

Berlin, den 02.03.2016

---

## Adaptive licensing

Seit einigen Jahren wird ein neues Konzept bei der Arzneimittelzulassung auf internationaler und nationaler Ebene diskutiert. Das adaptive licensing (auch „adaptive“, „progressive“ oder „gestaffelte“ Zulassung) sieht vor, bestimmte neue Arzneimittel – etwa mit vielversprechendem Patientennutzen oder innovativem Therapieansatz – bereits zu einem frühen Zeitpunkt zuzulassen und in den Markt einzuführen. Eine derartige Zulassung soll nach der bisherigen Planung nur unter bestimmten Auflagen erfolgen und nur für bestimmte Patientengruppen gelten. Entsprechend fortschreitender Erkenntnisse aus klinischen Prüfungen und Vermarktungsphase soll anschließend eine Ausweitung der Zulassung möglich sein (nach EMA 2016).

Seit März 2014 wird bei der europäischen Zulassungsbehörde dieser „progressive Ansatz“ pilotiert. Ziel soll es sein, Innovationen möglichst frühzeitig Patienten zur Verfügung zu stellen, die an schweren, ansonsten nicht ausreichend behandelbaren Erkrankungen leiden. Dabei soll eine Balance erreicht werden zwischen der möglichst raschen Verfügbarkeit neuer Mittel und dem Bedarf an ausreichender Information zu Nutzen und Schaden dieser Mittel (EMA 2014). Wie genau diese Balance erreicht werden soll, welche Maßnahmen zur Kontrolle der Verschreibungspraxis erforderlich sind und wie das „life-long-learning“, also die regelhafte Datensammlung zu Nutzen und Schaden der neu zugelassenen Substanz, methodisch realisiert werden soll, wird nicht näher beschrieben.

Das Deutsche Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM) lehnt die von der EMA geplanten Neuerungen im Zulassungsprozess ab. Mit einer derartigen Änderung würden im Vergleich zur aktuellen Zulassungspraxis Arzneimittel zu einem deutlich früheren Zeitpunkt und mit weniger validen Daten aus klinischen Studien zur routinemäßigen Anwendung am Menschen freigegeben. Damit steigt die Unsicherheit in das Wissen zu Nutzen und Schaden der neuen Arzneimittel. Diese Unsicherheiten bestehen auch bei der Nutzung von Daten aus der Vermarktungsphase, die nicht im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) erhoben werden, aber für die nachträgliche Erweiterung der beschränkten Zulassung genutzt werden sollen. Durch ein derartiges Vorgehen sinkt die Patientensicherheit. Dies ist mit den Grundsätzen einer menschen- und patientenorientierten Medizin nicht vereinbar. Hinzu kommt, dass das „adaptive licensing“ die Solidargemeinschaft über Gebühr belasten kann.

Grundsätzlich bestehen Bedenken gegen eine schleichende und wenig transparente Einführung von wenig evidenzbasierten neuen Zulassungsverfahren, weil diese weitreichende Konsequenzen für Gesellschaft und Patientenschutz haben können, ohne dass sie in einem breit angelegten und öffentlichen gesellschaftspolitischen Diskurs diskutiert und abgewogen werden.

# Stellungnahme

Deutsches Netzwerk  
Evidenzbasierte Medizin e.V.



Berlin, den 02.03.2016

---

## **Sicheres Wissen nimmt ab**

Es ist wissenschaftlicher Konsens, dass belastbare Aussagen zu Nutzen und Schaden von Arzneimitteln in aller Regel nur aufgrund von Daten zu patientenrelevanten Endpunkten möglich sind, die in validen RCTs erhoben wurden (IQWiG 2015; Bertelsmann et al. 2007). Daten aus Beobachtungsstudien oder Registern und zu nicht-validierten Surrogatendpunkten können dieses Wissen weiter schärfen, sie lassen hingegen keine sichere Aussage zum Nutzen zu.

Das Problem der Surrogatendpunkte bei der Nutzeneinschätzung von Arzneimitteln ist derzeit weiterhin nicht gelöst (Prasad et al. 2015, Yudkin et al. 2011) und wird sich mit den geplanten Änderungen mit hoher Wahrscheinlichkeit noch verschärfen. Valide Erkenntnisse zu patientenrelevanten Endpunkten wie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit wird es in frühen Phasen der klinischen Prüfung nicht geben, da die Studien dafür keine ausreichende Laufzeit aufweisen.

