveränderungen, die durch die Selbstverwaltung angestoßen werden.

Chronische Erkrankungen / Surrogatparameter:

Es bleibt aber die Frage zu klären, wie wir mit chronischen Erkrankungen und patientenrelevanten Endpunkten umgehen. Dies ist auch eine wesentliche Thematik des Pharmadialogs. Das Problem liegt zum einen an der Debatte um die Surrogatparameter, denn hier funktioniert die strenge Methodik des IQWiG nicht. Und es sollte zum anderen klar sein, dass Patienten nicht zehn Jahre und mehr warten können, bis eine Überlebensevidenz bewiesen ist.

Auch die Verbesserung der Lebensqualität stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Gerade bei den chronischen Erkrankungen kommt es bei der Bewertung zu Problemen, weil dort relativ häufig neuen Produkten kein Zusatznutzen zugebilligt wird und es auch zu Zuordnungsschwierigkeiten bei Multimorbidität kommt. Daher gibt es hier immer wieder Klagen von Seiten der Fachgesellschaften und Versorger. Zu häufig kommt es auch zu einer Ablehnung des Zusatznutzens aus formalen Gründen, so etwa am Beispiel der Diabetes.

Sofern die Kassenseite aber nicht zu Zugeständnissen auf der Erstattungsseite bereit ist, droht in solchen Fällen sogar eine Marktrücknahme in Deutschland mit der Folge einer Versorgungsverschlechterung. Eine Neubewertung ist zwar durchaus möglich. Laut AMNOG aber erst nach einem Jahr gemäß Paragraf 35 a Absatz 5 SGB V. Das hilft hier den betroffenen Patienten nicht weiter! Wir müssen uns also fragen, ob wir da nicht an der Evidenzschraube drehen können. Für solche Fälle brauchen wir ein wenig mehr Flexibilität im System. Zu denken wäre hier an ein Korrekturrecht des G-BA, wobei zu klären ist, ob es dann einer gesetzlichen Klarstellung bedarf.

Produkte mit anerkanntem Zusatznutzen:

Grundsätzlich lässt sich feststellen, dass die Bewertungsverfahren ganz gut laufen und in der Mehrzahl der abgeschlossenen AMNOG-Verfahren ein Zusatznutzen attestiert wurde. Der G-BA bewertet aber nicht nur die grundlegenden Anwendungsgebiete, sondern bricht die Indikationen zusätzlich auch auf Teilpopulationen herunter. Der Trend, dass für eine Vielzahl von Subpopulationen kein Zusatznutzen festgestellt wird, hat sich in den letzten Jahren verstärkt. Und ich halte es auch für sinnvoll, sich bei der Bewertung des Nutzens eines Medikaments die einzelnen Patientengruppen anzuschauen. Die Patientensegmentie-

rung ist deshalb auch Teil der im Rahmen der AMNOG-Prüfung einzureichenden Dossiers.

.....
Nach einer frühen Zulassung entspricht der Wissensstand noch nicht dem bisherigen Standard und es gibt zu wenige Informationen aus wissenschaftlichen Studien.

Denn beispielsweise genetische Eigenheiten, Alter, Geschlecht und Ausprägung der Krankheit können dazu führen, dass ein Medikament bei einem Patienten gut wirkt und beim anderen gar nicht oder nur mit erheblichen Nebenwirkungen. In den meisten der Verfahren werden daher durch das IQWiG (eigenständig) mehrere Subgruppen gebildet. Der G-BA übernimmt dieses sogenannte Slicing jedoch nicht immer und ist in seiner Herangehensweise zurückhaltender. Subgruppenanalysen haben aber nicht den hohen Standard klinischer Studien und haben neben anderen methodischen Ungenauigkeiten auch nicht die statistische Aussagekraft, da die Subgruppen teils sehr klein sind.

Adaptive Pathways und Conditional Approval:

Eine weitere Veränderung geht derzeit von europäischer Ebene aus. Durch Adaptive Pathways sollen neue Medikamente zukünftig auf der Basis kleinerer Studien und nach und nach vorgelegter Evidenz zu beschleunigter Marktreife gelangen können. Kleine Indikationsgruppen sollen dabei schrittweise ausgedehnt werden und Surrogatparameter sollen gegenüber klinischen Endpunkten wieder einen höheren Stellenwert erhalten, ebenso Beobachtungsstudien, Pharmakovigilanz-Instrumente und Post-Marketing-Untersuchungen gegenüber prospektiven randomisierten

Interventionsstudien. Ziel ist der frühere Zugang der Patienten zu dringend benötigten Therapien. Die Gefahr des frühen Inverkehrbringens liegt freilich auf der Hand und ist gut abzuwägen gegen die Vorteile, die dieses Prinzip für die Patienten bietet.

Klar ist, dass nach einer frühen Zulassung der Wissensstand noch nicht dem bisherigen Standard entspricht und es zu wenige Informationen aus wissenschaftlichen Studien gibt.

Der Umgang mit solchen neuen Präparaten erfordert ein enormes Maß an Einarbeitung auf allerhöchstem Niveau. Die Conditional Approval der EMA, also die an Bedingungen geknüpften Zulassung, könnte verbunden werden mit einer Verschreibung unter Auflagen, beispielsweise nur in bestimmten Zentren. Wenn man nach der Zulassung beispielsweise umfangreiche Versorgungsstudien durchführen würde, hätten auch die pharmazeutischen Unternehmen ein weiteres Instrument, um die Wirksamkeit des Arzneimittels nach G-BA-Kriterien zu dokumentieren.

Diese genannten Möglichkeiten, Arzneimittel schneller in die Versorgung zu bringen hat mit den Anforderungen des AMNOG-Verfahrens letztlich wenig zu tun. Im Gegensatz zur Zulassung geht es dabei um Ermittlung des Zusatznutzens im Vergleich zu gängigen Therapien. Das ist schwierig, wenn die entsprechenden Anwendungsdaten fehlen, und daher wäre hier mehr Flexibilität notwendig.

Wirtschaftlichkeit des Mischpreises:

Nach erfolgter Nutzenbewertung werden bei der Preisfindung bislang alle Subgruppen mit einbezogen um einen einheitlichen Mischpreis zu bilden, der alle Patientengruppen abbildet. Die Preisfindung bzw. Preisbildung steht immer wieder in der Kritik von Seiten der Industrie. Denn die Verordnungen für Patientengruppen mit geringem Zusatznutzen würden demnach von Krankenkassen und Kassen-

ärztlichen Vereinigungen als „unwirtschaftlich“ gebrandmarkt werden und so kaum bei den Patienten in der Versorgung ankommen. Somit erfolge eine Mengenbegrenzung, da bei den Subgruppen mit großem Zusatznutzen ja nach dem (vergleichsweise) „zu niedrigen“ Erstattungspreis abgerechnet wird, bei den Subgruppen mit geringerem Zusatznutzen aber aufgrund des vergleichsweise „zu hohen“ Erstattungspreises auf regionaler Ebene eine Art Mengenbegrenzung eingeführt werde.

Ich sehe diese Schwierigkeiten, wobei auch festzustellen ist, dass die konkreten Regelungen der Preisfestsetzung nicht vom Gesetzgeber entwickelt wurden. Der darüber entbrannte Streit über die Bildung des Mischpreises hat uns als Politik jetzt schon eine Weile beschäftigt.

Wirtschaftlichkeit des Erstattungsbetrags:

Der Kern der Diskussion liegt demnach in der Wirtschaftlichkeit des Erstattungsbetrages. Die Industrie vertritt die Ansicht, dass eine Verordnung von AMNOG-Produkten immer wirtschaftlich sei, da ja der verhandelte Mischpreis explizit alle Subgruppen preislich mit eingefangen hat – die sehr gut und die weniger gut bewerteten. Diese Logik ist nachvollziehbar.

Auf der anderen Seite argumentieren die Krankenkassen, dass die Verordnung eines Arzneimittels in einer weniger gut bewerteten Subgruppe – wonach der hier gebildete Mischpreis zu hoch sei – eben ein Verstoß gegen das Wirtschaftlichkeitsgebot des Paragraphen 12 SGB V sei. Wir stehen also vor der Frage, wie dieses Problem zu lösen ist.

Es ist also zu fragen, ob wir vor dem Hintergrund der oben beschriebenen Probleme von der Systematik der Mischpreise Abstand nehmen und einen anderen Weg einschlagen, der uns aber sicher im Verfahren vor erhebliche Schwierigkeiten stellen wird. Eine Lösung per Regelung über Praxisbesonderheiten sehe ich nicht. So diskutieren

wir etwa über einen (teilweisen) Erstattungsausschluss auf Antrag des Herstellers oder einen nutzenorientierten Erstattungspreis, wie ihn als Modell Frau Haas vom GKV-Spitzenverband vorgeschlagen hat. Ebenso wird ein Preis-Mengenmodell diskutiert.

Wirtschaftlichkeitsprüfung:

In der Praxis führt der Streit zu Warnungen von Seiten der Kassenärztlichen Vereinigungen vor dem Einsatz in Subgruppen ohne Zusatznutzen. Auch regionale Vereinbarungen, wonach eine Verordnung nur bei anerkanntem Zusatznutzen erfolgen sollte, tragen dazu bei, dass Innovationen teilweise nicht beim Patienten ankommen können. Vor diesem Hintergrund ist uns auch bekannt, dass schon die bloße Gefahr einer als unwirtschaftlich definierten Verordnung bei den Ärzten zu angesprochener Zurückhaltung bei der Verordnung führt. Hier sollte unser grundlegender Ansatz der „Beratung vor Regress“ auch in der Praxis ankommen, denn tatsächlich sind auch nur sehr wenige Fälle von Regressen bekannt.

Bundesweit einheitliche Regelungen treten zurück:

Durch die oben genannten unterschiedlichen Sichtweisen und Verfahren kommt es nun dazu, dass die Verordnung und der Zugang zu Innovationen für den Patienten nicht mehr im gesamten Bundesgebiet gleich sind. Wir brauchen die Diskussion über Rahmenvorgaben für Regionalvereinbarungen:

Erforderlich sind einheitliche Regelungen zu günstigeren Altoriginalen, AMNOG-Produkten und deren Wirtschaftlichkeit, wie auch zu Biosimilars und etwaigen Quoten. Diese Themen hätten wir gern bereits im GKV-Versorgungsstärkungsgesetz geregelt, was aber aufgrund der zeitlichen Dichte im Gesetzgebungsverfahren nicht mehr möglich war. Im Wesentlichen stellt sich uns die Frage, wie

wir mit dem Problem umgehen, dass Produkte teilweise einen Zusatznutzen haben und teilweise nicht.

Bisher keine Rolle spielte die Kosten-Nutzenbewertung nach Paragraph 35 b SGB V. Gerade diese Erwägung stellt aber eigentlich den gesellschaftlichen, das heißt volkswirtschaftlichen Nutzen dar, würde jedoch viel Zeit in Anspruch nehmen und ist mit den derzeitigen methodologischen Anforderungen an eine klassische Evidenz nicht umsetzbar.

Arztinformationssystem:

Als eine gute Möglichkeit, um vielen der genannten Probleme entgegenzuwirken wäre ein einheitliches durchdachtes Arztinformationssystem, das den Ärzten fundierte Informationen über die AMNOG-Bewertungen an die Hand gibt. Qualität und Zusatznutzen sollte hierbei eine wesentliche Rolle spielen.

AMNOG-Bewertungen für Medikamente spiegeln sich nicht bei den Verschreibungen der Ärzte wider. Durch IT-gestützte Register beispielsweise für Onkologika und Diabetes wäre es möglich, einen besseren Einblick zu erhalten und diese langfristig systematisch zu beobachten. Auch AMNOG-Informationen sollte in die Arztsoftware mit einfließen. Ein Arzt sollte am Ende wissen, wie wirtschaftlich seine Verschreibung ist, aber er muss nicht wissen, was das Medikament kostet.

Ich sehe große Chancen in Registern und der Versorgungsforschung allgemein, um teure Präparate noch zielgerichteter einsetzen zu können, wie etwa bei den Kombinationstherapien.

Prinzip Hoffnung versus Prinzip Risiko: Folgen des beschleunigten Marktzugangs

Von Dr. Annette Zentner, MPH und Dr. Antje Haas | GKV-Spitzenverband

Adaptive Pathways haben die beschleunigte Zulassung und Erstattung von neuen Arzneimitteln zum Ziel. Die Beweislast für ein positives Nutzen-Risikoverhältnis wird von der Prä- auf die Postmarketingphase verlagert, ohne sicherzustellen, dass die erforderlichen Daten nach der Zulassung auch generiert werden. In Konsequenz wird das erhöhte Behandlungsrisiko auf Patienten und Ärzteschaft sowie die Finanzierungsverantwortung auf das Gesundheitssystem bzw. die Kostenträger verschoben. Vorverlagerte Zulassungen von Arzneimitteln müssen auf gebührend begründete Ausnahmefälle mit dringlichen medizinischen Versorgungslücken beschränkt bleiben. Die Anforderungen der AMNOG-Zusatznutzenbewertung dürfen nicht abgesenkt werden. Erforderlich sind wiederholte, in nationaler Verantwortung verbleibende Zusatznutzenbewertungen und eine am jeweiligen Wissensstand angepasste Erstattungshöhe. Der fingierte Zusatznutzen von Orphans Drugs und die freie Preisgestaltung im ersten Jahr sind nicht mehr haltbar.

