

# Adaptive Pathways

## Was würde ein beschleunigter Marktzugang von Arzneimitteln in Deutschland bedeuten?

ANNETTE ZENTNER,  
ANTJE HAAS\*

Dr. Annette Zentner, MPH,  
ist Fachreferentin im Referat  
AMNOG G-BA in der Abtei-  
lung Arznei- und Heilmittel  
beim GKV-Spitzenverband in  
Berlin

Dr. Antje Haas ist Leiterin  
der Abteilung Arznei- und  
Heilmittel beim GKV-  
Spitzenverband in Berlin

Das Adaptive-Pathways-Konzept hat die beschleunigte Zulassung und Erstattung von neuen Arzneimitteln zum Ziel. Die Beweislast für ein positives Nutzen-Risikoverhältnis wird von der Prä- auf die Postmarketingphase verschoben, ohne jedoch sicherzustellen, dass die erforderlichen Daten nach der Zulassung generiert werden. Das Behandlungsrisiko wird so auf Patienten und die Ärzteschaft, die Finanzierungsverantwortung auf das Gesundheitssystem bzw. die Kostenträger verlagert. Aus Sicht des GKV-Spitzenverbandes hat eine solide Wirksamkeits- und Risikoprüfung vor Zulassung von neuen Arzneimitteln oberste Priorität. Vorverlagerte Zulassungen von Arzneimitteln müssen auf Ausnahmefälle beschränkt bleiben. Die Anforderungen der AMNOG-Zusatznutzenbewertung an geeignete Studiendaten dürfen nicht abgesenkt werden. Bewertungen des Zusatznutzen und Preisverhandlungen werden stärker als bisher den Vorbehalt hoher Entscheidungsunsicherheit berücksichtigen müssen. Der fingierte Zusatznutzen von Orphans Drugs ist nicht mehr haltbar.

### Was sind Adaptive Pathways?

Adaptive Pathways sind ein von der Europäischen Arzneimittelagentur EMA aufgegriffenes Konzept im Stadium eines Pilotprojekts, um durch beschleunigte Zulassung sowie Erstattung den frühzeitigeren Zugang zu neuen Arzneimitteln für Patientinnen und Patienten zu erreichen.<sup>1, 2</sup> Ausgehend von einer initialen Zulassung auf Basis limitierter Daten zu Nutzen und Risiko für gezielte Patientengruppen soll der Marktzugang mittels prospektiv geplanter Evidenzgewinnung adaptiv, d.h. schrittweise erweitert werden.<sup>a</sup>

\* Die Autorinnen danken Frau Sandra Rebic, GKV-Spitzenverband, für die umfangreichen Recherchearbeiten in Registern und Dokumenten der Europäischen Kommission und der EMA sowie Herrn Dr. Michael Ermisch, GKV-Spitzenverband für das fachliche Review mit wertvollen Hinweisen zur Verbesserung des Manuskripts.

a Die EMA änderte den Namen ihres Pilotprojekts von „Adaptive Licensing“ zu „Adaptive Pathways“, um besser zu verdeutlichen, dass das Konzept einem prospektiv geplanten Ansatz für die *gesamte Lebensdauer* eines neuen Arzneimittels entsprechen soll, welches in einem Kontinuum von klinischer Entwicklung, Zulassung, Erstattung, Anwendung in der klinischen Praxis und Monitoring zur Verfügung steht<sup>2</sup>

## Spannungsfeld Zugang versus Evidenz und finanzieller Nachhaltigkeit

Der Adaptive Pathways-Ansatz bewegt sich im altbekannten Spannungsfeld der Abwägung zwischen einem Bedarf an frühestmöglichem Zugang zu neuen Arzneimitteln und der Erfordernis aussagekräftiger Daten zum Nutzen und Risiko sowie der Gewährleistung von finanzieller Nachhaltigkeit der Gesundheitssysteme. In Abbildung 1 ist dies schematisch anhand der Phasen der Arzneimittelentwicklung illustriert.

