

Wolf-Dieter Ludwig

Nutzen und Risiken von Orphan Drugs und Adaptive Pathways für Patient, Arzt und Hersteller

Orphan Drugs sind
Arzneimittel zur
Behandlung seltener
Erkrankungen.

Orphan Drugs: Anforderungen an die Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden und an die Zulassung

Orphan Drugs (OD) sind Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gibt es weltweit etwa 7.000 seltene Krankheiten, von denen nach Schätzungen in Europa etwa 30 Millionen und in Nordamerika etwa 25 Millionen Menschen betroffen sind (Joppi et al. 2013). Von den zu 80 Prozent genetisch bedingten seltenen Krankheiten sind etwa 50 Prozent der Kinder und Jugendlichen betroffen (Schieppati et al. 2008; Haffner et al. 2008).

Das Spektrum seltener Leiden reicht von Krankheiten mit geringer Prävalenz und kurzem Überleben (etwa schweres kombiniertes Immundefizit-Syndrom) über Krankheiten mit geringer Prävalenz und langem Überleben (beispielsweise zystische Fibrose, Duchenne-Muskeldystrophie) bis hin zu Krankheiten mit relativ hoher Prävalenz und sehr kurzem Überleben (verschiedene onkologische Erkrankungen).

Die Entwicklung von Orphan Drugs wurde von pharmazeutischen Unternehmern (pU) wegen hoher Kosten für Forschung und Entwicklung und geringer Umsatzerwartungen lange Zeit vernachlässigt (Haffner et al. 2008; Cote und Keating 2012). Deshalb wurde bereits 1983 in den USA der Orphan Drug Act verabschiedet, um durch gezielte finanzielle Anreize die Entwicklung von Orphan Drugs zu fördern. Diese Gesetzgebung diente auch als Vorbild für die anschließend in Japan (1993) und später auch in der Europäischen Union verabschiedeten Regelungen (Haffner et al. 2008).

Entsprechend der in der Europäischen Gemeinschaft (EG) gültigen Verordnung Nr. 141/2000 müssen pU zunächst für das betreffende Arzneimittel eine Ausweisung (designation) als Orphan Drug beantragen (Verordnung EG 2000). Voraussetzungen hierfür sind, dass das Arzneimittel für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines Leidens bestimmt ist, das lebensbedrohend ist oder eine chronische Invalidität nach sich zieht und von dem zum Zeitpunkt der Antragstellung in der Gemeinschaft nicht mehr als fünf von 10.000 Personen betroffen sind (Prävalenzkriterium).

Pharmazeutische Hersteller erhalten für Orphan Drugs Erleichterungen bei der Zulassung und finanzielle Anreize.

Alternativ kann, falls mehr Patienten von der Krankheit betroffen sind, ein Arzneimittel als Orphan Drug ausgewiesen werden, wenn es sich um ein lebensbedrohendes, zu schwerer Invalidität führendes oder um ein schweres und chronisches Leiden handelt und das Inverkehrbringen des Arzneimittels in der EG ohne Anreize vermutlich nicht genügend Gewinn bringen würde, um die notwendigen Investitionen zu rechtfertigen (Wirtschaftlichkeitskriterium).

Während diese beide Voraussetzungen alternativ zueinanderstehen (Sträter et al. 2014), ist eine weitere, grundsätzlich (kumulativ) zu erfüllende Voraussetzung, dass noch keine zufriedenstellende Methode für die Behandlung (oder Diagnose beziehungsweise Verhütung) der betreffenden seltenen Krankheit besteht oder – sofern eine solche Behandlung besteht – das neue Arzneimittel von erheblichem Nutzen sein wird.

Konkrete finanzielle Anreize beziehungsweise Erleichterungen der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 im Zusammenhang mit der Zulassung von Orphan Drugs sind vor allem:

Die Europäische Gemeinschaft fordert, dass Orphan Drugs dem normalen Bewertungsverfahren unterliegen sollten.

- das dem pharmazeutischen Unternehmer gewährte zehnjährige Marktexklusivitätsrecht,
- die Befreiung oder Ermäßigung von Gebühren beim Zulassungsverfahren und
- eine beschleunigte Bearbeitung des Zulassungsantrages.

In dieser Verordnung wurde auch ausdrücklich darauf hingewiesen, dass „Patienten mit solchen Leiden denselben Anspruch auf Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Arzneimitteln haben wie andere Patienten und deshalb Orphan Drugs dem normalen Bewertungsverfahren unterliegen sollten“.

Onkologische Arzneimittel
werden vermehrt als
Orphan Drugs zugelassen.

Von den in Europa zwischen den Jahren 2000 und 2015 mehr als 1.500 als Orphan Drugs ausgewiesenen Arzneimitteln sind inzwischen mehr als 100 Orphan Drugs von der Europäischen Kommission zugelassen worden (European Commission 2016), darunter mehr als ein Drittel für die Behandlung onkologischer oder hämatologischer Krankheiten.