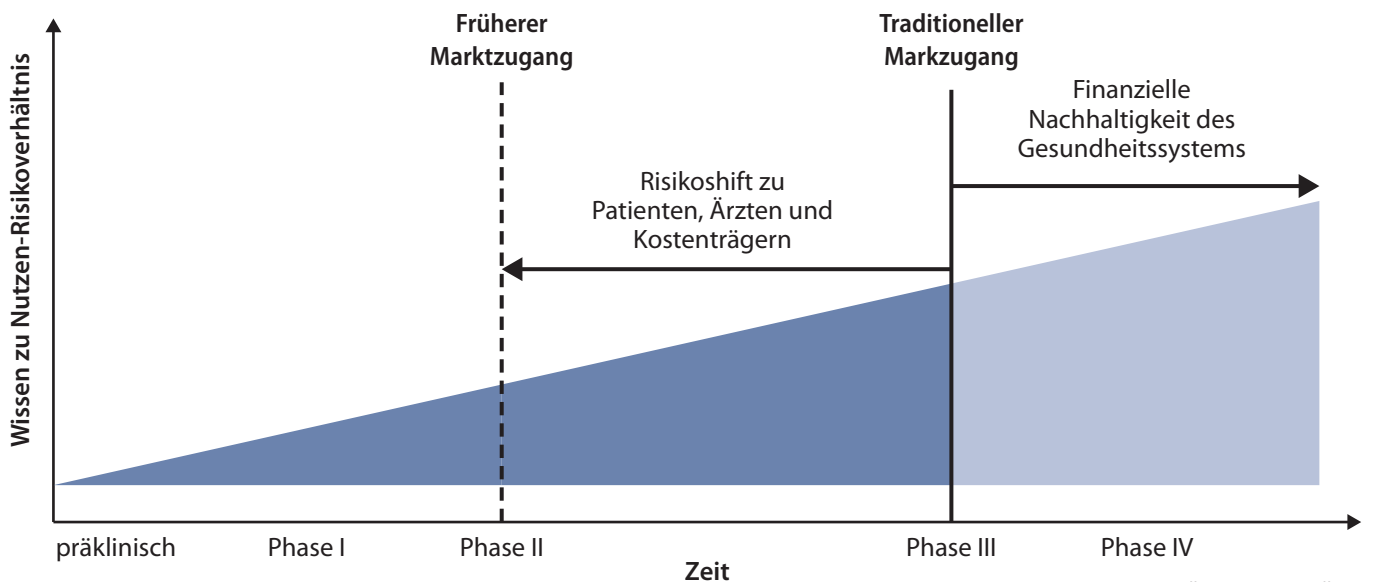
Ziel von Adaptive Pathways ist es, durch beschleunigte Zulassung und Erstattung einen frühzeitigeren Patientenzugang zu neuen Arzneimitteln zu erreichen. Trotz limitierter Datenbasis zu Nutzen und Risiko soll die Zulassung für gezielte Patientengruppen erteilt und der Marktzugang in Folge „adaptiv“, das heißt schrittweise auf Basis eines prospektiv geplanten Entwicklungsplans erweitert werden.^{1 2} Das Konzept will auf bereits bestehende europäische Instrumente und Prozesse wie die Sonderzulassungswege bedingte Zulassung und Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen³ sowie Härtefallprogramme (Compassionate Use-Programme), Beratungsformate der Behörden für Hersteller (Scientific Advice) und Pharmakovigilanzverfahren zurückgreifen, diese jedoch flexibilisieren bzw. optimieren.

Frühzeitiger Zugang versus Evidenz und finanzielle Nachhaltigkeit

Der Adaptive Pathways-Ansatz bewegt sich im altbekannten Spannungsfeld einer Abwägung zwischen dem Bedarf an frühestmöglichem Zugang zu neuen Arzneimitteln versus dem Erfordernis aussagekräftiger Daten zum Nutzen und Risiko und der Gewährleistung von finanzieller Nachhaltigkeit des Gesundheitssystems.⁶ In Abbildung 1 ist dies schematisch anhand der Phasen der Arzneimittelentwicklung illustriert. Ein vorgezogener Marktzugang verschiebt das Behandlungsrisiko zu Patienten und Ärzten und das Risiko für Fehlinvestitionen auf die Kostenträger bzw. das Gesundheitssystem.

Aus Sicht der EMA besteht der Bedarf an früherem Zugang zu neuen Arzneimitteln insbesondere bei schwer erkrankten Patientinnen und Patienten mit einem Unmet Medical Need. Diese medizinische Versorgungslücke soll rechtfertigen, eine höhere Unsicherheit bezüglich des Nut-

Adaptive Pathways: Risikoshift zu Patienten, Ärzten und Kostenträgern



Quelle: eigene Darstellung

Abbildung 1: Der vorgezogene Marktzugang verschiebt das Behandlungsrisiko zu Patienten und Ärzten und das Risiko für Fehlinvestitionen auf die Kostenträger respektive das Gesundheitssystem.



© GKV-Spitzenverband; Fotografin: Jenny Sieboldt
<http://jenny-sieboldt.de/>

Dr. Annette Zentner, MPH ist Ärztin und Gesundheitswissenschaftlerin. Seit 2012 ist sie beim GKV-Spitzenverband in Berlin beschäftigt und arbeitet als Fachreferentin im Referat AMNOG G-BA der Abteilung Arznei- und Heilmittel. Davor war sie in der universitären Forschung und Lehre sowie klinisch als Ärztin tätig.



© GKV-Spitzenverband; Fotograf: Tom Maelsa
<http://tommaelsa.com>

Dr. Antje Haas ist Fachärztin für Innere Medizin, Hämatologie, internistische Onkologie und Hämostaseologie. Seit 2012 leitet sie die Abteilung Arznei- und Heilmittel des GKV-Spitzenverbands. Von 2008 bis 2012 war sie in der Abteilung Krankenhäuser des GKV-Spitzenverbands als Referatsleiterin tätig. Zuvor arbeitete sie langjährig klinisch und wissenschaftlich in der stationären und ambulanten Krankenversorgung.

zen-Risikoverhältnisses zum Zeitpunkt der initialen Zulassung in Kauf zu nehmen.

Befürworter des Konzepts argumentieren darüber hinaus, dass ein schnellerer Zugang zu vielversprechenden Behandlungen aufgrund eines sogenannten Treatment Window of Opportunity unabhängig von der Art der Erkrankung gleich dringlich und daher Adaptive Pathways

der für die Zukunft zu bevorzugende Ansatz des Marktzugangs von Arzneimitteln sei.⁷

Adaptive Pathways scheinen den Forderungen der Industrie entgegenzukommen, regulative Barrieren und Anforderung an zu generierende Evidenz vor Zulassung zu reduzieren, denn als Vorteil wird postuliert, dass pharmazeutische Unternehmen von früheren Einnahmen und weni-

Fallbeispiel der EMA: Adaptive Pathways-Szenario für Onkologikum

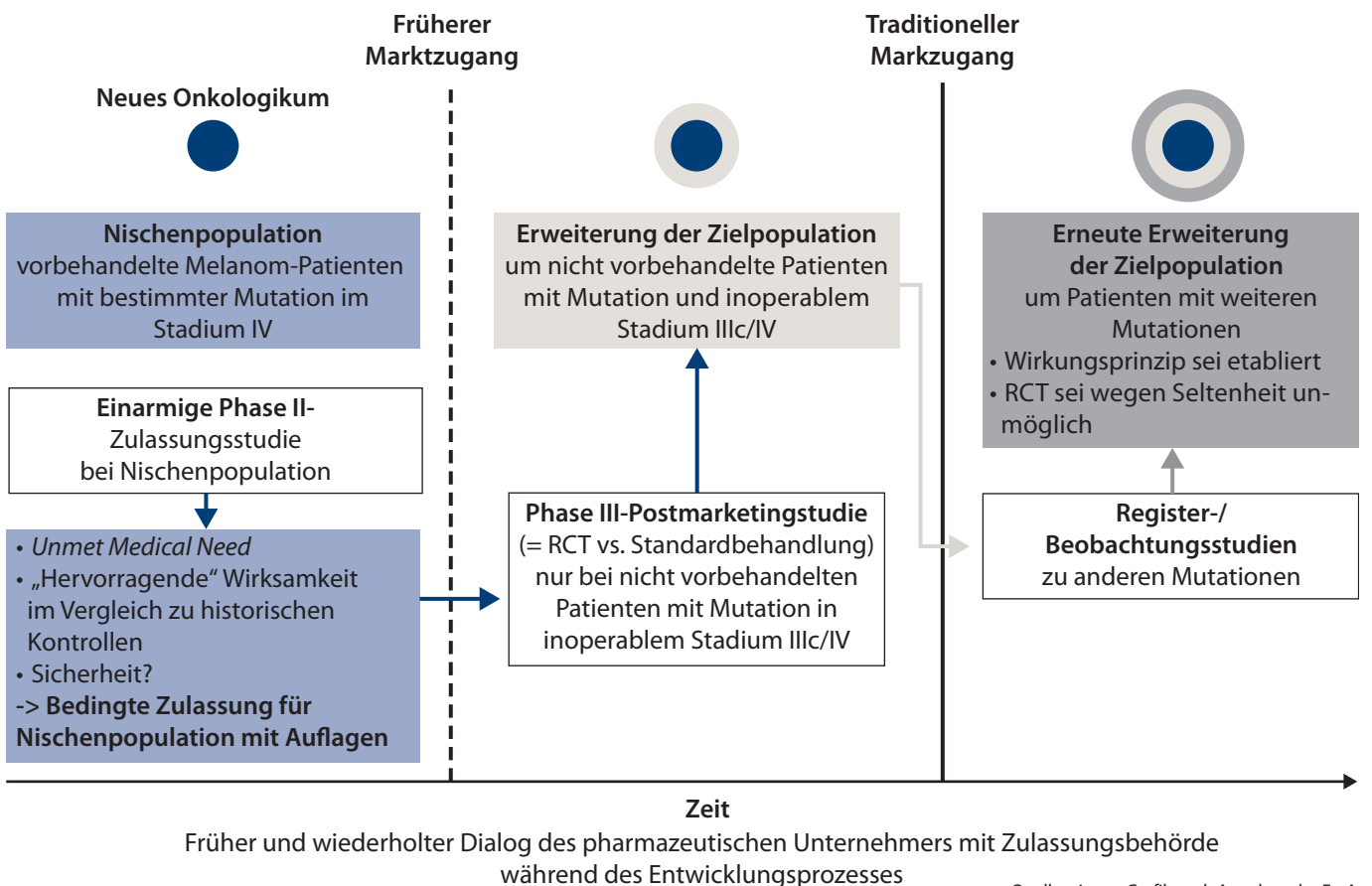


Abbildung 2: Fallbeispiel für das Szenario „Indikationserweiterung“.

ger teuren bzw. kürzeren klinischen Studien profitierten.⁸ Aus Gründen der Versorgungsqualität und finanziellen Nachhaltigkeit des Gesundheitssystems befürworten Kostenträger dagegen eine Leistungspflicht nur bei Beleg des (Zusatz-) Nutzens eines neuen Arzneimittels.

Adaptive Pathways-Szenarien mit Fallbeispielen der EMA

Adaptive Pathways sollen laut EMA in zwei Szenarien erfolgen: (1) Initiale Zulassung für eine eng definierte Patienten(sub)gruppe mit einer medizinischen Versorgungslücke (sog. Nischenindikation) und geplante nachfolgende Indikationserweiterung mit Zulassung für weitere Patientengruppe/n oder (2) initiale bedingte Zulassung auf Basis unsicherer Datenlage (z.B. Surrogatendpunkten) mit geplanter nachfolgender Vollzulassung unter Reduktion der Unsicherheit durch die Erhebung von Postmarketingdaten.¹

Analysiert man das erste von der EMA publizierte Fallbeispiel für das Szenario „Indikationserweiterung“ bei malignem Melanom (Schwarzer Hautkrebs) genau, so wird deutlich, dass das neue Arzneimittel adaptiv eine Vollzulassung für eine umfassende Population, d.h. für vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Mutationsausprägungen erhält, ohne dass Wirksamkeit und Sicherheit bzw. der patientenrelevante Nutzen oder Schaden im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie jemals in allen Patientengruppen mittels vergleichender Phase-III-Studien untersucht worden wären (siehe Abbildung 2). Erschwerend kommt hinzu, dass für die initiale Nischenpopulation mit einer medizinischen Versorgungslücke nach Zulassung keine weiteren Daten generiert werden, um die anfängliche Einschätzung eines positiven Nutzen-Risikoverhältnis abzusichern.

Auch das zweite Fallbeispiel der EMA zu einem intravenösen Antibiotikum gegen gram-negative Keime macht

deutlich, dass die Evidenzanforderung mit dem Adaptive-Pathways-Konzept nicht nur initial, sondern auch in der Postmarketingphase gesenkt werden (siehe Abbildung 3). Für die initiale Nischenindikation mit einer medizinischen Versorgungslücke zur Behandlung von bakteriellen Infektionen bei Patientinnen und Patienten mit sehr begrenzten antibiotischen Behandlungsoptionen bilden im Vergleich zur traditionellen Zulassung deutlich geringere Evidenzanforderungen wie zum Beispiel pharmakokinetische, pharmakodynamische Daten und Modellierungen die Grundlage. Da nach der Zulassung Daten aus der Versorgungspraxis (Real-World-Data) entstünden, sei für jede weitere bedeutende Organmanifestation der Infektionen auch eine pivotale Studie statt zweier doppelblinder, aktiv-kontrollierte RCTs ausreichend.

Im dritten EMA-Fallbeispiel (siehe Abbildung 4) zu genetisch modifizierten, autologen chondroblastenähnlichen Zellen zur Knorpelheilung und -reparatur, einem Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP)^d, wird die Zulassung auf Basis eines Surrogatendpunkts als primärem Endpunkt (strukturelle Wiederherstellung) trotz dessen limitierter Aussagekraft erteilt.^b Das Fallbeispiel macht dreierlei deutlich: Die Idee des Adaptive-Pathways-Konzepts beschränkt sich keinesfalls auf Situationen mit einer dringlichen medizinischen Versorgungslücke, das Szenario „Reduktion der Unsicherheit“ wird unmittelbar und zeitgleich mit dem Szenario „Indikationserweiterung“ verknüpft und die Auflagen zur Erfassung patientenrelevanter Endpunkte nach der Zulassung bleiben vage.

Vom Trend zur durch die EMA unterstützten Zulassungsstrategie

Welche Implikationen hat das Adaptive Pathways-Konzept für die Arzneimittelversorgung in Deutschland? Es ist damit zu rechnen, dass zeitlich vorverlagerte, beschleunigte

Fallbeispiel der EMA: Adaptive Pathways-Szenario für Antibiotikum

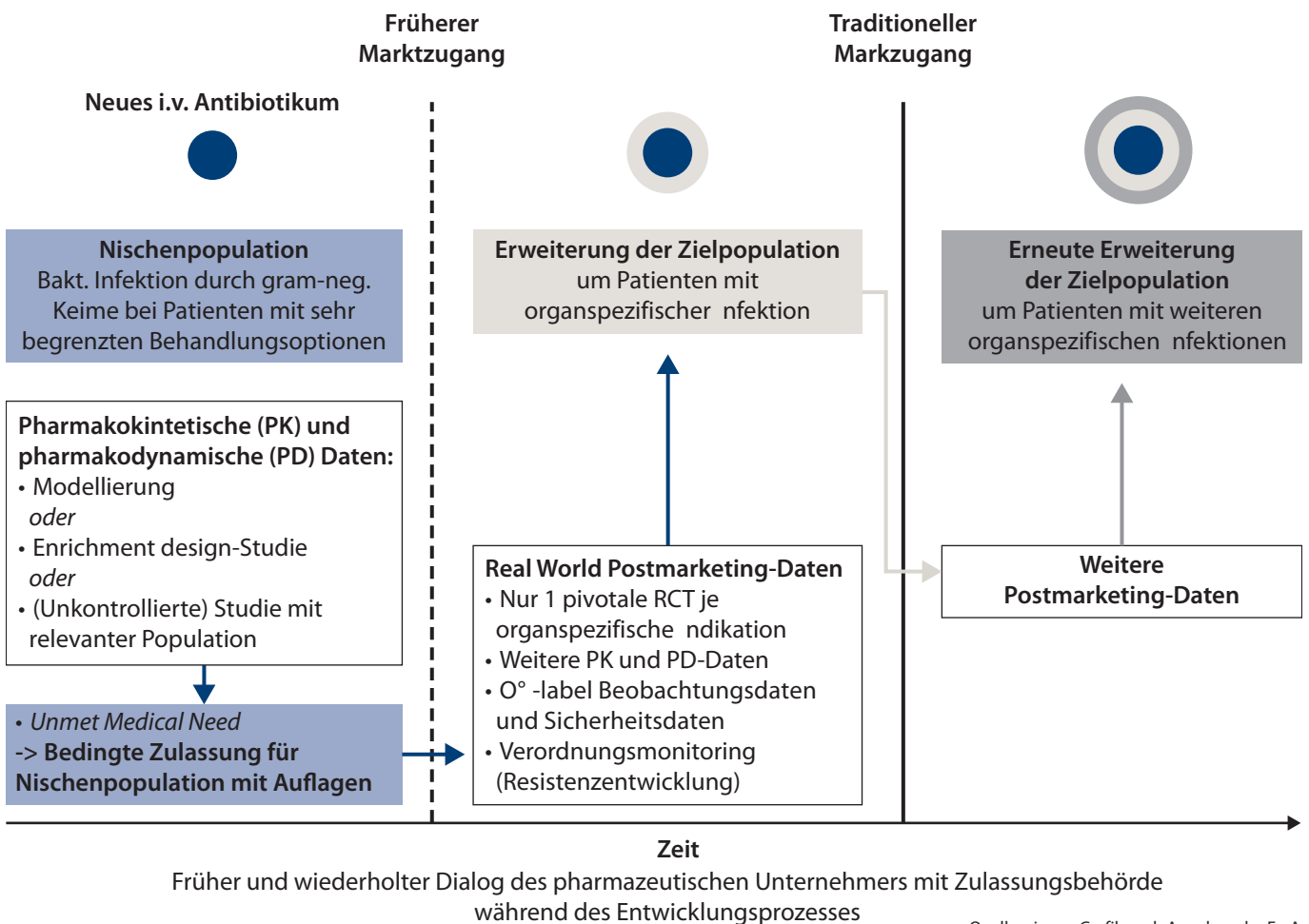


Abbildung 3: Die Evidenzanforderung wird mit dem Adaptive-Pathways-Konzept gesenkt.

