

# Faktenblatt

## Thema: Zulassung von Arzneimitteln

31.03.2016, Pressestelle GKV-Spitzenverband



Bevor ein Arzneimittel industriell hergestellt, vom Arzt verschrieben und vom Apotheker abgegeben werden darf, muss es ein behördliches Genehmigungsverfahren (Zulassung) durchlaufen. Im Zulassungsverfahren prüft die jeweilige Behörde (z. B. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte oder European Medicines Agency = EMA), ob ein Arzneimittel therapeutisch wirksam und unbedenklich ist sowie die erforderliche pharmazeutische Qualität. Im Ergebnis also ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis aufgewiesen werden. Basis sind die Daten, die der pharmazeutische Unternehmer, der das Arzneimittel vermarkten will, eingereicht hat. Sie stammen aus analytischen, pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Studien sowie ggf. aus Sachverständigengutachten. Ein Arzneimittel darf nach der Zulassung ausdrücklich nur in den Anwendungsgebieten eingesetzt werden, die vom Hersteller mit klinischen Studien untersucht worden sind. Dieses strikte Verfahren hatte der Gesetzgeber u. a. als Reaktion auf die Erfahrungen mit dem Schlafmittel Contergan in den 1960er Jahren eingeführt, nachdem das nicht ausreichend untersuchte Arzneimittel auf den Markt gelangt war und zu schweren Missbildungen bei Neugeborenen geführt hatte.

### Studienphasen

Klinische Studien werden in verschiedene Phasen eingeteilt. Nach Versuchen an Tieren (präklinische Studien) wird ab den Phase-I-Studien die Anwendung beim Menschen untersucht. Ziel einer Phase I-Studie ist vor allem die Prüfung der Sicherheit und Verträglichkeit. Anhand einer kleinen Gruppe von Studienteilnehmern (ca. zehn bis 80 Menschen) wird über die Messung pharmakokinetischer Werte geklärt, ob sich der Wirkstoff im menschlichen Organismus genau so verhält wie in den präklinischen Tierexperimenten vorhergesagt (Aufnahme, Verteilung, Umwandlung, Ausscheidung und Verträglichkeit). Reaktionen der Probanden während der Studie werden untersucht, da es sich um erste Hinweise auf unerwünschte Nebenwirkungen handeln könnte. An Phase-I-Studien nehmen normalerweise nur gesunde Freiwillige teil, es sei denn, dies ist aus medizinischen oder ethischen Gründen nicht vertretbar.

In Phase II soll die medizinische Wirksamkeit des Arzneimittels in Bezug auf die Krankheit und damit eine Bestätigung des Therapiekonzepts nachgewiesen werden. In dieser Phase wird die zu testende Therapie erstmals Patienten mit der Krankheit zugänglich gemacht. Dabei erfolgt der Test des Arzneimittels für einen relativ kurzen Zeitraum von einigen Monaten in einer etwas größeren Gruppe als in Phase I (ca. 50 bis 200 Studienteilnehmern). Zeigen sich Hinweise auf eine Wirksamkeit, wird in Teilstudien die optimale therapeutische Dosis gesucht (sogenannte Dosisfindungsstudie). Kurzfristig auftretende starke Nebenwirkungen können häufig bereits hier ermittelt werden, da die Teilnehmer sehr sorgfältig kontrolliert und die Behandlung – wenn nötig – sofort abgebrochen werden kann.

Studien der Phase III sollen den statistisch abgesicherten Nachweis von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der neuen Substanz erbringen. Dazu wird der Studienteilnehmerkreis – in Abhängig-



keit von der Indikation – signifikant vergrößert (ca. 200–10.000 Teilnehmer). Die größere Personengruppe ist notwendig, um Aussagen von statistischer Signifikanz zu erzeugen, d. h. sicherzugehen, dass der medizinische Effekt nicht nur Zufall, sondern tatsächlich auf das Arzneimittel zurückzuführen ist. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Arzneimittels wird im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit Placebo oder mit einer anderen Therapie untersucht. Diese Testphase ist besonders wichtig, da nur hier ein für Patienten günstiges Nutzen–Risikoverhältnis nachgewiesen werden kann. Diese Tests dauern meist Jahre. In dieser Phase geht es auch darum weniger häufige und erst nach längerer Therapie auftretende Nebenwirkungen zu erfassen und die Dosierung weiter zu optimieren. Die Patienten dieser dritten Prüfphase werden ebenfalls engmaschig kontrolliert und medizinisch betreut.

Phase IV umfasst schließlich Studien und Datenerfassung nach der Marktzulassung. In Phase–IV–Studien sollen zum Beispiel seltene Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten entdeckt werden. Hier wird untersucht, wie das Arzneimittel unter Alltagsbedingungen wirkt, z. B. wenn sehr viele, sehr unterschiedliche Patienten behandelt werden, darunter auch ältere Menschen oder Patienten mit mehreren verschiedenen Erkrankungen. Solche Patienten werden in Phase–III–Studien häufig nicht eingeschlossen.

### **Sonderwege von Arzneimitteln in die Versorgung**

Neben der regulären Zulassung bei Arzneimitteln gibt es bereits heute beschleunigte Sonderwege von Arzneimitteln zum Patienten. Seitens der Zulassungsbehörden unterscheidet man einerseits Ausnahmen von der Zulassung u. a. Härtefallprogramme („compassionate use“: „vorzeitig geduldete Anwendung eines noch nicht zugelassenen Arzneimittels aus humanitären Erwägungen“) und andererseits Sonderzulassungswege wie die bedingte Marktzulassung (conditional approval) und die Marktzulassung unter besonderen Umständen (approval under exceptional circumstances).