Was wissen wir zu Wirksamkeit und Sicherheit von Orphan Drugs zum Zeitpunkt der Zulassung?

Mehrere Untersuchungen in Europa und auch in den USA in den letzten zehn Jahren haben verdeutlicht, dass der Nutzen und die Sicherheit von Orphan Drugs zum Zeitpunkt der Zulassung häufig in klinischen Studien unzureichend belegt sind. Untersuchungen zu den in der ersten Dekade – zwischen 2000 und 2010 – zugelassenen 63 Orphan Drugs zeigen, dass randomisierte kontrollierte Studien (RCT) nur für 38 der 63 Orphan Drugs durchgeführt wurden und Placebo als Vergleichsarm bei etwa der Hälfte der zugelassenen Orphan Drugs verwendet wurde (Joppi et al. 2013). Ein Drittel der Orphan Drugs wurde in klinischen Studien mit weniger als 100 Patienten untersucht und mehr als die Hälfte der zugelassenen Orphan Drugs an 100 bis 200 Patienten (ebenda). Diese Ergebnisse bestätigen auch Untersuchungen, die in den USA bei Orphan Drugs zur Behandlung von onkologischen beziehungsweise neurologischen Krankheiten durchgeführt wurden (Kesselheim et al. 2011; Mitsumoto et al. 2009).

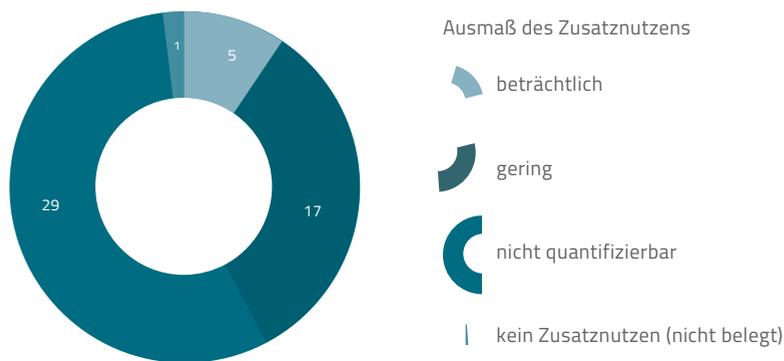
Häufig sind < 100
Patienten zum Zeitpunkt
der Zulassung mit dem
Orphan Drug behandelt
worden.

Im Vergleich der für die Zulassung relevanten (pivotal) klinischen Studien zur Behandlung onkologischer Krankheiten wurden im Zeitraum zwischen 2004 und 2010 die 15 Orphan Drugs in Studien mit signifikant weniger Patienten (im Median $n = 96$) untersucht als die zwölf Nicht-Orphan Drugs (Median $n = 290$). Außerdem wurden für die Orphan Drugs häufiger klinische Studien mit unkontrollierten nicht verblindeten Designs und Surrogate als klinische Endpunkte verwendet. Ähnliche Ergebnisse zeigte ein Vergleich von 19 Orphan Drugs mit 20 Nicht-Orphan Drugs zur Behandlung neurologischer Krankheiten (Mitsumoto et al. 2009). Während Nicht-Orphan Drugs immer in zumindest zwei doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Studien getestet wurden, war dies bei den Orphan Drugs signifikant seltener der Fall, und auch die durchschnittliche Zahl der Patienten in den Studien ($n = 506$ gegenüber $n = 164$, jeweils pro Studie) war signifikant kleiner.

Dies hat zur Folge, dass die Zulassung von Orphan Drugs häufig auf schwacher Evidenz für klinischen Nutzen und/oder Sicherheit des betreffenden Arzneimittels basiert und Patienten mitunter erheblicher Unsicherheit hinsichtlich Wirksamkeit beziehungsweise Nebenwirkungen der Orphan Drugs ausgesetzt sind.

Angesichts dieser Mängel in den für die Zulassung relevanten klinischen Studien überrascht es auch nicht, dass in den ersten fünf Jahren der frühen Nutzenbewertung bei mehr als der Hälfte der Orphan Drugs vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) der Zusatznutzen als nicht quantifizierbar beurteilt wurde (Abbildung 1).

Abbildung 1: Ausmaß des Zusatznutzens in den Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs



Anmerkung: Zeitraum 1. Oktober 2011 bis 31. Dezember 2016 (52 Verfahren)

Es wurde deshalb wiederholt gefordert, dass diese Evidenzlücke zum Zeitpunkt der Zulassung bei Orphan Drugs geschlossen werden sollte – entweder durch strengere regulatorische Anforderungen an die Zulassung oder die Verpflichtung, weitere klinische Studien nach der Zulassung rasch durchzuführen (Joppi et al. 2013; Cote und Keating 2012; Dupont und van Wilder 2011).

Auch aktuelle Untersuchungen verdeutlichen die Berechtigung dieser bis heute leider nicht umgesetzten Forderungen. Am Beispiel von sechs alle im Jahr 2004 von der

Problem: Evidenzlücke zum Zeitpunkt der Zulassung bei Orphan Drugs wird auch später nicht geschlossen.

Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassenen Orphan Drugs, darunter drei onkologische Wirkstoffe, konnte gezeigt werden, dass der vom pharmazeutischen Unternehmer reklamierte, angeblich durch die Zulassung bereits belegte Zusatznutzen auch zehn Jahre nach der Zulassung nicht durch aussagekräftige Erkenntnisse aus klinischen Studien nachgewiesen werden konnte und wichtige Ergebnisse zur Wirksamkeit beziehungsweise Sicherheit dieser Arzneimittel in den zugelassenen Anwendungsgebieten weiterhin fehlten (Joppi et al. 2016). Dies gilt auch für fünf Orphan Drugs zur Behandlung onkologischer Erkrankungen, die seit 2006 aufgrund von begrenzten klinischen Daten zunächst nur eine bedingte Zulassung (conditional marketing authorisation – CMA) erhalten hatten, die teilweise auch fünf Jahre nach Zulassung noch nicht in eine reguläre Zulassung umgewandelt wurde (European Medicines Agency 2017).

Erforderlich sind deshalb eindeutige Auflagen der EMA in Bezug auf die nach Zulassung durchzuführenden klinischen Studien bei Orphan Drugs, ein verschärftes Monitoring hinsichtlich einer Erfüllung der Auflagen und gegebenenfalls geeignete Sanktionen, falls die Auflagen nicht erfüllt werden – beispielsweise Marktrücknahme beziehungsweise Beauftragung unabhängiger Institutionen, die erforderlichen Studien nach Zulassung durchzuführen. Außerdem sollte bei Orphan Drugs im Rahmen des AMNOG eine reguläre Nutzenbewertung erfolgen und nicht, wie in der Verfahrensordnung zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach AMNOG festgelegt, von einem fiktiven durch die Zulassung belegten Zusatznutzen ausgegangen werden (Bekanntmachung des G-BA 2011).

Wachstumsraten und Umsätze von Orphan Drugs: Status quo und Prognose

Orphan-Drug-Strategie als lukrativer Marktzugang für Onkologika

Während sich ursprünglich nur wenige pharmazeutische Unternehmer im Bereich der Forschung und Entwicklung von Orphan Drugs engagiert hatten, bewirkten die mit der Gesetzgebung in den USA, in Japan und Europa eingeräumten finanziellen Anreize für die Entwicklung von Orphan Drugs, ebenso wie die heute anhand von Biomarkern mögliche Unterscheidung kleiner Patientenuntergruppen (sogenannte Präzisionsmedizin) – vor allem in der Onkologie –, dass zunehmend auch große pharmazeutische Unternehmer Orphan Drugs als sehr lukratives Geschäftsfeld erkannten. Dies verdeutlichen die Analysen im Arzneiverordnungs-Report 2016 zum Verordnungsvolumen (DDD) und

Umsatz von Orphan Drugs im GKV-Markt, ebenso wie die aktuellen Prognosen der Marktforschungsfirma Evaluate Pharma® im Orphan Drug Report 2017 sowohl für den weltweiten als auch für den US-amerikanischen beziehungsweise europäischen Markt (Schwabe und Paffrath 2016; Orphan Drug Report 2017). Etwa ein Drittel der Neueinführungen 2015 in den deutschen Arzneimittelmarkt waren Orphan Drugs. Dabei erreichten Orphan Drugs naturgemäß nur kleine Verordnungsvolumina (9,8 Millionen DDD), jedoch bereits ein Umsatzvolumen von 1.384 Milliarden Euro. Das besonders dynamische Wachstum im Umsatz der Orphan Drugs (in Deutschland vierfacher Anstieg in den letzten zehn Jahren) wird laut der aktuellen Prognosen von Evaluate auch in den kommenden Jahren sicher anhalten.

Der Umsatz mit Orphan Drugs wird weltweit bis zum Jahr 2022 jährlich um etwa elf Prozent wachsen; dies entspricht einer doppelt so hohen Wachstumsrate wie für andere patentierte (verschreibungspflichtige) Arzneimittel. Bis zum Jahr 2022 wird der globale Umsatz auf etwa 209 Milliarden US-Dollar pro Jahr ansteigen und somit etwa 21 Prozent des weltweiten Umsatzes für verschreibungspflichtige Arzneimittel (ohne Generika) ausmachen. Die durchschnittlichen Kosten für ein Orphan Drug pro Patient lagen in den USA 2016 mit 140.443 US-Dollar pro Jahr bereits fast fünffach höher als die für ein Nicht-Orphan Drug (27.756 US-Dollar). Unter den zehn Orphan Drugs mit dem höchstem Umsatz im Jahr 2016 in den USA befanden sich sechs Wirkstoffe für die Behandlung onkologischer Indikationen. Das Geschäft mit Orphan Drugs wird zunehmend von Big Pharma (beispielsweise Celgene, Bristol-Myers Squibb, Novartis und Roche) dominiert. Kein Wunder: Acht der zehn umsatzstärksten Orphan Drugs werden zur Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt (Orphan Drug Report 2017).