Zulassungen von Nischenindikationen auf Basis unvollständiger Daten und folglich ungesichertem Nutzen-Risikoverhältnis deutlich zunehmen werden. Die Industrie hat das bisherige Geschäftsmodell einer Blockbuster-Strategie mit Vollzulassung für sogenannte Volkskrankheiten mit großen Patientenpopulationen wie zum Beispiel Diabetes

mellitus und COPD zugunsten des Nichebuster-Modells mit beschleunigten Zulassungen von in der Regel hochpreisigen Arzneimittel für kleine Populationen in Indikationsnischen verlassen, insbesondere für seltene oder als selten umdefinierte Erkrankungszustände mit Unmet Medical Need.^{9 10 11} Bereits jetzt sind 45 Prozent der Arznei-

Fallbeispiel der EMA: Adaptive Pathways für ATMP

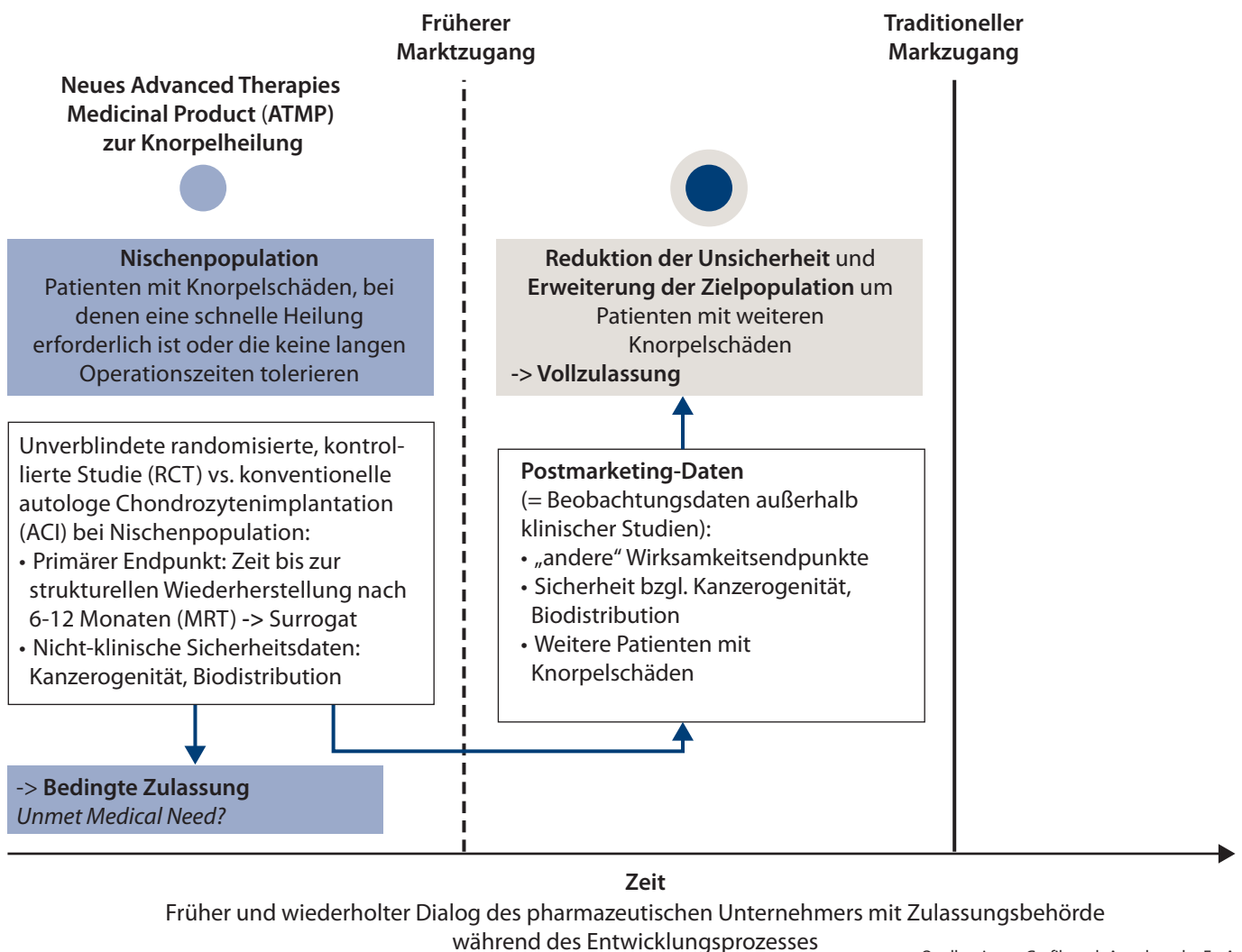


Abbildung 4: Bei einem ATMP wird die Zulassung auf Basis eines Surrogatendpunkts erteilt – trotz fraglichem Unmet Medical Need.

mittel mit bedingter Zulassung bzw. rund ein Drittel (29 Prozent) der Arzneimittel mit Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen Orphan Drugs.^{b c}

Dieser Trend wandelt sich nunmehr zu einer von be-

hördlicher Seite, namentlich der EMA als sogenannter Paradigmenwechsel begrüßten und unterstützten Strategie. Die Problematik des Ansatzes Unmet Medical Need liegt dabei darin, dass eine medizinische Versorgungslücke

kaum anhand rein wissenschaftlicher Kriterien abgrenzbar ist und leicht als ethisches Argument angeführt werden kann, dass ein erhöhtes Risiko in der Behandlung einzugehen sei.

Dass dies nicht nur theoretische Überlegungen sind, zeigen Erfahrungen aus den USA und Kanada. Seit Einführung der vier Expedited Programs der FDA Ende der 1980er kam es zu einer statistisch signifikanten Zunahme des Anteils beschleunigter Zulassungen, gesteuert von „Non-First in Class“-Produkten, die weniger wahrscheinlich klinisch bedeutsame Vorteile bieten.¹² Auch in Kanada besteht nur ein schwacher Zusammenhang zwischen beschleunigtem Zulassungsverfahren und dem therapeutischen Wert eines Arzneimittels.¹³ Von der FDA beschleunigt zugelassen werden auch Arzneimittel für weniger schwere Erkrankungen wie Bimatoprost (Latisse™) zur Behandlung der Hypotrichose (Haarmangel) des Augenlids.¹²

Adaptive Pathways verschieben die Beweislast auf die Postmarketingphase

Adaptive Pathways verlagern die Beweislast für ein positives Nutzen-Risikoverhältnis von der Prä- auf die Postmarketingphase, ohne jedoch sicherzustellen, dass die erforderlichen Daten nach der Zulassung generiert werden. Folglich erweitern Adaptive Pathways schrittweise die Anwendungsgebiete eines neuen Arzneimittels, die Unsicherheiten der wissenschaftlichen Datengrundlage und damit des Nutzen-Risikoverhältnisses bleiben jedoch dauerhaft bestehen.

Nach der Marktzulassung ist es erfahrungsgemäß deutlich schwieriger, hochwertige RCTs als der im Vergleich zu anderen Daten aussagekräftigsten Evidenz zu produzieren (zum Beispiel aufgrund von geringerer Akzeptanz von Randomisierung bzw. Verblindung). Mit niedriger Evidenz und unvollständigen Daten steigen Unsicherheit und damit das

Risiko von Fehlentscheidungen für Patienten, Versicherte und das Gesundheitssystem. Für die pharmazeutischen Unternehmen besteht kein Anreiz, Studien durchzuführen, die zeigen könnten, dass das Arzneimittel weniger wirksam oder schädlicher ist als ursprünglich erwartet.¹⁴ Zeitliche oder inhaltliche Abweichungen von den ursprünglichen Auflagen der EMA sind nicht selten; erfahrungsgemäß werden in diesen Fällen weder Zulassung entzogen noch anderweitig Sanktionen durchgesetzt.^{11 16}

Auch in den USA bleiben Verzögerung bzw. Nichtbeendigung von geforderten Postzulassungsstudien ohne Konsequenzen seitens FDA.¹⁷ Gerade bei beschleunigten Zulassungen sind Monitoring und Berichterstattung durch die Zulassungsbehörden essenziell, um ein gegebenenfalls höheres, bisher unerkanntes Schadenspotenzial frühzeitig zu erfassen sowie Entscheider und Öffentlichkeit zu Sicherheitsfragen und Erfüllung der Postmarketingauflagen durch die Hersteller zu informieren. Der US-Rechnungshof stellt jedoch fest, dass die FDA ihrer Pflicht zur systematischen Prüfung und Berichterstattung bei den Expedited Programs nicht nachkommt und bemängelt Vollständigkeit, Zeitgerechtigkeit und Glaubwürdigkeit der Daten nach Marktzulassung.¹⁸

Die Studienanforderungen für Zulassung bewegen sich mit Adaptive Pathways von den Erfordernissen der AMNOG-Zusatznutzenbewertung auf Basis patientenrelevanter Endpunkte weg statt auf sie zu.⁶ Das ist ein Fehlanreiz. Alle bedingt oder unter außergewöhnlichen Umständen zugelassenen Arzneimittel, die unter den Geltungsbereich des Arzneimittelneuordnungsgesetzes (AMNOG)^e fallen, haben ihren Zulassungsstatus bis Ende 2015 nicht geändert, d.h. bis zu fünf Jahre nach Zulassung waren die Auflagen der EMA nicht erfüllt (Stand Januar 2016).⁶

Die Konsequenz wird eine wachsende und langfristige Unsicherheit für Entscheider in der Bewertung des Zusatz-

nutzens und Werts eines neuen Arzneimittels sein. Zeitgleich ist zu erwarten, dass sich der politische Druck auf den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) erhöht, gleichwohl mit Zulassung einen Zusatznutzen zu attestieren.

Adaptive Pathways verschieben das Behandlungsrisiko zu Patienten und Ärzten

Adaptive Pathways erhöhen das Risiko, Arzneimittel zuzulassen, die keinen Nutzen für Patientinnen und Patienten haben oder sogar schädlich sind. Das Prinzip Hoffnung auf eine wirksame Therapie soll das Prinzip unreife Daten rechtfertigen und wird somit zum Prinzip Risiko mit hoher Unsicherheit in der Versorgung. Auch Leitlinienempfehlungen und Therapiehinweise werden auf wissenschaftlich weniger gesicherten Grundlagen fußen müssen. Dabei ist immer wieder in Erinnerung zu rufen, dass trotz der 1965 in der EU eingeführten obligaten Arzneimittelzulassungsprüfung infolge des Thalidomid (Contergan)-Skandals etliche Produkte aufgrund von schwerwiegenden Sicherheitsbedenken im Nachgang vom Markt genommen werden mussten.^{11 16 19}

In den USA und Kanada sind Warnungen aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen bei Arzneimitteln, die bedingt bzw. beschleunigt zugelassen wurden, wahrscheinlicher als bei Arzneimitteln mit regulären Zulassungen.^{20 13} Das Beispiel des auf Basis von Surrogatparametern beschleunigt zugelassenen Bevacizumab (AvastinTM) zur Behandlung des metastasierten Brustkrebses zeigt, dass der Entzug der Zulassung durch die FDA trotz nachweislich fehlendem Patientennutzen langwierig und kaum durchsetzbar ist. Aufgrund des hohen öffentlichen Drucks übernehmen einige US-Versicherer die Kosten in dieser Off-Label-Indikation bis heute.²¹

Erschwerend kommt hinzu, dass Befürworter des Adap-

tive Pathways-Konzepts eine Modifikation bis hin zum Ausschluss der Produkthaftung durch den Hersteller in der Phase nach initialer Zulassung vorschlagen.⁸ Für Schadensfälle müssten dann andere – Patienten, Ärzte, das Gesundheitssystem oder die Steuergemeinschaft – in die Verantwortung genommen werden. Dies ist schlicht inakzeptabel. Patientinnen und Patienten würden im Unterschied zu freiwilligen Teilnehmern von Zulassungsstudien weder regelmäßig über ihre Teilnahme an wissenschaftlichen Untersuchungen nach der Zulassung aufgeklärt noch im Schadensfall durch den Hersteller entschädigt.

Adaptive Pathways verschieben das Finanzierungsrisiko auf die Kostenträger

Der vorgezogene Marktzugang und damit frühere Eingang in die Regelversorgung bei ungesichertem Patientennutzen und Wert des Arzneimittels verlagert die Verantwortung für die Finanzierung und das Risiko für Fehlinvestitionen von den Herstellern auf das Gesundheitssystem bzw. die Kostenträger. Dies betrifft nicht nur Mehrkosten für die oftmals hochpreisigen, patentgeschützten Arzneimittel selbst, deren Zeit unter Patentschutz nach Marktzugang verlängert ist. Zusätzliche Kosten entstehen auch für etwaige Off-Label-Anwendungen unter anderem in Bereichen antizipierter Indikationserweiterungen sowie für Aufwände bei der Erhebung von Postmarketingdaten in der Versorgungsroutine und erforderliche Neubewertungen durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und den G-BA.