- Härtefallprogramm („compassionate use“)
  - Programm, das es ermöglicht, Arzneimittel, die noch keine Zulassung haben und sich eigentlich noch in der Prüfphase III oder früher befinden, Patienten (kostenlos) zugänglich zu machen, für deren Erkrankung es derzeit keine zufriedenstellende zugelassene Arzneimitteltherapie gibt oder die nicht an klinischen Studien teilnehmen können
  - Oft durch nationale Gesetzgebung der Mitgliedstaaten reguliert z. B. in Form von sogenannten named patient Programmen; darunter versteht man die Einzeleinfuhr eines im Land des Patienten noch nicht zugelassenen Arzneimittels aus dem Ausland für einen namentlich zum Empfang des Arzneimittels berechtigten Patienten, oder Programme für bestimmte Patientengruppen (in Deutschland geregelt über §

- 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG und die Verordnung über das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ohne Genehmigung oder ohne Zulassung in Härtefällen geregelt).
- Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA gibt bei einem die Mitgliedsstaaten übergreifendem Interesse an einem einheitlichen Ansatz des compassionate use oder auf Antrag des Mitgliedsstaates, der ein compassionate use program erwägt, eine Einschätzung zur Eignung von Patienten und zu Bedingungen der Anwendung der Arzneimittel ab. Diese bindet die Mitgliedsstaaten nicht, ist aber von ihnen zu berücksichtigen.
  - In Deutschland werden Arzneimittelkosten durch Hersteller getragen.
- Bedingte Zulassung („conditional approval“, Verordnung (EG) Nr. 507/2006 der Kommission vom 29. März 2006)
    - Zulassung ohne Vorlage der umfassenden klinischen Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels und damit auf Grundlage von weniger Daten als bei einer regulären Zulassung, wenn z. B. damit eine medizinische Versorgungslücke geschlossen werden kann oder „der Nutzen für die öffentliche Gesundheit, den die sofortige Verfügbarkeit des Arzneimittels auf dem Markt mit sich bringt, die Gefahr aufgrund noch fehlender zusätzlicher Daten überwiegt“ (Art. 4 Abs. 1 d, Verordnung EG Nr. 507/2006)
    - Möglich bei Arzneimitteln (vgl. Art. 2 Verordnung (EG) Nr. 507/2006)
      - zur Behandlung/Vorbeugung/Diagnose von zu schwerer Invalidität führenden oder lebensbedrohlichen Krankheiten oder
      - in durch WHO oder EU festgestellten Krisensituationen gegen eine Bedrohung der öffentlichen Gesundheit oder
      - zur Behandlung seltener Leiden (orphan drugs)
    - Daran geknüpft sind spezifische Auflagen für den Hersteller nach Zulassungserteilung, u. a. Studien zu offene Fragen zu Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels vorzulegen.
    - Die bedingte Zulassung ist eine vorläufige, grundsätzlich jeweils auf ein Jahr befristete, an ihre Stelle soll mit Nachreichung der notwendigen Unterlagen eine reguläre Zulassung treten.
    - Eine bedingte Zulassung erteilte die EMA zwischen 2006 bis 2014 laut einer Studie (Banzi et al 2015) bei 26 Arzneimitteln, 40 Prozent davon waren Arzneimittel gegen selten Leiden sowie 50 Prozent Krebsmedikamente. Im gleichen Zeitraum kamen 47 Arzneimittel unter besonderen Umständen auf den Markt, davon waren 50 Prozent Arzneimittel gegen seltene Leiden sowie 25 Prozent Krebsmedikamente. Von den 26 Arzneimitteln mit bedingter Zulassung wurden zwei vom Hersteller

zurückgezogen (7,7 Prozent), zehn gingen nach Vorlage der entsprechenden Daten in eine reguläre Zulassung über (38,5 Prozent) und 14 verblieben auf der Ebene der vorläufigen Zulassung (53,8 Prozent). Bei einem Drittel der Arzneimittel (über 30 Prozent) gab es bei den Auflagen zu weiteren Datenlieferungen durch den Hersteller an die Zulassungsbehörden Terminverzögerungen und Abweichungen von ursprünglichen Auflagen.

- Zulassung unter besonderen Umständen („approval under exceptional circumstances“, Art. 14 Abs. 8 Verordnung (EG) Nr. 726/2004):
  - Antragsteller kann nachweisen, dass er keine vollständigen Daten zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels vorlegen kann, weil
    - die Indikationen so selten ist, dass dem Antragsteller billigerweise nicht zugemutet werden kann, die vollständigen Daten vorzulegen,
    - beim jeweiligen Stand der Wissenschaft es nicht möglich ist, vollständige Informationen zur Verfügung zu stellen, oder
    - es den allgemein anerkannten Grundsätze des ärztlichen Berufsethos widersprechen würde, diese Informationen zu beschaffen
  - Daran geknüpft sind spezifische Auflagen für den Hersteller nach Zulassungserteilung.

### **Projekt adaptive pathways**

- EMA-Pilotprojekt zu adaptive pathways seit März 2014
  - Initiale Zulassung für eine eng definierte Patientensubgruppe mit „unmet medical need“; geplante, nachfolgende Indikationserweiterung mit Zulassung für eine größere Patientengruppe
  - Initiale bedingte Zulassung auf Basis unsicherer Datenlage; geplante nachfolgende Vollzulassung mit Verminderung von Unsicherheit durch die Erhebung von Post-marketingdaten-Daten
- Entwurf zur Revision der EMA Guideline zu bedingter Zulassung Juli 2015
- Förderprojekt ADAPT SMART innerhalb Innovative Medicine Initiative 2 seit September 2015: Plattform zur Koordinierung und Unterstützung von Projekten zu „Medicines Adaptive Pathways to Patients“ (MAPPs)

Das Konzept adaptive pathways findet bereits seinen Weg in die Umsetzung.