Kosten von Orphan Drugs

5 x höher als für

Nicht-Orphan-Drugs

Nicht im Mittelpunkt der Forschung und Entwicklung von pharmazeutischen Unternehmen stehen jedoch leider die seltenen genetisch bedingten Krankheiten, für die heute meist noch medikamentöse Therapien fehlen.

Fazit

Die mit der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 verknüpften Anreize (beispielsweise eine Zehn-Jahre-Marktexklusivität) haben bewirkt, dass seit dem Jahr 2000 mehr als 100

Patienten müssen besser vor schlecht geprüften Orphan Drugs geschützt werden.

Orphan Drugs zugelassen wurden – mitunter allerdings basierend auf unzureichender Evidenz für ihre Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Kosteneffizienz. Gleichzeitig haben pharmazeutische Unternehmer die Orphan Drugs als sehr lukratives Geschäftsfeld entdeckt – unter anderem wegen niedriger Entwicklungskosten, finanzieller Anreize und Orphanisierung von Krankheiten (Gottwald und Huster 2013), vor allem in der Onkologie. Es gilt jetzt, einen weiteren Missbrauch bestehender Regularien zu vermeiden und sinnvolle Maßnahmen zu ergreifen, die dem ursprünglichen Geist der Verordnung für Orphan Drugs entsprechen: Förderung der Entwicklung von Orphan Drugs mit großem Aufwand für die klinische Erforschung und bei geringer Nachfrage. Außerdem müssen Patienten vor schlecht geprüften Wirkstoffen besser geschützt und unangemessene finanzielle Belastungen für unser solidarisch finanziertes Gesundheitssystem verhindert werden.

Adaptive Zulassungsverfahren werden für schwere Erkrankungen ohne bisher adäquate medikamentöse Behandlungsoption erprobt.

Adaptive Pathways – Konzept, Ziele und unbeantwortete Fragen

Adaptive Pathways (AP), früher auch bezeichnet als Adaptive Licensing (AL) (Eichler et al. 2012; Eichler et al. 2015) oder Medicine Adaptive Pathways to Patients (MAPPs) (Schulthess et al. 2014), werden derzeit noch im Rahmen von Pilotprojekten der EMA untersucht. Sie sollen besonders bei Arzneimitteln zur Behandlung von Patienten mit schweren Krankheiten zur Anwendung kommen, bei denen ein hoher und durch zugelassene Arzneimittel nicht gedeckter medizinischer Bedarf (high unmet medical need; etwa in der Onkologie) besteht. Aus Sicht der EMA war es in der Vergangenheit schwierig, relevante Ergebnisse für Patienten mit derartigen Krankheiten im Rahmen der regulären Zulassungsverfahren zu erheben.

Bereits im Jahr 2010 wurde von Vertretern der EMA und Pharmakologen auf den potenziellen Nutzen von adaptiven Studiendesigns hingewiesen und vorgeschlagen, dass bereits nach dem Nachweis der Überlegenheit eines neuen Wirkstoffs gegenüber Placebo beziehungsweise Standardtherapie in einer kleinen Patientenpopulation die Zulassung beantragt werden kann. Weitere Erkenntnisse zur Wirksamkeit beziehungsweise zur Sicherheit sollten dann unter Bedingungen der täglichen ärztlichen Praxis generiert werden (Eichler et al. 2010). Potenzielle Vorteile der adaptiven Designs für pharmazeutische Unternehmer (etwa deutlich geringere Investitionen in die klinische

Forschung vor Zulassung) wurden in diesem Zusammenhang ebenso erwähnt wie wichtige Vorbehalte: beispielsweise Probleme der statistischen Auswertungen in kleinen Patientensubgruppen und die Gefahr schwer kontrollierbarer Verzerrung der Studienergebnisse.

Ziel der Adaptive Pathways (Eichler et al. 2012; Eichler et al. 2015; Schulthess et al. 2014; Eichler et al. 2010) ist es, vielversprechende neue medikamentöse Therapien rasch zu erkennen und weiterzuentwickeln beziehungsweise weniger gut wirksame oder sogar nebenwirkungsreiche Therapiestrategien frühzeitig zu stoppen – noch bevor sie an größeren Patientenkollektiven untersucht wurden. Gekennzeichnet sind Adaptive Pathways durch folgende Merkmale der verwendeten Studiendesigns beziehungsweise Vorgehensweisen:

- die Verwendung neuer, moderner Studiendesigns, bei denen auf Basis aktueller Studiendaten Aspekte des Studiendesigns (etwa Ein-/Ausschlusskriterien, Fallzahl, Dosis des zu prüfenden Wirkstoffs, Endpunkte) geändert werden können. Derartige Studiendesigns werden heute beispielsweise bereits in der Onkologie angewendet: Entweder erfolgt ein Screening verschiedener histologischer Tumorsubtypen nach molekularen Markern, und verschiedene zielgerichtete Therapien werden bei Patientensubgruppen mit identischen Markern getestet (sogenannte Basket-Studien,) oder verschiedene molekulare Subtypen einer Tumorentität werden jeweils einem experimentellen Arm zugeordnet und mit verschiedenen zielgerichteten Wirkstoffe behandelt werden (sogenannte Umbrella-Studien) (Rubin 2016),
- die schrittweise Entwicklung und bedingte Zulassung (Conditional Marketing Authorisation – CMA) (European Medicines Agency 2017) von neuen, einen therapeutischen Fortschritt versprechenden Arzneimitteln für – meist anhand von Biomarkern – gut definierte kleine Patientensubgruppen,
- nach bedingter Zulassung und Nachweis eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses – häufig basierend auf Surrogaten als klinischen Endpunkten –, Generierung weiterer Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit in interventionellen klinischen Studien (entweder durch real world data aus Beobachtungsstudien beziehungsweise Registern oder im Rahmen von RCT) und gegebenenfalls Ausweitung der Indikation (life-cycle approach),

- die frühe Beteiligung von Vertretern der Health Technology Assessment-Einrichtungen (HTA), Gesundheitsberufe und Patientenorganisationen an Diskussionen zur klinischen Entwicklung sowie Zulassung dieser Arzneimittel (European Medicines Agency 2015).

Für diese Abkehr von altbewährten evidenzbasierten Anforderungen an die Zulassung neuer Arzneimittel und Hinwendung zu Adaptive Pathways werden von der EMA und den pharmazeutischen Unternehmern folgende wesentliche Gründe genannt (European Medicines Agency 2015):

- die gesteigerte Nachfrage der Patienten nach rascher Verfügbarkeit neuer, vielversprechender medikamentöser Therapien bei schweren Krankheiten,
- wissenschaftliche Entwicklungen – beispielsweise die Präzisionsmedizin mit zunehmender auf Biomarkern basierender Unterteilung von Krankheitsentitäten in kleine Subgruppen und das Vorhandensein moderner Studiendesigns,
- der wachsende Druck auf pharmazeutische Unternehmer beziehungsweise Investoren, die Nachhaltigkeit der Arzneimittelentwicklung zu sichern (Eichler et al. 2015; Baird et al. 2014).

Als Grundlage der Adaptive Pathways dienen laut EMA die bereits in den gesetzlichen Rahmenbedingungen der EU festgelegten regulatorischen Verfahren. Hierzu zählen unter anderem:

- die wissenschaftliche Beratung durch die EMA vor und nach Zulassung; die Möglichkeit des compassionate use,
- die bedingte Zulassung für Arzneimittel zur Behandlung lebensbedrohlicher Krankheiten und die nach Zulassung vorgesehene Einrichtung von Patientenregistern zur Gewinnung von sogenannten Real-world-data.

Gründe für die Hinwendung zu Adaptive Pathways

Besonderer Wert im Zusammenhang mit Adaptive Pathways wird auf den im Bereich der Pharmakovigilanz 2012 eingerichteten Ausschuss für Risikobewertung (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) gelegt, der für jeden neuen Wirkstoff neben Einführung eines verbindlichen Risikomanagement-Plans „die proaktive

Sammlung, Bewertung, Minimierung und Kommunikation von Nebenwirkungen unter gebührender Berücksichtigung des therapeutischen Nutzens“ von Arzneimitteln ermöglichen soll (Huber und Keller-Stanislawski 2013). Führende Vertreter der EMA und andere Experten haben sowohl in ihren Veröffentlichungen zu diesem Thema (Eichler et al. 2012; Eichler et al. 2015; Eichler et al. 2010) als auch anlässlich eines Workshops zu den Adaptive Pathways am 8. Dezember 2016 in London (European Medicines Agency 2016a) betont, dass es sich bei den Adaptive Pathways nicht um ein neues regulatorisches Verfahren handelt und deshalb auch nicht die Standards der Ermittlung von Wirksamkeit und Risiken verändert werden sollen. Ziel sei es vielmehr, mithilfe der Adaptive Pathways das Wirksamkeit-Risiko-Verhältnis in einer von der Patientenzahl her begrenzten, aber gut definierten Population zu ermitteln, für die ein hoher durch zugelassene Arzneimittel nicht gedeckter medizinischer Bedarf besteht. Alle regulatorischen Entscheidungen sollen auf Evidenz basieren, und für die untersuchte Patientenuntergruppe soll eine bedingte Zulassung erfolgen mit der Verpflichtung, nach Marktzulassung rasch weitere Daten zu generieren.

Adaptive Pathways dürfen nicht zu geringeren Standards der Ermittlung von Wirksamkeit und Sicherheit führen.