Das deutsche Gesundheitssystem betreffen mögliche Implikationen einer Vorverlagerung des Arzneimittels der Marktzulassung in besonderem Maße, da im Unterschied zu den meisten europäischen Ländern Erstattungsfähigkeit und Verfügbarkeit im Regelfall unmittelbar mit Marktzulassung bzw. Inverkehrbringen gegeben ist.

Deutschland weist im europäischen Vergleich den schnellsten Zugang zu öffentlich finanzierten Arzneimitteln auf.²²

Erheblicher Eingriff in die Souveränität der EU-Mitgliedsstaaten

Etliche derzeitige europäische Aktivitäten zeigen, dass das Konzept der beschleunigten Arzneimittelzulassung bereits in Umsetzung begriffen ist. So hat die EMA mit der Revision ihrer Guidelines zu Conditional Marketing Authorisation und zu Accelerated Assessment Anpassungen zur sogenannten Optimierung der Early Access-Instrumente vorgenommen und das PRIME (PRiority MEdicines)-Schema etabliert, womit sie Unternehmen bei Produkten für Versorgungslücken zusätzliche regulatorische und wissenschaftliche Beratung in sehr frühen Entwicklungsphasen anbietet.^{23 24 25} Beteiligt ist die EMA auch an ADAPT SMART, einem dreijährigen hälftig aus Steuer- und Industriemitteln finanzierten Projekt innerhalb des Förderprogramms Innovative Medicines Initiative 2 (IMI 2), das der Koordinierung und Unterstützung von „Medicines Adaptive Pathways to Patients“ (MAPPs) dient.^{26 27}

Das Adaptive Pathways-Konzept berührt unmittelbar regulatorische Fragen wie Erstattungsfähigkeit und Preisbildung von Arzneimitteln, die unter nationaler Hoheit der Mitgliedsländer der EU stehen^f. Die jüngste Gesetzesinitiative des Europäischen Parlaments, die vergleichende Nutzenbewertung neuer Arzneimittel gegenüber dem therapeutischen Standard auf die EMA zu übertragen und für nationalen Gesundheitssysteme als verbindliche Grundlage für Erstattungs- und Preisentscheidungen vorzugeben²⁸, ist eindeutiger Ausdruck der derzeit avisierten gravierenden Eingriffe in den Zuständigkeitsbereich der EU-Mitgliedstaaten.

Fazit und Forderungen

Aus Sicht des GKV-Spitzenverbands muss dem Erhalt einer soliden wissenschaftlichen Evidenzgrundlage für Wirksamkeitsnachweis und Risikoprüfung vor Zulassung von neuen Arzneimitteln oberste Priorität eingeräumt werden. Beschleunigte Zulassungen von Arzneimitteln müssen auf gebührend begründete Ausnahmefälle mit echten, dringlichen medizinischen Versorgungslücken beschränkt bleiben, wo zu rechtfertigen ist, dass der frühere Marktzugang das Risiko von Fehleinschätzungen des Nutzen-Risikoverhältnisses aufwiegt.

Die in den letzten Jahrzehnten eingeführten Regularien wie bedingte Zulassung, Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen, Härtefallprogramme und Rahmenbedingungen bei Orphan Drugs stellen bereits jetzt sicher, dass Patientinnen und Patienten frühzeitig Zugang zu neuen Arzneimitteln erhalten. Die europäische Zulassungsbehörde sollte konsequent von der Möglichkeit Gebrauch machen, eine Zulassung bzw. den Sonderstatus zu widerrufen, wenn Auflagen durch den Hersteller nicht erfüllt werden oder ein überlegenes Zweitprodukt in derselben Indikation zugelassen wird.

Die Anforderungen an geeignete Studiendaten der sozialrechtlich verankerten AMNOG- Zusatznutzenbewertung dürfen nicht gesenkt werden. Stattdessen ist anzustreben, dass Evidenz nicht nur im Blick auf die Zulassung generiert wird, sondern die Studienanforderungen des G-BA besser erfüllt und pharmazeutische Unternehmer entsprechend frühzeitig beraten werden. Die eigenständige Verantwortung der EU-Mitgliedstaaten bei der Zusatznutzenbewertung zur souveränen Ausgestaltung der Gesundheitssysteme und die Wahrung der Unabhängigkeit von industrieller Einflussnahme aller beteiligten Institutionen muss oberstes Gebot bleiben.

Das Konzept der adaptiven Marktzulassung erfordert ei-

ne adaptive Zusatznutzenbewertung und am jeweiligen Wissensstand angepasste adaptive Erstattungshöhe. Die einmalige Bewertung mit Re-Evaluierung bei Bedarf muss in einen regelhaften Prozess von verpflichtender Datengenerierung mit zu wiederholender Zusatznutzenbewertung zur Verifizierung oder Falsifizierung der vorherigen Entscheidungen überführt werden. Aus Sicht des GKV-Spitzenverbands sind insbesondere der fingierte Zusatznutzen von Orphans Drugs als unwiderlegliches Generalpostulat und die freie Preisgestaltung im ersten Jahr nach Inverkehrbringen nicht mehr haltbar.

Fußnoten

a. Die Sonderform einer bedingten Zulassung (Conditional Marketing Authorisation) mit einer im Vergleich zu einer Vollzulassung weniger umfangreichen Datengrundlage kommt für ein Arzneimittel infrage, wenn damit eine medizinische Versorgungslücke geschlossen werden kann oder dies im Interesse der öffentlichen Gesundheit liegt. Dies gilt für Arzneimittel, die eingesetzt werden sollen (1) zur Behandlung, Vorbeugung oder Diagnose von zu schwerer Invaliderität führenden oder lebensbedrohlichen Krankheiten, (2) in durch die Weltgesundheitsorganisation oder EU festgestellten Krisensituationen gegen eine Bedrohung der öffentlichen Gesundheit oder (3) zur Behandlung seltener Leiden (Orphan Drugs)³. Allein der Status „Orphan Drug“ eröffnet somit diesen Sonderzulassungsweg.

Eine Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen (Marketing Authorisation under Exceptional Circumstances) kann erteilt werden, wenn der Antragsteller nachweisen kann, dass er keine vollständigen Daten zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels vorlegen kann. Dies ist der Fall (1) bei Indikationen, die so selten sind, dass dem Antragsteller billigerweise nicht zugemutet werden kann, vollständige Daten vorzulegen, dass es (2) beim jeweiligen Stand der Wissenschaft dem Antragsteller nicht möglich ist, vollständige Informationen zur Verfügung zu stellen oder (3) die allgemein anerkannten Grundsätze des ärztlichen Berufsethos es nicht gestatten, diese Informationen zu beschaffen⁴. Beide Sonderzulassungen sind an spezifische Auflagen für den pharmazeutischen Unternehmer geknüpft, unter anderem fehlende Evidenz zur Bestätigung des positiven Nutzen-Risikoverhältnisses nach Zulassungserteilung zu generieren⁵.

b. Aktualisierte Recherche nach Zentner und Haas (2016)⁶.

c. Nach Paragraph 35a SGB V gilt bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung bis zu einer Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro pro Jahr als belegt. Nachweise zum Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen durch den

pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt werden. Gesetzlich wird somit ein Zusatznutzen fingiert. Nur das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen und wird durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertet.

d. Gemäß Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 werden unter dem Begriff „Arzneimittel für neuartige Therapien“ (Advanced Therapies Medicinal Products) Gentherapie, somatische Zelltherapeutika sowie biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte zusammengefasst.

e. Im AMNOG-Verfahren werden seit 2011 alle neuen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen einer Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, dem Therapiestandard unterzogen.

f. Die Umbenennung des im März 2014 gestarteten EMA-Pilotprojekts von „Adaptive Licensing“ zu „Adaptive Pathways“ macht die anvisierte große Reichweite des Konzepts deutlich: Der Ansatz soll die gesamte Lebensdauer eines neuen Arzneimittels von der klinischen Entwicklung und Zulassung über Erstattung sowie Anwendung und Monitoring in der klinischen Praxis umfassen.

Literatur

1. European Medicines Agency (2014). Pilot project on adaptive licensing. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/03/WC500163409.pdf. Letzter Zugriff 18.05.2016
2. European Medicines Agency (2014). Adaptive pathways to patients: report on the initial experience of the pilot project. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/12/WC500179560.pdf. Letzter Zugriff 18.05.2016
3. Verordnung (EG) Nr. 507/2006 der Kommission vom 29. März 2006 über die bedingte Zulassung von Humanarzneimitteln, die unter den Geltungsbereich der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates fallen.
4. Siehe Artikel 14 Abs. 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 in Verbindung mit Artikel 22 der Richtlinie 2001/83/EG und dem dortigen Anhang I Teil II Ziff. 6
5. European Medicines Agency (2005). Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the procedures for the granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances, pursuant to Article 14 (8) of regulation (EC) No 726/2004. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004883.pdf. Letzter Zugriff 18.05.2016
6. Zentner A, Haas A (2016). Adaptive Pathways - Was würde ein beschleunigter Marktzugang von Arzneimitteln in Deutschland bedeuten? Gesundheits- und Sozialpolitik Jahrgang 70, Heft 1, Seite 59-66. DOI: 10.5771/1611-5821-2016-1-59
7. Eichler H G et al. (2015). From adaptive licensing to adaptive pathways: delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2015 Mar;97(3):234-46. doi: 10.1002/cpt.59. Epub 2015 Feb 4.

8. Eichler HG et al. (2012). Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval. *Clin Pharmacol Ther.* 91(3):426-37. doi: 10.1038/clpt.2011.345. Epub 2012 Feb 15
9. Gagnon MA (2015). New drug pricing: does it make sense? *Prescrire Int* 24 (162): 192-195.
10. Glaeske G, Ludwig WD, Thürmann P (2015). Innovationsreport 2015. Wissenschaftliche Studie zur Versorgung mit innovativen Arzneimitteln. Eine Analyse von Evidenz und Effizienz. <http://www.tk.de/tk/themen/innovationsreport-2015/innovationsreport-205-studienband/747510>. Letzter Zugriff 21.01.2016
11. Health Action International et al. (2015). Adaptive licensing or adaptive pathways: Deregulation under the guise of earlier access. Joint briefing paper http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-10_stamp3/3c_prescrire_position_paper.pdf. Letzter Zugriff 21.01.2016
12. Kesselheim AS et al. (2015). Trends in utilization of FDA expedited drug development and approval programs, 1987-2014: cohort study. *BMJ* 23;351:h4633. doi: 10.1136/bmj.h4633.
13. Lexchin J (2015). Post-market safety warnings for drugs approved in Canada under the Notice of Compliance with conditions policy. *Br J Clin Pharmacol.* 79(5):847-59. doi: 10.1111/bcp.12552.
14. Husereau D et al (2014). Adaptive approaches to licensing, health technology assessment, and introduction of drugs and devices. *Int J Technol Assess Health Care.* 2014 Jul;30(3):241-9. doi: 10.1017/S0266462314000191. Epub 2014 Jun 12.
15. Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004
16. Banzi et al. (2015). Approvals of drugs with uncertain benefit-risk profiles in Europe. *Eur J Intern Med.* Oct;26(8):572-84. doi: 10.1016/j.ejim.2015.08.008.
17. Fain K et al (2013). The Food and Drug Administration Amendments Act and postmarketing commitments. *JAMA.* 310(2):202-4. doi: 10.1001/jama.2013.7900.
18. United States Government Accountability Office (2015). Drug Safety. FDA Expedites Many Applications, But Data for Postapproval Oversight Need Improvement. Report to the Ranking Member, Subcommittee on Labor, Health and Human Services, Education, and Related Agencies, Committee on Appropriations, House of Representatives. <http://www.gao.gov/products/GAO-16-192>. Letzter Zugriff 03.05.2016
19. Light DW, Lexchin J (2015). The FDA's new clothes. *BMJ* 351:h4897
20. Frank C et al. (2014). Era of faster FDA Approval has also seen increased blackbox warning and market withdrawals. *Health Affairs* 33(8): 1453-1459.
21. Darrow JJ et al (2014). New FDA breakthrough-drug category—implications for patients. *N Engl J Med* 370(13):1252-8. doi: 10.1056/NEJMhle1311493.
22. Busse R, Panteli D, Henschke C (2015). Arzneimittelversorgung in der GKV und 15 anderen europäischen Gesundheitssystemen. Ein systematischer Vergleich. Working papers in health policy and management Band 11. Universitätsverlag der TU Berlin.
23. EMA (2016). Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement Commission Regulation (EC) No 507/2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004. EMA/CHMP/509951/2006, Rev.1 vom 25.02.2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/03/WC500202774.pdf. Letzter Zugriff 18.05.2016
24. EMA (2016). Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement the procedure for accelerated assessment pursuant to Article 14(9) of Regulation (EC) No 726/2004. EMA/CHMP/671361/2015 Rev. 1 vom 25.02.2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/03/WC500202629.pdf. Letzter Zugriff 18.05.2016
25. EMA (2016) Enhanced early dialogue to facilitate accelerated assessment of PRiority MEDicines (PRIME). EMA/CHMP/57760/2015 vom 25. 02.2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/03/WC500202636.pdf. Letzter Zugriff 18.05.2016
26. Innovative Medicines Initiative 2 (IMI 2). <http://www.imi.europa.eu/content/mission> Letzter Zugriff 18.05.2016
27. ADAPT SMART. <http://adaptsmart.eu> Letzter Zugriff 18.05.2016
28. Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (COM(2014)0557 – C8-0142/2014 – 2014/0256(COD)). <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?type=REPORT&reference=A8-2016-0035&language=DE#title1>. Letzter Zugriff 09.05.2016

Nutzenbewertung nach beschleunigter Zulassung: Erfahrungen und Perspektiven

Dr. Florian Jantschak | Referent Abteilung Arzneimittel beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Im Rahmen des Zulassungskonzeptes „Adaptive Pathways“ ist mit einer Zunahme von Arzneimitteln zu rechnen, die auf Basis von geringer Evidenz mit einer Conditional Marketing Authorisation oder einer Marketing Authorisation under Exceptional Circumstances in Verkehr gebracht werden. Im AMNOG-Verfahren spielten Arzneimittel mit einem „atypischen“ Zulassungsstatus bisher eine untergeordnete Rolle, ein relevanter Teil dieser Produkte profitierte von den bestehenden Sonderregelungen für Orphan Drugs. Es ist unklar wie die Europäische Arzneimittelagentur „Adaptive Pathways“ konkret umsetzen wird, aber wahrscheinlich kann in der nachfolgenden Nutzenbewertung in vielen Fällen aufgrund der limitierten Datenbasis zunächst kein Zusatznutzen abgeleitet werden. Es besteht ein gesetzlicher Regelungsbedarf, um die Versorgung in spezialisierten Zentren und eine umfassende Erhebung von fehlender Evidenz nach Markteintritt sicherzustellen.