Das Dreieck symbolisiert die Zunahme an Information zum Nutzen-Risikoverhältnis eines Arzneimittels über die Zeit seiner Entwicklung von der präklinischen über die klinischen Phasen I-IV. Nach dem Adaptive Pathways-Konzept führt eine im Vergleich zur traditionellen Vollzulassung unvollständige Datengrundlage zu einer Zulassung und damit zu einer zeitlichen Vorverlagerung des Marktzugangs. Statt randomisierter, kontrollierter Phase-III-Studien zum Nachweis eines positiven Nutzen-Risikoverhältnisses erfolgt die initiale Zulassung mittels geringerer Anforderungen an die Evidenz, z.B. auf Basis einarmiger Phase-II-Studien ohne Vergleichsgruppe. Zumindest in Deutschland bedeutet eine frühere Marktzulassung zugleich auch, dass die Finanzierung des Arzneimittels durch das Gesundheitssystem früher beginnt. Das Behandlungsrisiko shiftet zu Patientinnen und Patienten bzw. die Ärzteschaft und die Finanzierungsverantwortung zum Gesundheitssystem bzw. zu den Kostenträgern (durch Pfeile symbolisiert).

### Unmet medical need soll die höhere Unsicherheit zum Nutzen-Risikoverhältnis eines neuen Arzneimittels rechtfertigen

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*.<sup>b</sup> Diese medizinischen Versorgungslücke rechtfertigt es, eine höhere Unsicherheit bzgl. des Nutzen-Risikoverhältnisses zum Zeitpunkt der initialen Zulassung in Kauf zu nehmen.<sup>1</sup>

Als ein weiterer Vorteil des Ansatzes wird postuliert, dass pharmazeutische Unternehmen von früheren Einnahmen und weniger teuren bzw. kürzeren klinischen Studien profitierten.<sup>4</sup>

## Bestehende Sonderwege der Arzneimittelzulassung sollen optimiert werden

Das Adaptive Pathways-Programm soll auf bereits bestehende Instrumente und Prozesse innerhalb der europäischen regulatorischen Rahmenbedingungen zurückgreifen, diese jedoch flexibilisieren bzw. optimieren. Dazu zählen u.a. die bedingte Zulassung und die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen<sup>1,2</sup> (siehe Box 1).

Eine Recherche in öffentlich zugänglichen Registern und Dokumenten der Europäischen Kommission und der EMA ergab, dass von 1995 bis Ende 2015 bei 72 von 844 zugelassenen Arzneimitteln eine Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen ausgesprochen wurde (8,5%). Von 2006 bis Ende 2015 wurde bei 27 von 529 (5%) in diesem Zeitraum zugelassenen Arzneimitteln eine bedingte Zulassung erteilt (ohne Generika bzw. Biosimilars, Stand: Januar 2015).<sup>c,d</sup> 44% der Arzneimittel mit bedingter Zulassung bzw. 31% der Arzneimittel mit Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen waren *Orphan Drugs*. Der Anteil von hämatologisch-onkologischen Arzneimitteln mit bedingter Zulassung lag bei 56%, mit Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen bei 20%. Alle seit 2011 bedingt oder unter außergewöhnlichen Umständen zugelassenen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen haben bisher ihren Zulassungsstatus nicht geändert, d.h. Arzneimittel, die unter den Geltungsbereich des Arzneimittelneuordnungsgesetzes (AMNOG)<sup>e</sup> fallen, unterliegen weiterhin der Prüfung durch die EMA aufgrund der Unvollständigkeit der Datengrundlage zu ihrem Nutzen-Risikoverhältnis.

Nach einer Studie zu bedingten Zulassungen legt die EMA die Zeit, in der die spezifischen Auflagen durch den Hersteller erfüllt sein sollten im Median auf vier Jahre fest<sup>7</sup>. Allerdings kam es in der Vergangenheit nicht selten zu zeitlichen oder inhaltlichen Abweichungen von den ursprünglichen Auflagen. Erfahrungsgemäß wurden jedoch weder die Zulassung entzogen noch anderweitig Sanktionen durchgesetzt.<sup>8</sup>