Mit dem Verzicht auf den konfirmatorischen Nachweis eines Patientennutzens in RCTs geht die EMA hinter den bereits erreichten Stand der Wissenschaft zurück und setzt den Patienten- und Verbraucherschutz aufs Spiel. Daten aus RCTs besitzen das geringste Risiko für Ergebnisverzerrungen. Für eine verlässliche Einschätzung des Patientennutzens sind sie daher unverzichtbare Voraussetzung. Wenn Arzneimittel mit Auflagen oder lediglich für einen eingeschränkten Personenkreis zugelassen werden, besteht die Gefahr, dass bei den Akteuren das Interesse an der Durchführung (weiterhin notwendiger) RCTs erlahmt (Walker et al. 2012). Mit der Verfügbarkeit eines Arzneimittels auf dem Markt besteht für den pharmazeutischen Unternehmer keine unbedingte ökonomische Notwendigkeit mehr, weitere kostenintensive Studien durchzuführen, da das Arzneimittelrecht durchaus auch die Anwendung der Mittel außerhalb der per Zulassung genehmigten Indikationen erlaubt. Und auch die Bereitschaft von Betroffenen, an solchen Studien teilzunehmen, wird mit der breiten Verfügbarkeit zurückgehen. Gleichzeitig steigt die Gefahr des off-label use, der mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen verbunden ist (Eguale et al. 2016).

## **Patientensicherheit sinkt**

Als Nutzen eines adaptive licensing wird ein für Patientinnen und Patienten schnellerer Zugang zu neuen Arzneimitteln formuliert. Tatsächlich würde dieser schnellere Zugang aber durch mehr Unsicherheit bei der Abschätzung von Nutzen und Schaden der neuen Intervention erkauft. Damit wird eine geringere Patientensicherheit beim Einsatz derartiger Mittel zum Zeitpunkt ihres Markteintritts akzeptiert. Gleichzeitig sollen Patientinnen und Patienten in dieser frühen Vermarktungsphase der neuen Mittel keine Möglichkeit haben, bei Nebenwirkungen zu klagen bzw. Schadensersatz zu fordern (Eichler et al. 2012). Es ist völlig unklar, wie viele und aufgrund welcher Lebenssituationen Patienten unter diesen Umständen überhaupt bereit wären, Arzneimittel mit unzureichender Nutzen-Schaden-Beschreibung einzusetzen.

Außerdem stehen bereits zum jetzigen Zeitpunkt verschiedene Verfahren zur Verfügung, um im begründeten Ausnahmefall den Zugang zu neuen Arzneimitteln zu ermöglichen, auch wenn noch keine ausreichenden Informationen zu Nutzen und Schaden vorliegen. Ebenfalls

# Stellungnahme

Deutsches Netzwerk  
Evidenzbasierte Medizin e.V.



Berlin, den 02.03.2016

---

möglich ist es, das Zulassungsverfahren in Ausnahmefällen zu einem frühen Zeitpunkt der Entwicklung zu beschleunigen. Weltweit etabliert sind derzeit bedingte oder zeitlich limitierte Zulassungsentscheide oder beschleunigte (fast track) Zulassungsverfahren, beispielsweise für Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen (orphan drugs) oder aufgrund von Einzelfallentscheidungen bei lebensbedrohlichen Erkrankungen (compassionate use). In diesen begründeten Ausnahmefällen kann es unmöglich oder unnötig sein, hochwertige Evidenz zu generieren, so dass die Zulassung vorher erfolgen kann. Jedoch hat sich auch hier gezeigt, dass beispielsweise die relative Seltenheit einer Erkrankung in vielen Fällen eine Durchführung von RCTs keineswegs verhindert (IQWiG 2014). Dies bedeutet, dass die Ausnahmeregelungen bereits zum jetzigen Zeitpunkt unnötig weit gestaltet sind und besser auf sehr seltene Erkrankungen eingegrenzt werden sollten. Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen haben das gleiche Recht auf sichere und wirksame Therapien wie solche, die an so genannten „Volkskrankheiten“ leiden. Um hierüber Klarheit zu erhalten, sind hochwertige Studien in jedem Fall aber ein vollständiges Monitoring nach Markteinführung erforderlich. Dies gilt auch für die bereits bestehenden fast-track Verfahren.