Mit dem Konzept der „Adaptive Pathways“ verfolgt die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) das Ziel, Patienten in Zukunft einen schnelleren Zugang zu neuen Arzneimitteln zu ermöglichen. Um die Zeit bis zum Markteintritt zu verkürzen, soll eine schrittweise Zulassung auf Basis von zunächst geringer Evidenz erfolgen. Zwei unterschiedliche Modelle werden dabei diskutiert [1, 2, 3]:

(1) Ausgehend von einer frühen Zulassung für eine eng begrenzte Subpopulation auf Grundlage der Ergebnisse erster klinischer Studien soll es in Etappen zu Erweiterungen im Anwendungsgebiet kommen.

(2) Eine frühe (bedingte) Zulassung wird zunächst basierend auf frühen Daten einer laufenden klinischen Studie unter Verwendung von Surrogatendpunkten erteilt. Sobald überzeugende Ergebnisse zu klinischen Endpunkten vorliegen, soll eine reguläre Zulassung erteilt werden.

Nach dem Marktzugang sollen durch weitere Studienergebnisse und die Erhebung von Daten aus der praktischen klinischen Anwendung, sogenannter Real-World-Data, ein Maß an Evidenz geschaffen werden, dass eine reguläre Zulassung rechtfertigt.

„Adaptive Pathways“ sollen den bereits zur Verfügung stehenden Rechtsrahmen der EU für Arzneimittelzulassungen ausschöpfen und zunächst in Bereichen mit einem hohen medizinischen Bedarf („High Medical Need“) eine zusätzlich Option für einen Marktzugang darstellen [1, 4].

Von Seiten der EMA wurden 11 Produkte für ein mögliches Pilotprojekt ausgewählt. Darunter befinden sich drei Onkologika, ein Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) und fünf Orphan Drugs [5].

Das Konzept der „Adaptive Pathways“ setzt neben einem sachgerechten Verschreibungsverhalten die systematische Erhebung von Behandlungsdaten voraus. Bisher feh-

len in Deutschland allerdings die gesetzlichen Rahmenbedingungen, um den dazu notwendigen Aufbau indikationsspezifischer Register zu gewährleisten sowie den verpflichtenden Einschluss exponierter Patienten sicherzustellen. Insbesondere ist zu klären, wer für die dabei entstehenden Kosten aufkommt. Eine alleinige Finanzierung der Evidenzgenerierung durch die Versicherungsgemeinschaft erscheint nicht gerechtfertigt.

Diskutiert werden muss auch, inwieweit Registerdaten den Ansprüchen des G-BA an die geforderte vergleichende Evidenz bezogen auf eine zweckmäßige Vergleichstherapie genügen können. Nur wenn es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen, ist die Anerkennung eines Zusatznutzens auf Grundlage von Daten einer niedrigeren Evidenzstufe vertretbar (5. Kapitel Paragraf 5 Absatz 3 VerFO des G-BA). Unter methodischen Gesichtspunkten werden nicht adjustierte indirekte Vergleiche mit historischen Kontrollgruppen nur im Ein-

zelfall zielführend sein. Das IQWiG steht einem solchen Vorgehen bisher grundsätzlich kritisch gegenüber [6].

Neben der Erfassung von Behandlungsdaten sollen auch nach Markteintritt randomisierte klinische Studien durchgeführt werden, um den benötigten Evidenzkörper für eine reguläre Zulassung zu generieren. Es ist allerdings wenig realistisch, bei einer allgemeinen Verfügbarkeit des zu untersuchenden Arzneimittels statistisch signifikante Ergebnisse für harte klinische Endpunkte zu erwarten. Aus ethischen Gründen könnte einem Studienteilnehmer der Kontrollgruppe bei einem Progress seiner (onkologischen) Erkrankung der Behandlungswechsel auf eine verfügbare, wirksame und zugelassene Therapieoption nicht verwehrt werden. Auch unter Berücksichtigung zukünftiger Arzneimittelentwicklungen und weiterer Behandlungsversuche in nachfolgenden Therapielinien erscheint ein pragmatischer Umgang des G-BA mit Registerdaten geboten.

Für Onkologika ist eine Datenerhebung im Rahmen der nach KFRG (Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister) geplanten bundesweit flächendeckenden klinischen Krebsregister vorgesehen. Hierbei ist kritisch anzumerken, dass für eine Nutzenbewertung relevante Daten zu Lebensqualität und Morbidität mit dem aktuellen einheitlichen onkologischen Basisdatensatz nicht erhoben werden [7].

Der medizinische Fortschritt, insbesondere die wachsende Bedeutung der „personalisierten Medizin“, muss bei einem für die zukünftige Datenerhebung ausgelegten klinischen Register seine Berücksichtigung finden. Bisher hat der G-BA schon zahlreiche Nutzenbewertungen durchgeführt, bei denen die vorherige genetische Klassifikation des Tumors Voraussetzung für die Anwendung des betreffenden Arzneimittels war. Afatinib (Giotrif), ein Wirkstoff zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms



Dr. Florian Jantschak, Jahrgang 1981, hat an der FU Berlin Pharmazie studiert. 2008 wurde ihm die Approbation als Apotheker erteilt. Anschließend war er bis 2012 Doktorand am Institut für Pharmazie der FU Berlin und wurde 2013 zum Dr. rer. nat. promoviert. 2012/13 leitete Jantschak eine öffentliche Apotheke in Berlin Treptow-Köpenick. Seit September 2013 ist er Referent der Abteilung Arzneimittel im Gemeinsamen Bundesausschuss.

(NSCLC) mit aktivierender EGFR-Mutation zeigte in der Patientengruppe mit der EGFR-Mutation Del19 einen erheblichen Zusatznutzen (höchste Zusatznutzenkategorie). Für die Patientengruppe mit einer EGFR-Mutation L858R konnte hingegen kein Zusatznutzen festgestellt werden

[8]. Crizotinib (Xalkori) ist zugelassen zur Behandlung des ALK-positiven NSCLC, wird aber Off-Label auch zur Therapie des ROS1-positiven NSCLC eingesetzt [9]. Weder im aktuellen onkologischen Basisdatensatz, noch in den ergänzenden organspezifischen Modulen ist eine umfassende

Positive Opinion der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für eine „atypische“ Zulassung seit Beginn des AMNOG-Verfahrens (Stand: 1. März 2016)

Wirkstoff	Conditional (CMA)	Exceptional (MAEC)	Orphan Drug	Keine Nutzenbewertung Ausnahmefälle
Fampridin (Fampyra)	Ja	Nein	Nein	
Vandetanib (Caprelsa)	Ja	Nein	Nein	
Pixantron (Pixuvri)	Ja	Nein	Nein	
Crizotinib (Xalkori)	Ja	Nein	Nein	
Brentuximab (Adcetris)	Ja	Nein	Ja	
Bosutinib (Bosulif)	Ja	Nein	Ja	
Vismodegib (Erivedge)	Ja	Nein	Nein	
Bedaquilin (Sirturo)	Ja	Nein	Ja	Packungsgröße
Cabozantinib (Cometriq)	Ja	Nein	Ja	
Delamanid (Deltysba)	Ja	Nein	Ja	Freistellung
Ataluren (Translarna)	Ja	Nein	Ja	
Stammzellpräparat (Holoclar)	Ja	Nein	Ja	ATMP: § 135, § 137c
Ceritinib (Zykadia)	Ja	Nein	Nein	
Blinatumomab (Blincyto)	Ja	Nein	Ja	
Vintafolid (Vynfinit)	Ja	Nein	Ja	Keine Zulassung
Osimertinib (Tagrisso)	Ja	Nein	Nein	
Alipogentiparvovec (Glybera)	Nein	Ja	Ja	
Lomitapid (Lojuxta)	Nein	Ja	Nein	
Cholsäure (Orphacol)	Nein	Ja	Ja	
Defibrotid (Defiteli)	Nein	Ja	Ja	Freistellung
Afamelanotid (Scenesse)	Nein	Ja	Ja	
Susoctocog alfa (Obizur)	Nein	Ja	Nein	Direktbezug für KVA
Asfotase alfa (Strensiq)	Nein	Ja	Ja	
Idebenon (Raxone)	Nein	Ja	Ja	
Tafamidis (Vyndaqel)	Nein	Ja	Ja	

Abbildung 1: Seit 2011 hat die EMA 25 Empfehlungen für die Erteilung einer „atypischen“ Zulassung ausgesprochen.

Dokumentation vorhandener genomischer Daten vorgesehen [7].

Eine Bilanz bisheriger Beschlüsse

Da das Konzept der „Adaptive Pathways“ basierend auf bereits existierenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt werden soll und kein grundlegend neues Zulassungsverfahren darstellt, ist in erster Linie mit einer Zunahme von Arzneimitteln zu rechnen, die mit einer Conditional Marketing Authorisation (CMA) oder einer Marketing Authorisation under Exceptional Circumstances (MAEC) in Verkehr gebracht werden.

Gesetzlich versicherte Patienten haben grundsätzlich Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (Paragraf 31 SGB V). Die Art der Zulassung sowie das Ausmaß der vorhandenen Evidenz haben bisher keinen direkten Einfluss auf Erstattungsfähigkeit.

Zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens in Deutschland werden auch Produkte mit einer CMA oder MAEC grundsätzlich einer Nutzenbewertung nach Paragraf 35a SGB V zugeführt, der G-BA bewertet den Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Nur für Arzneimittel, die gleichzeitig auch zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind (Orphan Drugs), gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Seit Einführung des AMNOG im Januar 2011 wurden von der EMA 25 Empfehlungen (Positive Opinion) für die Erteilung einer „atypischen“ Zulassung (CMA oder MAEC) ausgesprochen (ohne Impfstoffe).

Delamanid (Delyba) und Defibrotid (Defitelio) sind aufgrund eines zu erwartenden Jahresumsatzes von weniger als einer Million Euro von der Nutzenbewertung freigestellt, Susoctocog alfa (Obizur) ist nur über einen Direktbezug für klinikversorgende Apotheken (KVA) und Krankenhausapotheken verfügbar, ein Stammzellpräparat zur Be-

handlung von Augenverletzungen (Holoclar) wird als Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP) einer Methodenbewertung nach Paragraf 135 und Paragraf 137c SGB V unterzogen [10].

Der Markteintritt von Bedaquilin (Sirturo) erfolgte in einer (ambulant) nicht erstattungsfähigen Packungsgröße, die Nutzenbewertung wurde deshalb eingestellt [11]. Vintafolid (Vynfinit) kam nach der Rücknahme des Zulassungsantrags nicht in Verkehr [12]. Die Verfahren von Afamelanotid (Scenesse), Osimertinib (Tagrisso) und Blinatumomab (Blinicyto) sind noch nicht beendet. Bei den verbleibenden 16 Arzneimitteln wurden Nutzenbewertungen nach Paragraf 35a SGB V durchgeführt. Unter diesen waren allerdings neun Wirkstoffe gleichzeitig auch zur Behandlung einer seltenen Erkrankung zugelassen, der Zusatznutzen gilt hier (fiktiv) als belegt (siehe Abbildung 1).

Lediglich sieben Wirkstoffe wurden bislang einer regulären Nutzenbewertung unterzogen. In vier Fällen konnte dabei kein Zusatznutzen festgestellt werden, bei Lomitapid (Lojuxta) und Ceritinib (Zykadia) aufgrund der für eine Nutzenbewertung ungeeigneten Daten. Die Zulassungsempfehlungen basierten auf den Ergebnissen von einarmigen Studien ohne Komparator. Für die Bewertung von Fampridin (Fampyra) und Pixantron (Pixuvri) lagen zwar die Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien vor, aber insbesondere in Bezug auf den Vergleichsarm wurde hier der deutsche Versorgungsstandard nicht zufriedenstellend umgesetzt. Nur für Lomitapid erfolgte nach der Nutzenbewertung eine Marktrücknahme (siehe Abbildung 2).

Vorrangig werden vom G-BA direkte Vergleichsstudien mit patientenrelevanten Endpunkten berücksichtigt, in Ausnahmefällen werden auch nicht vergleichende Studien für den Nachweis eines Zusatznutzens akzeptiert (5. Kapitel Paragraf 5 Absatz 3 Verfo des GBA). Für Vismodegib

(Erivedge) konnte deshalb auf Basis der einarmigen Phase-II-Zulassungsstudie ein Zusatznutzen attestiert werden. Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die keine therapeutische Alternative mehr zur Verfügung stand, profitierten von einem deutlichen Rückgang entstellender Tumore im Kopf- und Halsbereich [13].

Unter den sieben bewerteten Arzneimitteln ohne Orphan-Drug-Status stellt Crizotinib eine Besonderheit dar. Die Zulassung wurde auf Basis einer einarmigen Phase-I-Studie erteilt, allerdings ergaben sich zwischen dem Be-

ginn des Zulassungsverfahrens und dem Beginn der Nutzenbewertung relevante Zwischenergebnisse aus einer laufenden randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie, auf deren Grundlage vom G-BA dann ein „beträchtlicher Zusatznutzen“ festgestellt werden konnte [14, 15]. Die Attestierung eines Zusatznutzens auf Basis der Zulassungsdaten ist anzuzweifeln.

Vandetanib (Caprelsa), zugelassen zur Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms, wurde nach einer Saldierung zwischen positiven Effekten (Verzögerung der Schmerzpro-

Ergebnisse regulärer Nutzenbewertungen von Arzneimitteln mit „atypischem“ Zulassungsstatus

Arzneimittel	Zusatznutzen	Befristung	Datenbasis	Begründung
Crizotinib - CMA (Onkologie)	Beträchtlich, Anhaltspunkt	Ja	RCT Phase III	Vorteil Morbidität (Atemnot, Schmerz, Husten) und Lebensqualität
Vandetanib - CMA (Onkologie)	Gering, Anhaltspunkt	Ja	RCT Phase III	Vorteil Morbidität (Schmerz): beträchtlich Relevante Nebenwirkungen, deshalb Herabstufung des Zusatznutzens!
Vismodegib - CMA (Onkologie)	Gering, Anhaltspunkt	Ja	Einarmige Phase-II-Studie	Vorteil Morbidität (Ansprechrate) Relevante Reduktion sichtbarer Tumore
Fampridin - CMA (Multiple Sklerose)	Kein Zusatznutzen	–	RCT Phase III	Die zVT wurde nicht umgesetzt. Die Zulassungsstudien entsprechen nicht dem deutschen Versorgungskontext.
Pixantron - CMA (Onkologie)	Kein Zusatznutzen	–	RCT Phase III	Die zVT wurde nicht umgesetzt. Die Zulassungsstudien entsprechen nicht dem deutschen Versorgungskontext.
Ceritinib - CMA (Onkologie)	Kein Zusatznutzen	–	Einarmige Phase-II-Studie	Keine relevanten Daten
Lomitapid - MAEC (Stoffwechselerkrankung)	Kein Zusatznutzen	–	Einarmige Phase-III-Studie	Keine relevanten Daten

Abbildung 2: Nur bei sieben „atypisch“ zugelassenen Wirkstoffen wurde eine reguläre Nutzenbewertung vorgenommen.

gression) und relevanten Nebenwirkungen ein „geringer Zusatznutzen“ bescheinigt [16].