### Adaptive Pathways sollen in zwei Szenarien erfolgen

Welche Arzneimittel konkret als geeignete Kandidaten für Adaptive Pathways

angesehen werden, macht der erste Erfahrungsbericht des im März 2014 gestarteten EMA-Pilotprojekts deutlich.<sup>2</sup> Dabei sind von pharmazeutischen Bewerbern drei Kriterien zu erfüllen:

Zum einen muss ein iterativer Entwicklungsplan zum Arzneimittel vorliegen, welches sich in der experimentellen Phase der Entwicklung, d.h. vor der Initiierung von konfirmatorischen Studien (vor Phase III) befindet. Dabei sind zwei Szenarien möglich: (1) Eine initiale Zulassung für eine eng definierte Patienten(sub)gruppe mit einer medizi-

- b Laut geltender EU-Verordnung zur bedingten Zulassung ist unter einer medizinischen Versorgungslücke (*unmet medical need*) zu verstehen, dass für eine Erkrankung kein zufriedenstellendes Arzneimittel zur Diagnose, Vorbeugung oder Behandlung in der Gemeinschaft zugelassen ist oder wenn dies der Fall ist, das betreffende neue Arzneimittel einen bedeutenden therapeutischen Nutzen für die von dieser Erkrankung betroffenen Patienten mit sich bringt<sup>3</sup>
- c Es erfolgte eine Suche in folgenden Registern und Dokumenten (zu allen zugelassenen Humanarzneimitteln ohne Generika, Biosimilars; händische Suche in englischsprachiger Fassung nach Begriffen „exceptional“ und „conditional“):
  - European Commission -> DG Health and Food Safety -> Public health -> Reference documents -> Community Register of medicinal products [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm)
  - EMA -> Find Medicine -> Human Medicines [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC-0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC-0b01ac058001d124)
  - Dokumente zu Entscheidungen der EU-Kommission über die Erteilung und ggf. Überprüfung der Zulassung
  - European Public Assessment Report (EPAR) und Dokumente in der Assessment History
- d Das EMA-Register „Find Medicine“ bildet nur den aktuellen Status der Arzneimittel ab. Der Status aller Arzneimittel bei Erstzulassung und ggf. folgende Statusänderungen konnten somit nur durch ergänzende händische Suche in Dokumenten der EU-Kommission bzw. der EMA abgeleitet werden. Bei 2 Arzneimitteln traten Diskrepanzen zwischen der Statusausweisung im EMA-Register „Find Medicine“ und den Informationen in Dokumenten der EMA bzw. EU-Kommission auf. Für die Zählung wurden die als eindeutig gewerteten Aussagen in den Dokumenten zu Grunde gelegt (Ofatumumab [Arzerra<sup>®</sup>], Cholsäure [Kolbam<sup>®</sup>]). In zwei Fällen blieb der Status bei Zulassungserteilung unklar (Bosentan [Tracleer<sup>®</sup>], Imatinib [Glivec<sup>®</sup>]). Zur Klärung der Unklarheiten bzw. Diskrepanzen erfolgte eine Anfrage bei der EMA. Eine Antwort lag zum Zeitpunkt der Manuskriptreicherung noch nicht vor.
- e Im AMNOG-Verfahren werden seit 2011 alle neuen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen einer Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, dem Therapiestandard unterzogen.

### Box 1: „Bedingte Zulassung“ und „Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen“

Die Sonderform einer **bedingten Zulassung (Conditional Marketing Authorisation)** auf Grundlage weniger umfangreicher Daten im Vergleich zu einer Vollzulassung 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 Invalidität führenden oder von 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*). Das Nutzen-Risikoverhältnis für Patientinnen und Patienten bzw. die für öffentliche Gesundheit soll trotz weniger umfangreicher Daten positiv sein. Die bedingte Zulassung wird an spezifische Auflagen für den pharmazeutischen Unternehmer geknüpft, die fehlende Evidenz zur Bestätigung des positiven Nutzen-Risikoverhältnisses nach Zulassungserteilung zu generieren, z.B. Studien zu beenden oder neu aufzulegen sowie Pharmakovigilanzdaten zu erheben.<sup>3</sup>