## Belastung der Solidargemeinschaft

Es ist weiterhin unklar, welche Folgen die Änderung der bisherigen Zulassungspraxis in Richtung „adaptive licensing“ auf die nationalen Gesundheitssysteme hat. Zum einen ist offen, wie ein „off-label“ bzw. der „near-label“ use derart zugelassener Mittel – also jeglicher über die engen Zulassungsfestlegungen hinausgehender Gebrauch – vermieden werden kann. Ein sich ausweitender Gebrauch ungenügend beschriebener Arzneimittel über die engen Zulassungsgrenzen hinaus ist aber unter allen Umständen zu vermeiden. Abgesehen von den negativen Implikationen für so behandelte Patientinnen und Patienten (ungenügende Patientensicherheit, unklare Haftungssituation), kann mit einer relevanten Steigerung der Gesundheitsausgaben gerechnet werden, ohne dass geklärt ist, ob damit auch eine Verbesserung der Versorgungsqualität einhergeht. Ein früher Marktzugang wird Herstellern zudem die Möglichkeit eröffnen, die Patentlaufzeit ihrer Produkte und damit deren Marktexklusivität ohne preiswerte generische Konkurrenz länger ausnutzen zu können. Gleichzeitig werden die Aufwendungen zur Datensammlung, die zuvor im Rahmen klinischer Studien herstellerfinanziert erfolgte, ab Markteintritt über die entstehenden Arzneimittelkosten zumindest teilweise auch von der Solidargemeinschaft geschultert. Anders als im Rahmen von klinischen Studien soll in der Zeit des progressiven Erkenntnisgewinns zudem nicht der pharmazeutische Unternehmer für auftretende Schäden haften (Eichler et al. 2012). Auch diese werden im Rahmen der „üblichen“ Krankenversorgung durch die Solidargemeinschaft getragen werden müssen.

## Fazit

Das Konzept „adaptive licensing“ tritt mit dem Versprechen an, neuartige Arzneimittel Bedürftigen möglichst rasch zur Verfügung zu stellen, um damit gerade in schwer behandelbaren Indikationen oder schwerwiegenden individuellen Fällen therapeutischen Fortschritt zu ermöglichen (Eichler 2015). Welcher therapeutische Fortschritt damit gesellschaftlich oder auch individuell verbunden sein soll und wie dieser zum Zeitpunkt der

# Stellungnahme

Deutsches Netzwerk  
Evidenzbasierte Medizin e.V.



Berlin, den 02.03.2016

---

Markteinführung beziffert werden kann, wird nicht thematisiert. Auch bleibt die Frage unbeantwortet, ob eine schnellere Bearbeitung von Zulassungsanträgen und eine raschere Marktverfügbarkeit mit einer Verbesserung der Versorgungsqualität einhergehen. Und schließlich fehlt die Beschreibung des methodischen Regelwerkes, mit dem die Protagonisten dieses Verfahrens gewährleisten wollen, dass nach dem Marktgang valide Daten zu offenen klinischen Fragestellungen erhoben werden und ein ausreichender Patientenschutz gegeben ist.

Die Vergangenheit hat gezeigt, dass, sobald vereinfachte oder beschleunigte Zulassungsverfahren eingeführt sind, diese nicht die Ausnahme sondern die Regel bei den Zulassungsentscheidungen darstellen. So wurden 2014 in den Vereinigten Staaten mehr als 60% der Arzneimittelzulassungen über derartige Verfahren ausgesprochen. Und dies war mit einem Rückgang der Informationsqualität zu Nutzen und Schaden bei diesen Arzneimitteln verbunden (Redberg 2015). Zudem scheinen von den Programmen für eine beschleunigte Zulassung nicht nur die aussichtsreichsten Therapeutika zu profitieren, sondern auch weniger innovative (Kesselheim et al. 2015). Und schließlich sind fehlende Daten zur Arzneimittelsicherheit auch Jahre nach der Zulassung nicht verfügbar (Moore and Furberg 2014; United States Government Accountability Office 2016).

Um Patientinnen und Patienten zu einer informierten Entscheidung zu befähigen, benötigen wir unverzerrtes Wissen zum Nutzen und Schaden von Arzneimitteln. Dies ist auch unter den aktuellen Zulassungsbedingungen nicht immer verfügbar. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung kann bereits jetzt in mehr als 50% der Fälle primär aufgrund unzureichender Daten kein Zusatznutzen festgestellt werden (IQWiG 2014). Bei adaptive licensing ist mit einer Zunahme dieses Anteils zu rechnen.