Bei den vier Orphan Drugs Brentuximab (Adcetris), Bosutinib (Bosulif), Cholsäure (Orphacol) und Alipogentiparvo-

vec (Glybera) wurde die jeweilige Positive Opinion auf Basis von einarmigen Studien ausgesprochen. Der G-BA hat in allen Fällen einen „nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ festgestellt, in erster Linie, um der gesetzlichen Zu-

Ergebnisse der Nutzenbewertungen von Orphan Drugs mit „atypischem“ Zulassungsstatus

Arzneimittel	Zusatznutzen	Befristung	Datenbasis	Begründung
Asfotase alfa - MAEC (Stoffwechselerkrankung)	Nicht quantifizierbar	Ja	Einarmige Phase-II-Studien	Reduktion der Mortalität gegenüber einer historischer Kontrollgruppe!
Brentuximab - CMA (Onkologie)	Nicht quantifizierbar	Nein	Einarmige Phase-II-Studie	Unzureichende Datenlage, Orphan Drug
Bosutinib - CMA (Onkologie)	Nicht quantifizierbar	Ja	Einarmige Phase-I/II-Studie	Unzureichende Datenlage, Orphan Drug
Cholsäure - MAEC (Stoffwechselerkrankung)	Nicht quantifizierbar	Nein	Fallberichte und Fallserien	Unzureichende Datenlage, Orphan Drug
Idebenon - MAEC (Augenerkrankungen)	Nicht quantifizierbar	Ja	RCT Phase II	Kein Vorteil gegenüber Placebo, Orphan Drug
Alipogen - MAEC (Stoffwechselerkrankung)	Nicht quantifizierbar	Ja	Einarmige Interventionsstudien	Nutzen fraglich, Orphan Drug
Cabozantinib - CMA (Onkologie)	Gering	Ja	RCT Phase III	Vorteil Gesamtüberleben (nur bei Patienten mit RET-M918T Mutation, Mischpopulation nicht signifikant)
Ataluren - CMA (Muskeldystrophie)	Gering	Ja	RCT Phase IIb	Vorteil Morbidität (6-Minuten-Gehtest) Geringere Verschlechterung
Tafamidis - MAEC (Amyloidose)	Gering	Nein	RCT Phase II/III	Vorteil Morbidität (NIS-LL) Effekt auf die neuropathische Beeinträchtigung

Abbildung 3: Für Orphan Drugs gilt der Zusatznutzen als belegt, es muss mindestens ein „nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ festgestellt werden

satznutzenfiktion zu entsprechen. Die eingeschränkte Datenbasis wurde grundsätzlich in den Tragenden Gründen zu den jeweiligen Beschlüssen thematisiert. Idebenon (Raxone), ein Wirkstoff für die Behandlung von Sehstörungen bei Leberscher Hereditärer Optikusneuropathie, wurde zwar in einer randomisierten klinischen Studie mit Placebo verglichen, ein Vorteil hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Verbesserung/Veränderung der Sehschärfe) konnte jedoch nicht gezeigt werden.

Auch in diesem Fall musste der G-BA dem Arzneimittel einen „nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ attestieren [17]. Bei Asfotase alfa (Strensiq) wurde hingegen eine relevante Reduktion der Mortalität gegenüber einer historischen Kontrolle festgestellt. Hier sprach der G-BA einen „nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ aus, da die Effektstärke aufgrund des Fehlens einer direkten Vergleichsstudie nur abgeschätzt werden konnte [18]. Für Carbozantinib (Cometriq), Ataluren (Translarna) und Tafamidis (Vyndaqel) konnte auf Basis von Ergebnissen aus randomisierten kontrollierten Studien ein geringer Zusatznutzen abgeleitet werden (siehe Abbildung 3).

Unter den Orphan Drugs, die von der EMA eine Positive Opinion für eine CMA oder MAEC erhielten, sind zwei Arzneimittel intensiver zu diskutieren, um die Risiken einer verfrühten Zulassung auf Basis von geringer Evidenz zu illustrieren:

Vintafolid (Vynfinit) war für die Behandlung von Patientinnen mit Platin-resistentem Ovarialkarzinom vorgesehen und sollte zusammen mit einer etablierten Chemotherapie verabreicht werden. Am 20. März 2014 erteilte die EMA auf Basis einer randomisierten, kontrollierten Phase-II-Studie die Positive Opinion für eine CMA. In der für die Zulassung relevanten Studie wurde eine moderate Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gezeigt. Der G-BA hätte aufgrund des Orphan-Drug-Status einen Zusatznutzen von Vintafolid feststellen müssen. Im Zeitraum zwischen der Positiv Opinion und der Zulassung durch die EU-Kommission wurde jedoch die Zwischenanalyse einer laufenden randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie durchgeführt. Hier konnte kein Vorteil einer Behandlung mit Vintafolid gezeigt werden. Die betreffende Firma beendete daraufhin die erfolglose klinische Studie und zog ihren Zulassungs-

Vintafolid (Vynfinit) zur Behandlung des Platin-resistenten Ovarialkarzinoms

20. März 2014	Positive Opinion der EMA für eine Conditional Marketing Authorisation <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung des PFS um 2,3 Monate in einer randomisierten, kontrollierten Phase-II-Studie (Vintafolid + Chemotherapie versus Chemotherapie)
2. Mai 2014	Pressemitteilung zum Abbruch der laufenden Phase-III-Studie <ul style="list-style-type: none"> • In einer ersten Interimsanalyse konnte kein PFS-Vorteil mehr gezeigt werden
16. Mai 2014	Der Zulassungsantrag wurde vor Erteilung der Zulassung durch den pharmazeutischen Unternehmer zurückgezogen

Keine Sicherheitsbedenken, aber *Mehrkosten ohne Gegenwert* (Add-on-Therapie)!

Abbildung 4: Nur weil relevante Ergebnisse einer Phase III-Studie rechtzeitig vorlagen, kam es nicht zum Markteintritt.

antrag am 16. Mai 2014 zurück [12, 19]. Nur durch den Umstand, dass die negativen Ergebnisse der Phase-III-Studie rechtzeitig vorlagen, kam es nicht zu einem Markteintritt des Arzneimittels. Bei Vintafolid existierten zwar keine relevanten Sicherheitsbedenken, die Versichertengemeinschaft wäre im Fall der vorliegenden Add-on-Therapie jedoch mit Mehrkosten ohne entsprechenden Gegenwert konfrontiert worden (siehe Abbildung 4).

Alipogentiparvovec (Glybera), ist ein Orphan Drug zur Behandlung der familiären Lipoproteinlipase-Defizienz und die bisher einzige in Europa zugelassene Gentherapie. Am 23. Juni 2011 lehnte die EMA einen ersten Zulassungsantrag ab. Auf Wunsch der EU-Kommission wurde eine Neubewertung des Produktes in einer eingegrenzten Patientenpopulation veranlasst. Am 19. Juli 2012, nach einer erneuten Beurteilung der vorhandenen Daten, kam die EMA letztendlich doch zu dem Schluss, dass für Alipogentiparvovec ein positives Nutzen-Risikoverhältnis vorliegt und sprach eine Zulassungsempfehlung für eine MAEC aus. Dem pharmazeutischen Unternehmer wurde die Auflage erteilt, regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte vorzulegen [20].

Das Arzneimittel wurde erst am 1. November 2014 in Deutschland in Verkehr gebracht. Die sich anschließende Nutzenbewertung fand auf Basis von nicht kontrollierten Interventionsstudien statt und sollte am 16. April 2015 mit einem Beschluss durch das Plenum des G-BA beendet werden. Auf Basis der begrenzten und wenig aussagekräftigen Studiendaten, war es im vorliegenden Fall nicht möglich, einen Zusatznutzen zu quantifizieren und es war sogar fraglich, ob die Anwendung von Alipogentiparvovec überhaupt zu klinisch relevanten und nachhaltigen Effekten führt.

Am 14. April 2015 setzte der pharmazeutische Unternehmer den G-BA in Kenntnis, dass der zuständige Rapporteur

der EMA nach Auswertung von Follow-up-Daten ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis für den Wirkstoff feststellte. Daraufhin entschied der G-BA, die Beschlussfassung für das Nutzenbewertungsverfahren für Alipogentiparvovec vorläufig auszusetzen, womit erstmalig eine Überschreitung der gesetzlich vorgesehenen Bewertungsfrist verbunden war [21].

Die EMA sah sich trotz der kritischen Daten nicht veranlasst, eine Empfehlung zur Änderung der Zulassung von Alipogentiparvovec auszusprechen. Der G-BA war schließlich am 21. Mai 2015 aufgrund der für ihn bindenden gesetzlichen Regelung gezwungen, unabhängig von der bei der Bewertung vorliegenden Erkenntnislage für Alipogentiparvovec einen Zusatznutzen zu unterstellen [22] (siehe Abbildung 5).

Adaptive Pathways und AMNOG

Bezogen auf die Gesamtzahl aller durchgeführten Verfahren nach Paragraph 35a SGB V (161) spielten Arzneimittel mit einem „atypischen“ Zulassungsstatus (16) bisher eine untergeordnete Rolle (Stand: 17. März 2016). Ein relevanter Teil dieser Produkte profitierte dabei von den bestehenden Sonderregelungen für Orphan Drugs. Die bisherigen Ergebnisse der Nutzenbewertungen von Arzneimitteln mit „atypischem“ Zulassungsstatus sind insgesamt schlechter als die Ergebnisse von Verfahren nach einer „regulären“ Zulassung, obwohl Produkten mit CMA oder MAEC häufiger ein Zusatznutzen zugesprochen wurde (75 Prozent versus 55 Prozent).

Für vier Wirkstoffe konnte kein Zusatznutzen abgeleitet werden. In sechs Fällen hat der G-BA einen „nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ festgestellt, davon in fünf Fällen jedoch vornehmlich, um der gesetzlichen Zusatznutzenfiktion zu entsprechen. Ein „beträchtlicher Zusatznutzen“ konnte nur einmal attestiert werden (siehe Abbildung 3

Alipogentiparvec (Glybera) zur Gentherapie bei familiärer Lipoproteinlipase-Defizienz

23. Juni 2011	Die EMA lehnt einen ersten Zulassungsantrag ab • EU-Kommission regt Neubewertung in einer eingegrenzten Patientenpopulation an
19. Juli 2012	Positiv Opinion der EMA für eine Marketing Authorisation under Exceptional Circumstances nach erneuter Beurteilung der vorhandenen Daten
1. November 2014	Markteintritt in Deutschland und Beginn der Nutzenbewertung
14. April 2015	Der pharmazeutische Unternehmer informiert den G-BA über ein mögliches negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis von Alipogentiparvec • Der zuständige Rapporteur der EMA stellte dies nach Auswertung von aktuellen Follow-Up Daten fest
16. April 2015	Der G-BA entscheidet, die Beschlussfassung vorläufig auszusetzen
April 2015	Keine Änderung der Zulassung durch die EMA nach Beratung über Follow-Up Daten
21. Mai 2015	Der G-BA stuft den Zusatznutzens als „nicht quantifizierbar“ ein um der gesetzlichen Zusatznutzenfiktion von Orphan Drugs zu entsprechen

Ob Alipogentiparvec zu klinisch relevanten Effekten führt *bleibt fraglich!*

Abbildung 5: Unabhängig von der Erkenntnislage musste der G-BA einen Zusatznutzen unterstellen.

und 6). Von den zwölf Beschlüssen, bei denen der G-BA einen Zusatznutzen festgestellt hat, wurden neun Beschlüsse zeitlich befristet.

Es ist unklar, wie die EMA „Adaptive Pathways“ konkret umsetzen wird und inwieweit sich dieses Konzept in der Praxis durchsetzt. Grundsätzlich ist jedoch mit einem Anstieg von Arzneimitteln zu rechnen, denen auf Grundlage erster klinischer Studien zunächst eine CMA oder MAEC erteilt wird. Unter Beibehaltung der bisherigen Bewertungspraxis des G-BA wäre auf Basis der eingeschränkten Datengrundlage bei Marktzugang wahrscheinlich in vielen Fällen zunächst kein Zusatznutzen ableitbar, insbesondere wenn vergleichende Daten aus hochwertigen Studien mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (noch) nicht vorliegen oder Surrogatendpunkte, aus denen die EMA Hinweise auf

klinisch relevante Effekte ableitet, im Rahmen der Nutzenbewertung aufgrund einer fehlenden Validierung nicht berücksichtigt werden können.

Die arzneimittelrechtliche Zulassung als Konsumentenschutz-Gesetz und AMNOG als Prüfung im Rahmen des Sozialgesetzes bauen aufeinander auf. Laut Arzneimittelgesetz soll die Zulassung eines Arzneimittels Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit sicherstellen. Das AMNOG prüft anschließend den sozialrechtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Voraussetzung für einen höheren Erstattungsbetrag und formuliert Anforderungen, um eine qualitätsgesicherte Anwendung des Arzneimittels zu gewährleisten.

Unter diesen Voraussetzungen besteht ein breiter und genereller Anspruch der Versicherten auf Versorgung mit

Eine Bilanz bisheriger Nutzenbewertungen von Arzneimitteln mit „atypischem“ Zulassungsstatus (höchste Zusatznutzenkategorie je Verfahren, Stand: 17. März 2016)

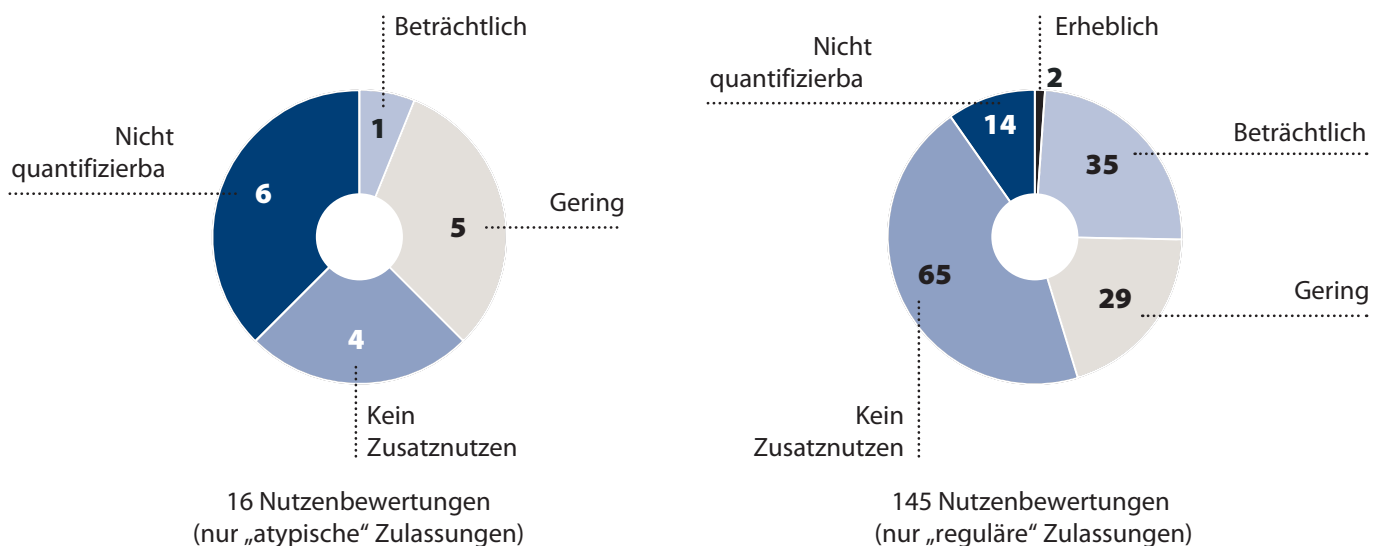


Abbildung 6: Häufiger als bei „regulär“ zugelassenen Arzneimitteln ist der Zusatznutzen gering oder bleibt nicht quantifizierbar.

zugelassenen Medikamenten. Der Gesetzgeber hat im Rahmen des SGB V und der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) die evidenzbasierte Medizin und den patientenrelevanten Nutzen als Maßstab gesetzt. Nur in Ausnahmefällen, sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte, kontrollierte Studien) durchzuführen oder zu fordern, sind für eine Nutzenbewertung Nachweise geringerer Evidenzstufen zulässig (Paragraf 5 Absatz 3 AM-NutzenV). Da eine Nutzenbewertung üblicherweise auf Grundlage der zulassungsbegründenden Studien durchgeführt wird, ruft das Konzept der „Adaptive Pathways“ einen Konflikt im Zusammenspiel von Arzneimittelgesetz, SGB V und AM-NutzenV hervor. Fraglich ist insbesondere, inwieweit man für Arzneimittel wie zum Beispiel Alipogentiparvovec

oder Idebenon, ohne nachgewiesene Effekte auf patientenrelevante Endpunkte (Wirksamkeit), eine „Zweckmäßigkeit“ oder „Wirtschaftlichkeit“ im Sinne des SGB V ableiten kann (siehe Abbildung 3).