Im Rahmen der für die Fachöffentlichkeit leider weitgehend intransparenten Pilotprojekte mit insgesamt 62 Anträgen wurden seit dem Jahr 2014 die Rahmenbedingungen für einen informellen Dialog zwischen den verschiedenen Interessengruppen, vor allem Patienten und HTA-Einrichtungen, untersucht und anhand konkreter Beispiele technische und wissenschaftliche Fragen geprüft. Etwa ein Drittel der Anträge betraf onkologische Arzneimittel. Der Abschlussbericht wurde im August 2016 veröffentlicht (European Medicines Agency 2016b). Bemerkenswert ist, dass am Ende des Pilotprojektes nur sieben Antragsteller für eine parallele Beratung durch die EMA und HTA-Einrichtungen oder formelle wissenschaftliche Beratung ausgewählt wurden.

Als wesentliche Lerneffekte dieser Pilotprojekte wurden im abschließenden Bericht der EMA genannt: die Förderung des Dialogs zwischen regulatorischen Behörden, HTA-Einrichtungen und allen beteiligten Interessengruppen, die Nutzung unterschiedlicher Datenquellen als Grundlage der von Zulassungsbehörden und HTA-Einrichtungen geforderten Evidenz sowie die Unterstützung der Arzneimittelentwicklung in therapeutischen Anwendungsgebieten, in denen Evidenzgenerierung besonders schwierig sei (beispielsweise seltene Tumor- oder Infektionskrankheiten, Alzheimer-Krankheit).

In Deutschland, ebenso wie auf europäischer Ebene, wird das Konzept der Adaptive Pathways derzeit aber auch mit großer Skepsis betrachtet, unter anderem von Vertretern der HTA-Einrichtungen (Windeler 2016; Jantschak 2016), Kostenträgern (Zentner und Haas 2016), renommierten Wissenschaftlern (Garattini et al. 2016) sowie Vertretern unabhängiger Patientenorganisationen (European Public Health Alliance 2016) beziehungsweise unabhängiger Informationsblätter zu Arzneimitteln (Health Action International et al. 2015).

Erhebliche Bedenken gegen Adaptive Pathways bei Experten

Insbesondere der Briefwechsel der Wissenschaftler (Grattini et al. 2016) (deren Kritik durch zahlreiche Literaturhinweise gestützt wurde) mit führenden Vertretern der EMA (European Medicines Agency 2016c) verdeutlicht die unterschiedlichen Positionen – vor allem hinsichtlich des Stellenwerts der Real-world-data, der zeitgerechten Erfüllung der mit der Zulassung verbundenen Auflagen und der gemäß EMA heute bereits etablierten und gut funktionierenden Pharmakovigilanz-Maßnahmen auf europäischer Ebene.

Auch aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft müssen vor Weiterverfolgung der Adaptive Pathways durch die EMA als neues Zulassungsverfahren die folgenden Fragen beantwortet und dabei sicher gewichtige Bedenken noch ausgeräumt werden:

- Wie werden Begriffe wie high unmet medical need beziehungsweise vielversprechende (promising) neue Wirkstoffe definiert?
- Welcher Unsicherheit hinsichtlich Wirksamkeit beziehungsweise Schäden werden Patienten durch neue Arzneimittel ausgesetzt, die im Rahmen der Adaptive Pathways bei Einführung in den Markt nicht entsprechend heutigem Standard geprüft wurden?
- Wie kann garantiert werden, dass bei einer Verlagerung der Beweislast für ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis von der Prä- in die Postmarketingphase die mit der Zulassung verbundenen Auflagen rechtzeitig von pharmazeutischen Unternehmern erfüllt werden?
- Welche Sanktionen stehen zur Verfügung, falls entsprechende Daten nach der Zulassung von pharmazeutischen Unternehmern nicht fristgemäß vorgelegt werden?

- Welchen Stellenwert haben nach der Zulassung real world-Daten? Sind sie als Quelle für die Gewinnung weiterer Evidenz geeignet und spiegeln sie tatsächlich die Versorgungsrealität wider?
- Welche Konsequenzen für die frühe Nutzenbewertung ergeben sich aus dem schrittweisen Zulassungsverfahren mit meist lückenhafter Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit neuer Wirkstoffe?
- Wird als Folge der Adaptive Pathways das Risiko für Fehlinvestitionen von pharmazeutischen Unternehmen beziehungsweise die Verantwortung für die Finanzierung neuer unzureichend geprüfter Wirkstoffe auf das Gesundheitssystem beziehungsweise die Kostenträger verlagert?

Zur Vorsicht bei der Etablierung der Adaptive Pathways mahnen auch Erfahrungen im Zusammenhang mit den in den USA und auch in Europa seit einigen Jahren zunehmend häufig praktizierten beschleunigten Zulassungsverfahren, vor allem für onkologische Wirkstoffe und Orphan Drugs (siehe oben) (Ludwig 2016). Aufgrund der lange bekannten Mängel in klinischen Studien für die Zulassung onkologischer Arzneimittel (etwa die meist [zu] restriktiv definierten Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten, die Nutzung von Surrogaten als primärem Endpunkt, der vorzeitige Abbruch der Studien mit Wechsel der Patienten aus der Kontrollgruppe in den experimentellen Arm und die zu kurzen Zeiträume der Nachbeobachtung) ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Versorgungsalltag (externe Validität) nur selten möglich (Ludwig 2016).