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 beschaffen. Auch die Erteilung der Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen wird an spezifische Auflagen geknüpft. Dies kann die Durchführung eines von der Zulassungsbehörde festgelegten Studienprogramms als Grundlage zur Neubeurteilung des Nutzen-Risikoprofils, die Abgabe nur auf ärztliche Verordnung bzw. ggf. nur unter strenger ärztlicher Kontrolle (z.B. nur in Krankenhäusern) oder nur von dazu befugten Personen (radioaktive Arzneimittel) sein sowie die Bereitstellung von Information in der Packungsbeilage und für Ärzte umfassen, dass für bestimmte Bereiche noch keine ausreichenden Angaben über das betreffende Arzneimittel vorliegen.<sup>5</sup>

Bei beiden Sonderwegen der Zulassung erfolgt jährlich eine Überprüfung des Nutzen-Risikoverhältnisses und der Erfüllung der Auflagen durch die EMA. Die bedingte Zulassung kann um jeweils ein weiteres Jahr verlängert werden, ist jedoch temporär angelegt, denn sie soll durch eine (unbedingte) Vollzulassung abgelöst werden, sobald die fehlenden Daten unter Erfüllung aller Auflagen vorgelegt wurden. Im Unterschied dazu ist üblicherweise keine Änderung der Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen in eine Vollzulassung erreichbar.<sup>6</sup>

nischen Versorgungslücke und eine geplante nachfolgende *Indikationserweiterung* mit Zulassung für weitere Patientengruppen oder (2) eine initiale bedingte Zulassung auf Basis unsicherer Datenlage mit geplanter nachfolgender Vollzulassung unter *Reduktion der Unsicherheit* durch die Erhebung von Postmarketingdaten (siehe Box 2).

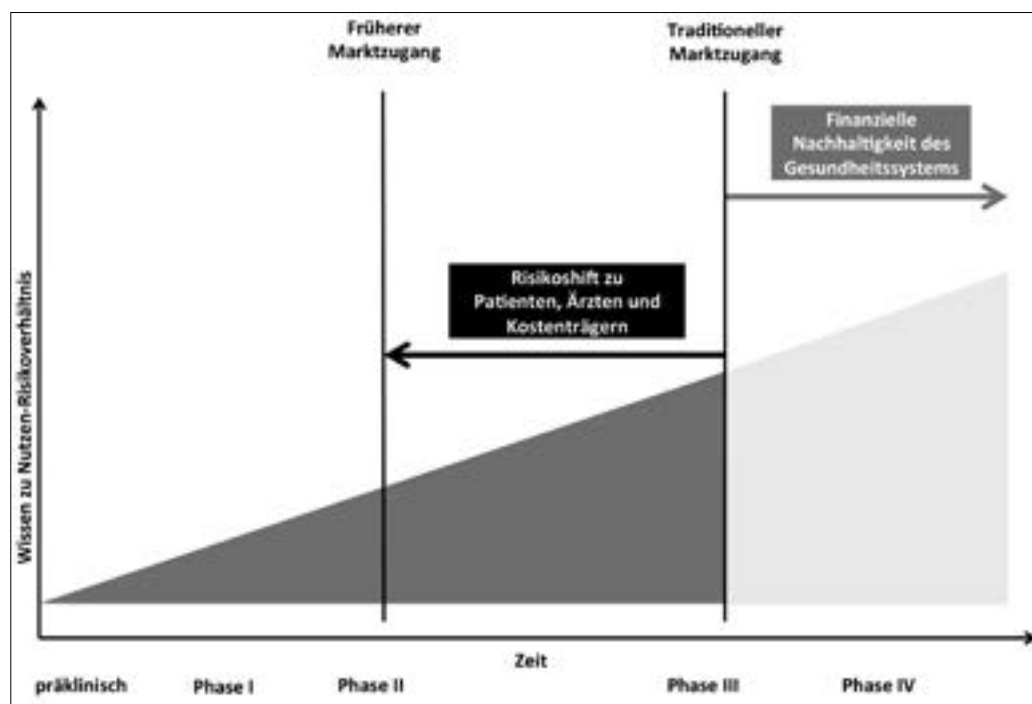
Zum zweiten sollen die Unternehmen Vorschläge unterbreiten, wie sog. nachgelagerte Stakeholder eingebunden und deren Anforderungen an die Evidenz erfüllt werden können, insbesondere derer von HTA-Institutionen als Basis für Erstattungs- oder Preisentscheidungen. Zum dritten muss der pharmazeutische Unternehmer Vorschläge für die Erfassung und Auswertung von Daten aus der Versorgungspraxis zu seinem Produkt nach Marktzulassung unterbreiten.