Fazit

Der Grundgedanke des AMNOG, den Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung innovative Arzneimittel schnell und zu einem angemessenen Preis zur Verfügung zu stellen [23], sollte durch das Konzept der „Adaptive Pathways“ nicht infrage gestellt werden. Allerdings können mögliche Schadensrisiken, aber auch ökonomischen Lasten einer unreifen, nicht abgeschlossenen Arzneimittelentwicklung nicht einseitig auf die Versichertengemeinschaft übertragen werden. Bisher gibt es für den G-BA keine In-

strumente, auf einen voraussichtlichen Anstieg von „atypischen“ Zulassungen angemessen zu reagieren. Es besteht daher der Bedarf, dem vorläufigen Charakter einer Zulassung im Rahmen der „Adaptive Pathways“ in der Sozialgesetzgebung gerecht zu werden.

Wenn die Ansprüche an eine Arzneimittelzulassung im Rahmen der „Adaptive Pathways“ absinken, muss auch die Erstattungsfähigkeit „adaptiv“ gestaltet werden. Es ist deshalb für die betreffenden Wirkstoffe notwendig, den kontrollierten Zugang in spezialisierten Zentren im Rahmen von Studien oder eines indikationsspezifischen Registers ab dem Zeitpunkt des Markteintrittes in Deutschland zu gewährleisten, um ein sachgerechtes Verschreibungsverhalten und die umfassende Erhebung von Behandlungsdaten sicherzustellen. Pharmazeutische Unternehmer müssen dabei zwingend, sowohl organisatorisch als auch finanziell, mit eingebunden werden. Zusätzlich ist es erforderlich, alternative Erstattungsregularien zu schaffen. Eine freie Preisbildung im ersten Jahr nach Marktzugang ist für Arzneimittel mit einem „atypischen“ Zulassungsstatus nicht zu rechtfertigen.

Wenn ein Maß an Evidenz generiert worden ist, dass eine reguläre Zulassung rechtfertigt, können bestehende Beschränkungen der Erstattungsfähigkeit aufgehoben werden. Bei Nichterfüllung von Evidenzauflagen oder negativen Studienergebnissen muss es dem G-BA dann aber auch möglich sein, festzustellen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt werden konnte.

Die Datenerhebung im Rahmen der geplanten bundesweit flächendeckenden klinischen Krebsregister ist an die Bedürfnisse der Nutzenbewertung anzupassen. Eine parallele Evidenzgenerierung für Onkologika in eigenen indikationsspezifischen Registern wäre dann verzichtbar und Doppelstrukturen könnten verhindert werden. „Adaptive Pathways“ sollen in Bereichen mit einem „High Medical

Need“ Anwendung finden, allerdings besteht für viele onkologische oder neurologische Erkrankungen ein „High Medical Need“ und fast jede chronische Erkrankung bedeutet grundsätzlich einen ungedeckten Bedarf an neuen therapeutischen Optionen. Eine rationale, konsistente und ausreichend restriktive Definition dieses Begriffes ist deshalb von essenzieller Bedeutung. „Adaptive Pathways“ dürfen sich nicht von einer Sonderregelung im Einzelfall zu einem regelhaften Vorgehen bei der Zulassung von Arzneimitteln entwickeln.

Literatur

- [1] European Medicines Agency (2014). Adaptive pathways to patients: report on the initial experience of the pilot project; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/12/WC500179560.pdf; [letzter Zugriff am 17. März 2016].
- [2] Eichler HG, Oye K, Baird LG, Abadie E, Brown J, Drum CL, Ferguson J, Garner S, Honig P, Hukkelhoven M, Lim JC, Lim R, Lumpkin MM, Neil G, O'Rourke B, Pezalla E, Shoda D, Seyfert-Margolis V, Sigal EV, Sobotka J, Tan D, Unger TF, Hirsch G. Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval. *Clin Pharmacol Ther.* 2012 Mar; 91(3): 426-37.
- [3] Eichler HG, Baird LG, Barker R, Bloechl-Daum B, Børlum-Kristensen F, Brown J, Chua R, Del Signore S, Dugan U, Ferguson J, Garner S, Goettsch W, Haigh J, Honig P, Hoos A, Huckle P, Kondo T, Le Cam Y, Leufkens H, Lim R, Longson C, Lumpkin M, Maraganore J, O'Rourke B, Oye K, Pezalla E, Pignatti F, Raine J, Rasi G, Salmonson T, Samaha D, Schneeweiss S, Siviero PD, Skinner M, Teagarden JR, Tominaga T, Trusheim MR, Tunis S, Unger TF, Vamvakas S, Hirsch G. From adaptive licensing to adaptive pathways: delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2015 Mar; 97(3): 234-46.
- [4] European Medicines Agency (2014). Pilot project on adaptive licensing; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/03/WC500163409.pdf; [letzter Zugriff am 17. März 2016].
- [5] European Medicines Agency (2015). Presentation - European Medicines Agency Adaptive Pathways Pilot presentation at the Safe and Timely Access to Medicines for Patients (STAMP); http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2015/11/WC500196727.pdf; [letzter Zugriff am 17. März 2016].

- [6] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015). Allgemeine Methoden Version 4.2; https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf [letzter Zugriff am 17. März 2016].
- [7] Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2014). Einheitlicher onkologischer Basisdatensatz; http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Module%20zum%20Basisdatensatz/Bundesanzeiger_BDS_28.04.14.pdf; [letzter Zugriff am 17. März 2016].
- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Tragende Gründe zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afatinib; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3424/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163_TrG.pdf; [letzter Zugriff am 17. März 2016].
- [9] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (2016). Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@view/pdf/index.pdf?filename=lungenkarzinom-nichtkleinzellig-nsclc.pdf>; [letzter Zugriff am 20. März 2016].
- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Tragende Gründe zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ex-vivo expandierte autologe menschliche Hornhautepithelzellen, die Stammzellen enthalten; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3146/2015-03-05_HOLOCLAR_TrG.pdf; [letzter Zugriff am 17. März 2016].
- [11] Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Tragende Gründe zum Beschluss über die Einstellung der Nutzenbewertung von Bedaquilin im Verfahren nach § 35a SGB V; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2920/2014-08-21_35a_Einstellung-Verfahren-Bedaquilin_D-112_TrG.pdf; [letzter Zugriff am 17. März 2016].
- [12] European Medicines Agency (2014). Withdrawal of the marketing authorisation application for Vynfinit (vintafolide); http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2014/06/WC500168816.pdf; [letzter Zugriff am 17. März 2016].
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Tragende Gründe zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vismodegib; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2671/2014-02-06_AM-RL-XII_Vismodegib_2013-08-15-D-069_TrG.pdf; [letzter Zugriff am 17. März 2016].
- [14] Gemeinsamer Bundesausschuss (2013). Tragende Gründe zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf; [letzter Zugriff am 17. März 2016].
- [15] European Medicines Agency (2012). CHMP assessment report - Xalkori (Crizotinib); http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002489/WC500134761.pdf; [letzter Zugriff am 17. März 2016].
- [16] Gemeinsamer Bundesausschuss (2013). Tragende Gründe zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vandetanib; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2480/2013-09-05_AM-RL-XII_Vandetanib_TrG.pdf; [letzter Zugriff am 17. März 2016].
- [17] Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Tragende Gründe zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idecabon; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3663/2016-03-17_AM-RL-XII_Idecabon_D-191_TrG.pdf; [letzter Zugriff am 18. März 2016].
- [18] Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Tragende Gründe zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Asfotase alfa; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3662/2016-03-17_AM-RL-XII_Asfotase-alfa_D-188_TrG.pdf; [letzter Zugriff am 19. März 2016].
- [19] European Medicines Agency (2014). CHMP summary of positive opinion for Vynfinit (Vintafolid); http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002571/WC500163558.pdf [letzter Zugriff am 17. März 2016].
- [20] European Medicines Agency (2014). CHMP assessment report – Glybera (Alipogenetiparvovec); http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002145/WC500135476.pdf; [letzter Zugriff am 17. März 2016].
- [21] Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Pressemitteilung vom 16. April 2015; https://www.g-ba.de/downloads/34-215-572/08-2015-04-16-AM_Glybera.pdf; [letzter Zugriff am 17. März 2016].
- [22] Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Tragende Gründe zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alipogentiparvovec; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3224/2015-05-21_AM-RL-XII_Alipogentiparvovec_2014-11-01-D-138_TrG.pdf; [letzter Zugriff am 17. März 2016].
- [23] Bundesministerium für Gesundheit (2010). Die Spreu vom Weizen trennen; <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/uploads/publications/AMNOG.pdf>; [letzter Zugriff am 20. März 2016].

Adaptive Pathways: Sinnvolles Instrument oder ein „Trojaner“ – das ist umstritten

Von Dr. Florian Staeck

Beschleunigte Zulassungsverfahren für neue Medikamente werden im Hinblick auf ihre Chancen und Risiken kontrovers diskutiert. Die Folgen eines beschleunigten europäischen Zulassungsverfahrens für das Marktgeschehen in Deutschland bedürfen mit Blick auf die frühe Nutzenbewertung gemäß AMNOG besonders gründlicher Überlegungen. Dies ist bei der 3. Tagung der Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung am 4./5. März 2016 in Kelkheim deutlich geworden, die sich dem Thema „Adaptive Pathways“ gewidmet hat.

Intensiv diskutierten die Teilnehmer darüber, ob es sich beim Konzept der „Adaptive Pathways“ um ein „trojanisches Pferd“ im Zulassungsverfahren handle oder ob dabei lediglich bekannte und seit vielen Jahren praktizierte Schritte im Zulassungsverfahren neu kombiniert und aktiviert werden. Vertreter der letzteren Positionen argumentierten, bei dem Konzept handle es sich um ein „Toolkit“, das eine Antwort auf lange Zulassungsverfahren und scheiternde Entwicklungsprogramme in großen Studienpopulationen zu geben versuche. Erteilt wird bei diesem beschleunigten Verfahren eine Zulassung zunächst für eine „enge“ Indikation – versehen mit der Maßgabe, anschließend weitere klinische Prüfungen vorzunehmen und dabei auch „Real World Data“ aus der konkreten Versorgung zu generieren.

Befürworter des Konzepts von „Adaptive Pathways“ verwiesen darauf, es gehe keineswegs darum, Zulassungsstandards zu senken. Die Möglichkeiten eines „Conditional Approval“ beispielsweise wurden von der europäischen Zulassungsbehörde EMA bereits im Jahr 2004 eröffnet. Zum Zeitpunkt des „Conditional Approval“ liegen noch keine kompletten Datensätze aus klinischen Studien vor, dennoch wird die Nutzen-Schaden-Abwägung in geeigneten Fällen als bereits dann möglich angesehen. Insbeson-

dere bei onkologischen Studien sei zu beobachten, dass sich Subpopulationen herausbilden, bei denen sich größere Wirksamkeitseffekte als bei der Gesamtpopulation einer Studie zeigen. Zudem verwiesen die Befürworter auf onkologische Produkte wie Ceritinib, die bei entsprechenden Patientenpopulationen durchaus einen Unmet Medical Need adressieren, aber aufgrund der bislang fehlenden vergleichenden Studien im AMNOG-Verfahren keinen Zusatznutzen zeigen konnten.

Mit „Adaptive Pathways“ werde daher der Versuch unternommen, Studienpopulationen frühzeitig und besser – beispielsweise unter Zuhilfenahme von Biomarkern – zu definieren. Bei der anschließenden randomisierten Prüfung werde die gleiche Evidenz generiert wie bei großen Studienkollektiven mit heterogenen Populationen – nur eben in kürzerem Zeitraum, betonten die Befürworter dieses Vorgehens. „Adaptive Pathways“ würden zudem das Potenzial bergen, um zu einer anderen Studien- und Bewertungskultur zu kommen, hieß es. Denn bisher würden Studien mit einer hohen internen, aber geringen externen Validität durchgeführt. Das bisherige Vorgehen bei randomisierten klinischen Studien sei hoch selektiv. Eine Übertragung der Studienergebnisse kann in der Regel nicht auf andere Populationen erfolgen.

Das Konzept der „Adaptive Pathways“ sei nicht als künftiges Standardverfahren der Zulassung vorgesehen, sondern bleibe insbesondere an folgende Eingangskriterien gebunden: Es müsse sich um eine lebensbedrohliche Erkrankung handeln, es dürfe keine alternativen Behandlungsoptionen geben, und der „Unmet Medical Need“ müsse entsprechend groß sein. Ein neuer Lipidsenker werde gewiss nicht unter dieses Kriterienset fallen; dies müsse bei bestimmten onkologischen Indikationen oder ZNS-Erkrankungen aber anders bewertet werden. Hier habe es sich im Übrigen bewährt, Patientenvertreter in den Prozess

zu integrieren, um das Nutzen-Schaden-Risiko adäquat bewerten zu können.

Skeptiker und Kritiker einer beschleunigten Zulassung wiesen hingegen in den Diskussionen darauf hin, mit niedrigerer Evidenz steige das Risiko von Fehlentscheidungen zu Lasten von Patienten und des Gesundheitssystems. Mit „Adaptive Pathways“ steige die Gefahr, dass Zulassungen erweitert werden, zugleich Unsicherheiten aber unter Umständen dauerhaft bestehen bleiben.