Gefahr unbekannter Risiken für Patienten und Verlagerung von Kosten vom Hersteller auf die Krankenkassen

Statt über ein neues Verfahren nachzudenken (wie Adaptive Pathways zur beschleunigten Zulassung von Arzneimitteln mit weitgehend unbekanntem Risiko für die Patienten und vermutlich deutlich steigender finanzieller Belastung für die Kostenträger), wäre es deshalb vernünftig, eine Anpassung und Optimierung der bereits heute vorhandenen beschleunigten Zulassungsverfahren vorzunehmen – ausgehend von den vorliegenden Analysen zu ihrer praktischen Umsetzung (etwa CMA) und den offensichtlichen Unzulänglichkeiten dieser Verfahren.

Ausblick

Grundsätzlich verständlich ist der Wunsch nach rascher Zulassung vielversprechender neuer Arzneimittel bei seltenen und/oder lebensbedrohlichen Erkrankungen (beispielsweise in der Onkologie) mit nur sehr wenigen oder keinen Therapiealternativen. Dies erfordert aber Studiendesigns, für die wissenschaftlich überzeugend belegt wurde, dass sie geeignet sind, um zwischen gut wirksamen beziehungsweise weniger gut wirksamen und/oder zu schweren Nebenwirkungen führenden Wirkstoffen zu unterscheiden. Inwieweit dies auf Adaptive Pathways tatsächlich zutrifft, kann anhand der bisher vorliegenden Ergebnisse aus Pilotprojekten nicht endgültig beurteilt werden. Unsicherheiten in Bezug auf wissenschaftliche Erkenntnisse aus der schrittweisen Entwicklung und Zulassung neuer Arzneimittel beziehen sich vor allem aus der Definition der geeigneten Patientenkohorte, der im Rahmen der Adaptive Pathways nur schwer kontrollierbaren Verzerrung der Studienergebnisse, der deutlich schwächeren Evidenz zum Zeitpunkt der Zulassung und der fragwürdigen Bedeutung von in Postmarketing-Untersuchungen erhobenen Real-world-data. Erfahrungen aus beschleunigten Zulassungsverfahren – sowohl bei der FDA als auch bei der EMA – lassen zudem Zweifel aufkommen, dass pharmazeutische Unternehmer tatsächlich bereit sind, nach der Zulassung rasch dringend benötigte weitere Evidenz für klinischen Nutzen und Sicherheit der neuen Wirkstoffe zu liefern. Dies würde bedeuten, dass unzureichend geprüfte, meist sehr teure neue Arzneimittel unkontrolliert, mitunter auch als Off-label verschrieben und dadurch unser solidarisch finanziertes Gesundheitssystem stark belasten würden.

Literatur

- Baird, L. G., Banken, R., Eichler, H. G. et al. (2014): Accelerated access to innovative medicines for patients in need. *Clin Pharmacol Ther* 96. S. 559–571.
- Bekanntmachung des G-BA (2011): Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einfügung eines Kapitels zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in die Verfahrensordnung vom 20. Januar 2011. *BAZ* 2000 63 (Nummer 95a). S. 3–78.
- Cote, A., Keating, B. (2012): What is wrong with orphan drug policies? *Value Health* 15. S. 1185–1191.
- Dupont, A. G., van Wilder, P. B. (2011): Access to orphan drugs despite poor quality of clinical evidence. *Br J Clin Pharmacol* 71. S. 488–496.
- Eichler, H. G., Baird, L. G., Barker, R. et al. (2015): From adaptive licensing to adaptive pathways: delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients. *Clin Pharmacol Ther* 97. S. 234–246.
- Eichler, H. G., Bloechl-Daum, B., Abadie, E. et al. (2010): Relative efficacy of drugs: an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers. *Nat Rev Drug Discov* 9. S. 277–291.
- Eichler, H. G., Oye, K., Baird, L. G. et al. (2012): Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval. *Clin Pharmacol Ther* 91. S. 426–437.
- European Commission (2016): Inventory of Union and Member State incentives to support research into, and the development and availability of, orphan medicinal products: State of Play 2015: http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/orphanmp/doc/orphan_inv_report_20160126.pdf (Download am 20. April 2017).
- European Medicines Agency (EMA) (2017): Conditional marketing authorisation: Report on ten years of experience at the European Medicines Agency: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/01/WC500219991.pdf (Download am 20. April 2017). EMA/471951/2016 London.
- European Medicines Agency (EMA) (2016a): Adaptive Pathways Workshop: Report on a meeting with stakeholders held at EMA on Thursday 8 December 2016: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/02/WC500222153.pdf (Download am 20. April 2017). EMA/650/2017 London.