Die Zwischenauswertung des Pilotprojekts zeigte, dass die von den Unternehmen vorgelegten Entwicklungsprogramme oftmals sehr allgemein gehaltene Statements statt konkreter Aussagen zur Datengenerierung oder Erfüllung der Anforderungen, insbesondere von HTA-Institutionen enthielten.<sup>2</sup>

### Vom Konzept zur Umsetzung

Dass das Konzept Adaptive Pathways nicht mehr nur in den Kinderschuhen steckt, sondern bereits seinen Weg in die Umsetzung findet, zeigen nicht nur das EMA-Pilotprojekt, sondern weitere derzeitige Aktivitäten. So hat die EMA eine Revision ihrer Guidelines zu *Conditional Marketing*

Abbildung 1: Spannungsfeld zwischen früherem Marktzugang versus Wissen zu Nutzen-Risikoverhältnis eines Arzneimittels und finanzieller Nachhaltigkeit des Gesundheitssystems



Quelle: eigene Darstellung

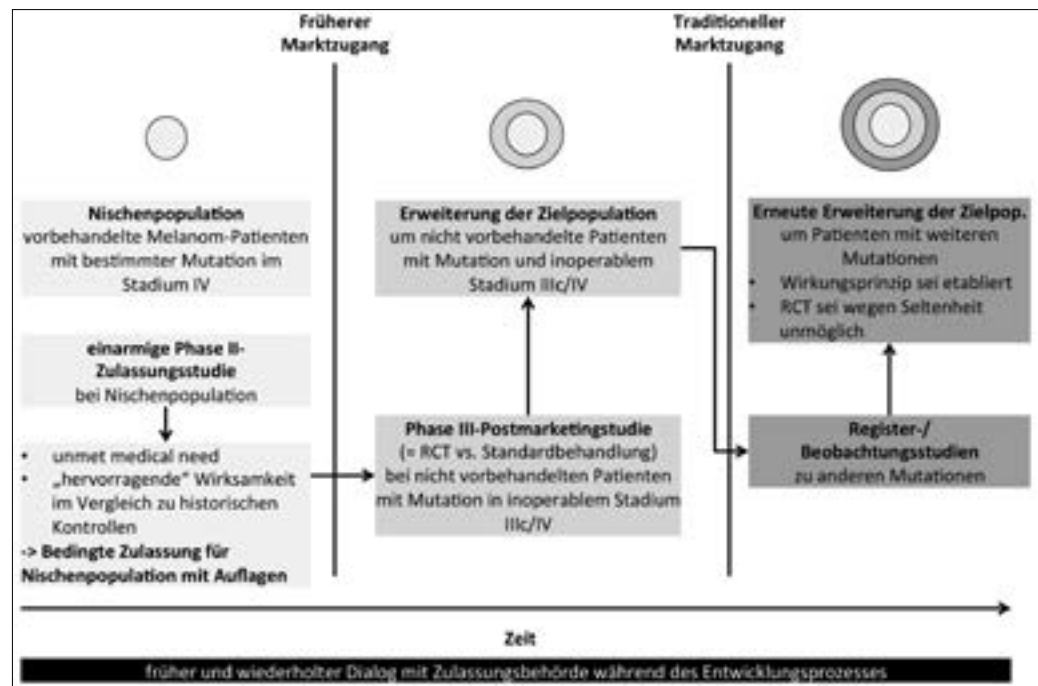


## Box 2: Fallbeispiele der EMA für Adaptive Pathways-Szenarien

Anhand der von der EMA dargestellten Fallbeispiele können die Adaptive Pathway-Szenarien und deren Implikationen verdeutlicht werden.<sup>1</sup> Im Szenario „Indikationserweiterung“ (Abbildung 2) wird für ein neues onkologisches Arzneimittel zur Behandlung des Malignen Melanoms (Schwarzer Hautkrebs) zunächst eine bedingte Zulassung für die eng gefasste Population von *vorbehandelten* Patienten mit einer bestimmten Mutation im fortgeschrittenen Stadium IV erteilt, für welche das Kriterium einer medizinischen Versorgungslücke erfüllt ist. Datengrundlage ist eine einarmige Phase II-Studie bei dieser Patientengruppe, d.h. eine unverblindete Studie ohne Vergleichsarm. Eine sog. hervorragende Wirksamkeit im Vergleich zu historischen Kontrollen führt zur Einschätzung eines positiven Nutzen-Risikoverhältnisses. Die Zulassung wird an die Auflage geknüpft, bei *nicht vorbehandelten* Patienten mit derselben Mutation in inoperablem Stadium IIIc/IV eine randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie gegenüber der Standardtherapie durchzuführen. Auf Basis dieser Studie erfolgt eine Erweiterung des Anwendungsgebiets von vorbehandelten um nicht vorbehandelte Patienten mit dieser Mutation. In weiteren Schritten könnte auf Basis von Registerstudien bei *anderen Mutationen* des malignen Melanoms das Anwendungsgebiet erneut erweitert werden, da eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) wegen der Seltenheit der anderen Mutationen unmöglich durchführbar und diesem Zeitpunkt das Wirkprinzip des Arzneimittels bereits etabliert sei.