Die Konsequenzen seien vielfältig, hieß es: Für Ärzte könnte dies bedeuten, dass Leitlinienempfehlungen und Therapiehinweise auf deutlich weniger gesicherten Daten fußen würden. Kostenträger müssten höhere Ausgaben durch den früheren Markteintritt eines Präparats fürchten, denen am Ende kein adäquater Mehrnutzen gegenübersteht. Auch von vermehrten Off-label-Anwendungen sei auszugehen. Ein keineswegs überzeugend gelöstes Problem sei der Umgang mit den erforderlichen Postmarketing-Daten mit Blick auf eine termingerechte Lieferung und Prüfung durch die Zulassungsbehörden. Denn Sanktionen seien nach der Zulassung schwer durchzusetzen.

Eine weitere Schwachstelle liege darin, dass nirgendwo bisher definiert worden sei, was unter „Unmet Medical Need“ genau zu verstehen sei. Erfahrungen aus den USA zeigten, dass die beschleunigte Zulassung zum einen nicht auf schwere Erkrankungen beschränkt bleibe. Zum anderen sei dort zu beobachten, dass Konsequenzen für die Unternehmen ausbleiben, wenn von der Zulassungsbehörde eigentlich eingeforderte Daten nicht geliefert werden. Zudem sei davon auszugehen, dass die Rücknahme der Erstattungsfähigkeit eines beschleunigt zugelassenen Präparats aufgrund des öffentlichen Drucks kaum machbar ist.

Insgesamt, so die Schlussfolgerung der Kritiker, sei der Schutz der Patienten vor Schaden höher zu bewerten als die berechtigten Interessen der Industrie. „Adaptive

Pathways“ würden insoweit die Gefahr eines grundsätzlichen „Risikoshifts“ vom Hersteller zu Patienten und Kostenträgern bergen, wurde gewarnt. Die Teilnehmer der Plattformtagung nahmen in ihrer Diskussion insbesondere folgende Aspekte von „Adaptive Pathways“ in den Blick:

- **Umgang mit Unsicherheit:** Die beschleunigte Zulassung gehe mit einem wissenschaftlich neuen Vorgehen einher, sofern von einer kleineren auf eine größere Population extrapoliert wird. Kritisch wurde gefragt, welche wissenschaftlichen Studien vorliegen, die deutlich machen, mit welcher Sicherheit diese Extrapolation tatsächlich gelingt. Geantwortet wurde darauf, bei „Adaptive Pathways“ handele es sich um ein lernendes Verfahren.

Die Pilotprojekte, die derzeit im Rahmen der „PRIME-Initiative“ (Priority Medicines) von der European Medicines Agency (EMA) aufgelegt werden, dienten gerade dem Erkenntnisgewinn mit Blick auf die methodischen Herausforderungen der beschleunigten Zulassung. Erfahrungen aus den USA zeigten, dass der Anteil der im beschleunigten Zulassungsverfahren scheiternden Produkte bei fünf bis zehn Prozent liegt. Mit Vorsicht seien Zahlen zu werten, denen zufolge es nach einer beschleunigten Zulassung zu mehr Meldungen unerwünschter medizinischer Ereignisse (UE) komme. Unklar sei dabei, ob für diese Medikamente tatsächlich mehr Nebenwirkungen gemeldet werden, da quantitativ große Studien fehlen, in denen mehr UEs hätten offensichtlich werden können, argumentierten Teilnehmer.

- **Einfordern zusätzlicher Studiendaten und Sanktionen bei fehlender Lieferung:** Teilnehmer wiesen darauf hin, dass im SGB V bisher kaum Möglichkeit existierten, ein Medikament von der Erstattungsfähigkeit zu Lasten der GKV auszuschließen. Dies sei bislang ausschließlich bei

fehlender Zweckmäßigkeit möglich. Werden Auflagen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Nachlieferung von Daten nicht erfüllt, könne dies allenfalls Konsequenzen bei der Bewertung des Zusatznutzens haben – im für das Unternehmen schlechtesten Fall gelte dann das Preisniveau der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

An diesem Punkt könnte eine gesetzliche Klarstellung sinnvoll sein, die dem G-BA Sanktionsmöglichkeiten an die Hand gibt, falls neue als Auflage geforderte Studiendaten nicht innerhalb einer definierten Frist vorgelegt werden, wurde vorgeschlagen. Generell gelte, dass sich die Vorgabe zusätzlicher Studien bisher als stumpfes Schwert erwiesen habe. So sei die Forderung nach einer Studie mit „harten“ Endpunkten kaum umzusetzen, wenn der Wirkstoff bereits im Markt verfügbar ist. Werde dem Hersteller – als weitere Option – die Auflage erteilt, eine Studie zum Nachweis der Zweckmäßigkeit zu erstellen, dauere das weitere drei Jahre – mithin also ein untaugliches Verfahren, um eine schrittweise und kontrollierte Verordnungspraxis für ein neues Medikament zu erreichen. Das AMNOG, wurde erneut festgestellt, bilde lediglich die Ausgangsbasis für Erstattungspreisverhandlungen, regelte aber nicht die Qualität der Versorgung.

- **Probleme der Zentrenbildung und Facharztbindung bei der Zulassung:** Weitgehend einig zeigten sich die Teilnehmer, dass es schwierig ist, ein neues Medikament „kontrolliert“, das heißt mit Bindung an besonders qualifizierte Behandlungszentren einzuführen. Die Zulassung sei dafür der ungeeignete Ort, weil sich diese Regelung an nationalen – deutschen – Versorgungsstrukturen orientieren müsse. Die Zulassung hingegen müsse immer einen gesamteuropäischen Kontext adressieren. In der Zulassung könnte der Verweis auf die Notwendigkeit, die Verordnung an Zentren zu binden, allenfalls in den Dosierungsempfehlun-

gen aufgeführt werden. Doch die Einhaltung dieser Bestimmung könne nicht vom BfArM kontrolliert werden. Sobald ein neues Medikament in der Lauerphase erscheine, könne es von jedem Arzt verordnet werden, wurde erinnert. Aber auch ein Eingreifen des Gemeinsamen Bundesausschusses komme sehr spät, weil beispielsweise erst ein Beschluss nach Paragraph 35 a SGB V nötig sei, um eine Bindung der Verordnung an Zentren zu erreichen.

Die Möglichkeiten des G-BA, die Verordnung eines zugelassenen Präparats einzuengen, stünden zudem unter wachsender Beobachtung des Bundesverfassungsgerichts im Hinblick auf mögliche Legitimationsdefizite des Bundesausschusses, hieß es unter Verweis auf ein Ende 2015 in Karlsruhe letztlich nicht zur Entscheidung angenommenes Verfahren. Gewarnt wurde des Weiteren davor, Regelungen zu schaffen, die lediglich auf einzelne Versorgungssektoren zielen. Ein gangbarer Ansatz könnte darin bestehen, die Meldepflichten im Krebsregistergesetz zu erweitern, wurde vorgeschlagen. Denn dieses Gesetz sei sektorenübergreifend angelegt und böte die Chance für das Monitoring neuer Zulassungen, und zwar unter Einschluss der Krankenhäuser.

Bei praktisch allen Neuzulassungen etwa in der Onkologie werde die Behandlung stationär eingeleitet und dann in der ambulanten Versorgung fortgeführt. Um vor diesem Hintergrund möglichst vollständige Datensätze zu erheben, könnte ein Weg darin bestehen, die Erstattung eines Rezepts durch die Krankenkasse an jeweils eine verpflichtende Meldung ans Krebsregister zu koppeln, hieß es.

• **Interferenzen zwischen Zulassung und Nutzenbewertung durch „Adaptive Pathways“:** Kritiker monieren, durch die beschleunigten Verfahren bewegten sich die Studienanforderungen der Zulassung tendenziell weiter weg von dem, was an Daten in der frühen Nutzenbewer-

tung beim G-BA benötigt wird: Surrogatendpunkte würden zunehmen, Daten zu Patient-Reported-Outcomes und Lebensqualität stellenweise kaum belastbar sein, hieß es. Folge könnte sein, dass Zulassungsstudien kaum noch geeignet sein werden, um Entscheidungen über den Zusatznutzen abzuleiten. Damit könnte der politische Druck auf den G-BA weiter steigen, den Zusatznutzen für die Produkte aus „Adaptive Pathways“ bereits mit der Zulassung zu attestieren – ähnlich wie bei Orphan Drugs.

Dem wurde entgegengehalten, dieser befürchtete Trend sei keineswegs zwangsläufig. Wichtig sei, dass die Entwicklung eines Medikaments von Expertenteams aus Zulassungs- und HTA-Behörden begleitet wird. Das könne dazu beitragen, um zu einer Konvergenz der Anforderungen zu kommen. Zwar werde man die unterschiedlichen Anforderungssysteme – Zulassung und SGB V – nicht zur Deckungsgleichheit bekommen, doch die unterschiedlichen Anforderungen könnten so in die Studiendesigns eingebaut werden, dass sie sich zumindest nicht behindern, wurde argumentiert. Ein frühzeitiger Dialog zwischen BfArM, G-BA und IQWiG sei vor diesem Hintergrund wichtig. Die zwischen den drei Institutionen vereinbarte vertiefte Zusammenarbeit wurde von allen Teilnehmern ausdrücklich begrüßt.

Vorgeschlagen wurde in diesem Zusammenhang die Etablierung einer neuen Zusatznutzenkategorie, bei der konditioniert ein Zusatznutzen attestiert und mit weiteren Auflagen versehen wird. Eine solche Kategorie gebe es de facto zwar schon, aber nicht unter diesem Namen. Entgegengehalten wurde dem, eine solche neue Zusatznutzenkategorie bleibe ohne Konsequenzen, solange die übrigen Mechanismen für Erstattungspreisverhandlungen nicht verändert würden und die Durchsetzung von Auflagen nicht möglich sei.

Die Diskussionen bei der 3. Plattformtagung machten

deutlich, dass der Abgleich von Chancen und Risiken von „Adaptive Pathways“ ein Prozess ist, der zumindest in Deutschland erst begonnen hat. Einerseits wurde die Forderung erhoben, es müsse eine Balance gefunden werden, zwischen einer vorübergehenden Datenunsicherheit und der Ermöglichung eines beschleunigten Marktzugangs für das betreffende Unternehmen. Hierbei gelte es, den vorerhaltenen Nutzen für die Patienten – durch verzögerte Zulassung im herkömmlichen Verfahren – abzuwägen gegen potenzielle Schädenseffekte.

Andererseits betonten Kritiker, die Hersteller hätten zumindest in Deutschland auf jeden Fall einen Marktzugang. Was sie sich durch „Adaptive Pathways“ erhofften, sei der aus ihrer Sicht adäquate Preis. Beteuerungen von Stakeholdern in Deutschland, die beschleunigte Zulassung werde immer nur ein Sonderverfahren bleiben, müssten abgewogen werden gegen Signale einzelner Akteure in der EMA, wonach die schnellere Zulassung durchaus ein Regelverfahren werden könnte.

Ob „Adaptive Pathways“ ein sinnvolles Instrument oder aber ein „trojanisches Pferd“ in der Zulassung sein wird, ist für die Plattform-Teilnehmer noch nicht ausgemacht. Viel werde von der konkreten Anwendungspraxis insbesondere durch die EMA abhängen, waren sich die Diskutanten einig. Denn eine geänderte Verfahrenspraxis in der Zulassung ohne nachweisbaren Nutzen für die Patienten mache keinen Sinn.

DISKUSSIONSTEILNEHMER

Dr. Pamela Aidelsburger	Michael Hennrich, MdB	Prof. Dr. Jörg Ruof
Silke Baumann	Dr. Rainer Hess	Dr. Vanessa Schaub
Frank Bausch	Dr. Florian Jantschak	Prof. Dr. Ulrich Schwabe
Dr. Jürgen Bausch	Wolfgang Kaesbach	Prof. Dr. Friedrich Wilhelm Schwartz
Prof. Dr. Karl Broich	PD Dr. Michael Kulig	Dr. Florian Staeck
Dr. Johannes Bruns	Lothar Kuntz	Wolfgang van den Bergh
Prof. Dr. Eva Susanne Dietrich	Dr. Anja Langeneckert	Julian Witte
Dr. Mathias Flume	Dr. Wolfgang LangHeinrich	Prof. Dr. Bernhard Wörmann
Dr. Markus Frick	Helmut Laschet	Dr. Annette Zentner
Prof. Dr. Frank-Ulrich Fricke	Dr. Ulf Maywald	
Prof. Dr. Wolfgang Greiner	Dr. Thomas Mittendorf	

BEIRAT DER INTERDISZIPLINÄREN PLATTFORM

Dr. Pamela Aidelsburger	Dr. Ulf Maywald
Dr. Jürgen Bausch	Prof. Dr. Jörg Ruof
Wolfgang van den Bergh	Prof. Dr. Ulrich Schwabe
Dr. Harald Herholz	Prof. Dr. Friedrich Wilhelm Schwartz
Dr. Rainer Hess	Dr. Florian Staeck
Helmut Laschet	

IMPRESSUM**HERAUSGEBER**

Redaktionsbeirat der
Interdisziplinären Plattform:
Prof. Dr. Ulrich Schwabe,
Pharmakologisches Institut der
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 366
69120 Heidelberg
Dr. Harald Herholz
Kassenärztliche Vereinigung Hessen
Georg-Voigt-Straße 15
60325 Frankfurt / Main

VERLAG

Springer Medizin Verlag GmbH
Wolfgang van den Bergh,
Chefredakteur
Am Forsthaus Gravenbruch 5

63263 Neu-Isenburg
Handelsregister: Amtsgericht Berlin
Charlottenburg
HRB: 167094 B
Umsatzsteuer-ID: DE 230026696
Telefon: +49 6102 5060
Mail-Adresse: info@aerztezeitung.de

REDAKTIONELLE BEARBEITUNG

Dr. Florian Staeck, Wolfgang van den
Bergh, Helmut Laschet

AUTOREN

Prof. Dr. Karl Broich, Dr. Ansgar
Schulte, Michael Hennrich, MdB
Dr. Annette Zentner, Dr. Antje Haas
Dr. Florian Jantschak, Dr. Florian
Staeck

ISSN 2364-916X

BILDNACHWEIS

Titelbild: kaman2512/ fotolia.com

LAYOUT / GRAFIK

Sandra Bahr, Oliver Hippmann

DRUCK

F&W Druck- und Mediacenter GmbH
Holzhauser Feld 2, 83361 Kienberg

 Springer Medizin

© Springer Medizin Verlag GmbH,
Berlin, September 2016

In Zusammenarbeit und mit freund-
licher Unterstützung der Roche
Pharma AG, der DAK Gesundheit, der
Xcenda GmbH und SpringerMedizin

INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

Adaptive Pathways – Chancen und Risiken

Heft 3
September 2016
ISSN 2364-916X