- European Medicines Agency (EMA) (2016b): Final report on the adaptive pathways pilot: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/08/WC500211526.pdf (Download am 20. April 2017). London 28. Juli 2016.
- European Medicines Agency (EMA) (2016c): Adaptive pathways: Reply to Prof. Silvio Garattini, Peter C. Gøtzsche, Tom Jefferson MD MSc FFHMP MRCGP, Joan-Ramon Laporte, Joel Lexchin MD, Donald W. Light, Martin McKee CBE MD DSc FRCP FFPH F MedSci, Professor of European Public Health, Jean-Louis Montastruc, Sir Richard Thompson: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/06/WC500208968.pdf (Download am 20. April 2017). London 16. Juni 2016.
- European Medicines Agency (EMA) (2015): EU Medicines Agencies Network Strategy to 2020: Working together to improve health: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/12/WC500199060.pdf (Download am 20. April 2017). London 17. Dezember 2015.
- European Public Health Alliance (EPHA) (2016): <https://epha.org/?s=Adaptive+Pathways> (Abfrage: „Adaptive Pathways“). (Download am 20. April 2016).
- Garattini, S., Gotzsche, P. C., Jefferson, T. et al. (2016): Letter to Prof. Rasi and Dr. Eichler: https://epha.org/wp-content/uploads/2016/05/Letter-to-Drs-Rasi-and-Eichler_-13-May-2016.pdf (Download am 20. April 2017). Brief vom 13. Mai 2016.
- Gottwald, S., Huster, S. (2013): Personalisierte Medizin als Orphanisierung: rechtliche und ethische Fragen. *Ethik Med* 25. S. 259–266.
- Haffner, M. E., Torrent-Farnell, J., Maher, P. D. (2008): Does orphan drug legislation really answer the needs of patients? *Lancet* 371. S. 2041–2044.
- Health Action International (HAI), International Society of Drug Bulletins (ISDB), Medicines in Europe Forum (MiEF) et al. (2015): “Adaptive licensing” or “adaptive pathways”: Deregulation under the guise of earlier access: www.isdbweb.org/publications/download/210 (Download am 20. April 2017). Brüssel 16. Oktober 2015.
- Huber, M., Keller-Stanislawski, B. (2013): Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC). *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 2 (2). S. 18–20.
- Jantschak, F. (2016): Nutzenbewertung nach beschleunigter Zulassung: Erfahrung und Perspektiven. *Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung* 2016; Heft 3. S. 36–47.
- Joppi, R., Bertele, V., Garattini, S. (2013): Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU. *Eur J Clin Pharmacol* 69. S. 1009–1024.

- Joppi, R., Gerardi, C., Bertele, V., Garattini, S. (2016): Letting post-marketing bridge the evidence gap: the case of orphan drugs. *BMJ* 353: i2978.
- Kesselheim, A. S., Myers, J. A., Avorn, J. (2011): Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. *JAMA* 305. S. 2320–2326.
- Ludwig, W.-D. (2016): Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel in Europa. In: Schwabe, U., Paffrath, D. (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Berlin, Heidelberg. S. 29–47.
- Mitsumoto, J., Dorsey, E. R., Beck, C. A. et al. (2009): Pivotal studies of orphan drugs approved for neurological diseases. *Ann Neurol* 66. S. 184–190.
- Orphan Drug Report (2017): <http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/EPOD17.pdf> (Download am 20. April 2017). 4. Auflage. EvaluatePharma®.
- Rubin, R. (2016): A precision medicine approach to clinical trials. *JAMA* 316. S. 1953–1955.
- Schieppati, A., Henter, J. I., Daina, E., Aperia, A. (2008): Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet* 371. S. 2039–2041.
- Schulthess, D., Chlebus, M., Bergstrom, R., Baelen, K. V. (2014): Medicine adaptive pathways to patients (MAPPs): using regulatory innovation to defeat Eroom's law. *Chin Clin Oncol* 3. S. 21.
- Schwabe, U., Paffrath, D. (2016): Arzneiverordnungen 2015 im Überblick. In: Schwabe, U., Paffrath, D. (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Berlin, Heidelberg. S. 3–27.
- Sträter, B., Burgardt, C., Bickmann, M. (2014): Arzneimittel für seltene Leiden – Situation in der Europäischen Union. *Arzneimittel & Recht*, Ausgabe 5. S. 195–201.
- Verordnung (EG) (2000): Verordnung Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften* 2000; Nr. L 018. S. 1–5.
- Windeler, J. (2016): Real World Data – Adaptive Pathways: Wohin führt der Weg? *Z Evid Fortbild Qual Gesundh wesen* 112. S. S3–S10.
- Zentner, A., Haas, A. (2016): Prinzip Hoffnung versus Prinzip Risiko: Folgen des beschleunigten Marktzugangs. *Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung* Heft 3. S. 24–34.