Analysiert man das Fallbeispiel genauer, so wird deutlich, dass das Arzneimittel schlussendlich eine Vollzulassung für die gesamte, umfassende Population, d.h. für vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit malignem

Abbildung 2: Fallbeispiel der EMA für Adaptive Pathways-Szenario „Indikationserweiterung“



Quelle: eigene Grafik nach Angaben der EMA<sup>1</sup>

Melanom in 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 wäre.

Auch das zweite Fallbeispiel der EMA zu Antibiotika macht deutlich, dass die Evidenzanforderung mit dem Adaptive Pathways-Konzept nicht nur initial, sondern auch in der Postmarketingphase abgesenkt werden. Für ein neues, intravenöses Antibiotikum gegen gram-negative Keime würde im traditionellen Zulassungsweg die Vorlage von zwei doppelblinden, aktiv-kontrollierten RCTs für jede bedeutende Organmanifestation der Infektionen erwartet. Nach dem Adaptive Pathways-Konzept wird die Zulassung initial auf eine Nischenindikation mit einer medizinischen Versorgungslücke zur Behandlung von bakteriellen Infektionen bei Patientinnen und Patienten mit sehr begrenzten antibiotischen Behandlungsoptionen beschränkt, wofür deutlich geringere

Evidenzanforderungen wie z.B. pharmakokinetische, pharmakodynamische Daten und Modellierungen die Grundlage bilden. Da nach der Zulassung Daten aus der Versorgungspraxis (Real-World-Data) entstünden, sei *eine* pivotale Studie je organspezifischer Indikation für eine Erweiterung der Zulassung schlussendlich ausreichend.

Im dritten EMA-Fallbeispiel zu genetisch modifizierten, autologen chondroblasten-ähnlichen Zellen zur Knorpelheilung und –reparatur, einem Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP)<sup>f</sup>, wird die Zulassung auf Basis eines Surrogatendpunkts als primärem Endpunkt (strukturelle Wiederherstellung) trotz dessen limitierter Aussagekraft erteilt. 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 zeitgleich mit dem Szenario „Indikationserweiterung“ verknüpft und die Auflagen zur Erfassung patientenrelevanter Endpunkte nach der Zulassung bleiben vage.