Vor diesem Hintergrund sollten vielmehr folgende Forderungen – will man den Status Quo weiterentwickeln – an eine zukünftige Zulassungspraxis gestellt werden:

- Abkehr von der derzeitigen Praxis, unlimitierte Zulassungen auf Basis nicht ausreichend validierter Surrogatendpunkte auszusprechen.
- Mitbetrachtung des Zusatznutzens neuer Verfahren im Vergleich zu bereits bestehenden Therapieoptionen, um den besonderen Therapiebedarf besser einschätzen zu können.
- Eingrenzung der vereinfachten oder beschleunigten Zulassung auf klar definierte Sonderfälle: sehr seltene Erkrankungen, dramatische Effekte, dramatischer Bedarf, etc.
- Festlegung klar definierter Folgeschritte nach vereinfachter oder beschleunigter Zulassung insbesondere terminierte Verpflichtung, fehlende Daten nachzureichen, und Widerruf der Zulassung, wenn bis zum festgelegten Zeitpunkt keine zufriedenstellenden Daten vorgelegt werden.

# Stellungnahme

Deutsches Netzwerk  
Evidenzbasierte Medizin e.V.

Berlin, den 02.03.2016



---

## Für den Fachbereich Evidenzbasierte Pharmazie im DNEbM

Iris Hinneburg, Judith Günther, Viktoria Mühlbauer

## Für den Vorstand des DNEbM

Ingrid Mühlhauser, Dagmar Lühmann

## Literatur

Bertelsmann H, Roters D, Bronner D. Vom Nutzen der Nutzenbewertung: Die Prinzipien der evidenzbasierten Medizin und des Health Technology Assessments als Entscheidungsgrundlage des Gemeinsamen Bundesausschusses. ZÄFQ 2007; 101: 455-462

Egualé T et al. Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population. JAMA Intern Med. 2016;176(1):55-63

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; 91: 426-437.

Eichler HG. Adaptive Pathways to Patients: The expected contribution of "Real World Data"; Vortrag auf dem IQWiG-Herbstsymposium 2015 am 28.11.2015; <https://www.iqwig.de/de/veranstaltungen/herbst-symposium/symposium-2015/2015-11-28-prof-dr-hans-georg-eichler.7096.html>

European Medicines Agency (EMA) European Medicines Agency launches adaptive licensing pilot project - Improving timely access for patients to new medicines: pilot explores adaptive licensing approach with real medicines in development. 9/03/2014. Verfügbar unter: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

European Medicines Agency (EMA) Adaptive Pathways. Verfügbar unter [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000601.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000601.jsp). Letzter Zugriff 12.02.2016.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Allgemeine Methoden. Version 4.2 vom 22.04.2015. Verfügbar unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de).

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen (Rapid Report vom 05.09.2014) Verfügbar unter <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/medizinische-biometrie/mb13-01-bewertung-und-auswertung-von-studien-bei-seltenen-erkrankungen-rapid-report.3685.html> Letzter Zugriff 03.02.2016.

# Stellungnahme

Deutsches Netzwerk  
Evidenzbasierte Medizin e.V.



Berlin, den 02.03.2016

---

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) AMNOG seit 2011.  
Verfügbar unter <https://www.iqwig.de/de/ueber-uns/10-jahre-iqwig/amnog-seit-2011.6333.html>:  
Letzter Zugriff 03.02.2016.

Kesselheim AS, Wang B, Franklin JM, Darrow JJ. Trends in utilization of FDA expedited drug development and approval programs, 1987-2014: cohort study. *BMJ*. 2015; 351: h4633.

Moore TJ, Furberg CD. Development times, clinical testing, postmarket follow-up, and safety risks for the new drugs approved by the US food and drug administration: the class of 2008. *JAMA Intern Med*. 2014; 174: 90-95.

Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A. The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology: A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses. *JAMA Intern Med*. 2015; 175: 1389-1398.

Redberg RF. Faster Drug Approvals Are Not Always Better and Can Be Worse. *JAMA Intern Med*. 2015; 175: 1398.

United States Government Accountability Office (GAO). GAO Report to Drug Safety. FDA Expedites Many Applications, But Data for Postapproval Oversight Need Improvement. Accessiblen Version GAO-16-19. December 2015. Verfügbar unter <http://www.gao.gov>. Letzter Zugriff 12.02.2016.

Walker S, Sculpher M, Claxton K, Palmer S. Coverage with evidence development, only in research, risk sharing, or patient access scheme? A framework for coverage decisions. *Value Health* 2012; 15: 570-9.

Yudkin JS, Lipska KJ, Montori VM. The idolatry of the surrogate. *BMJ*. 2011; 343: d7995.