Authorisation und zu Accelerated Assessment vorgenommen und zur öffentlichen Stellungnahme gegeben, mit der sie Anpassungen zur sog. Optimierung der early access-Instrumente vornimmt.<sup>10, 11, 12</sup>

Die Zielrichtung der EMA macht auch ein weiteres, jüngst entwickeltes Instrument deutlich: Mit dem PRIME (*priority medicines*)-Schema will sie Unternehmen bei Produkten für Versorgungslücken zu-

<sup>f</sup> Gemäß Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 werden unter dem Begriff „Arzneimittel für neuartige Therapien“ (Advanced Therapies Medicinal Products) Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika sowie biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte zusammengefasst.<sup>9</sup>

sätzliche regulatorische und wissenschaftliche Beratung in sehr frühen Entwicklungsphasen anbieten.<sup>13</sup>

Im September 2015 startete innerhalb des gemeinsamen Förderprogramms „Innovative Medicines Initiative 2“ (IMI 2) der EU und der europäischen Vereinigung der pharmazeutischen Industrieverbände EFPIA die Entwicklung einer Plattform zur Koordinierung und Unterstützung von „Medicines Adaptive Pathways to Patients“ (MAPPs).<sup>8, 15</sup> In diesem mit 2,26 Mio € hälftig aus Steuer- und Industriemitteln finanzierten und auf 30 Monate angelegten „ADAPT SMART“-Projekt sind neben EMA und EFPIA 22 pharmazeutische Unternehmen, die europäischen Patientenvertretungen EPF und EURORDIS und das europäische HTA-Netzwerk EUnetHTA, jedoch nur vereinzelte HTA-Institutionen und Hochschulen und keine Kostenträger als Projektpartner beteiligt.<sup>16</sup>

### Implikationen für die Zulassung von neuen Arzneimitteln

Welche Implikationen hat das Adaptive Pathways-Konzept für die Arzneimittelversorgung in Deutschland?

Zunächst einmal ist damit zu rechnen, dass zeitlich vorverlagerte, beschleunigte Zulassungen von Nischenindikationen auf Basis unvollständiger Daten deutlich zunehmen werden. Statt einer Vollzulassung für sog. Volkskrankheiten mit großen Patientenpopulationen wie z.B. Diabetes mellitus und COPD strebt die Industrie beschleunigte Zulassungen von meist hochpreisigen Arzneimitteln für kleine Populationen in Indikationsnischen, insbesondere für seltene oder als selten umdefinierte Erkrankungszustände an.<sup>17, 18</sup> Verstärkt wird das bisherige Geschäftsmodell einer Blockbuster-Strategie zugunsten eines Nichebuster-Modells verlassen.

Dieser in den letzten Jahren bereits zu beobachtende Trend wandelt sich durch Adaptive Pathways nunmehr zu einer von behördlicher Seite, namentlich der EMA als sog. Paradigmenwechsel begrüßten und unterstützten Strategie eines beschleunigten Marktzugangs von neuen Arzneimitteln. Ein Weg dabei ist, häufige Erkrankungen in Subtypen zu segmentieren, auch wenn die Evidenz

für ihre klinische Bedeutung derzeit möglicherweise schwach ist.<sup>8</sup> In jeder Situation, in der eine Wirksamkeit angenommen wird, z.B. bei einer gegen die Standardbehandlungen refraktären Patientengruppe, kann eine medizinische Versorgungslücke konstruiert werden.<sup>8</sup> Die Problematik des Ansatzes *unmet medical need* liegt darin, dass ein medizinischer Versorgungsbedarf bei unvollständiger Heilung bis zum Lebensende vom Grundsatz her unendlich gegeben ist. Eine medizinische Versorgungslücke ist somit kaum anhand rein wissenschaftlicher Kriterien abgrenzbar und kann leicht als ethisches Argument angeführt werden, dass ein erhöhtes Risiko in der Behandlung einzugehen sei.

Entsprechend nimmt der Druck auf Zulassungsbehörden und HTA-Institutionen zu, die Evidenzanforderungen für Zulassung, Nutzenbewertung, Erstattungs-, Preisentscheidungen zu senken und international zu vereinheitlichen. So ist zu beobachten, dass erneut verstärkt methodische Grundsatzdiskussionen zur Evidenzgrundlage für Zulassung und HTA-Verfahren geführt werden.<sup>19, 20</sup> Zudem wird u.a. von Industrieseite die Konvergenz der Bewertungskriterien von Zulassung und Zusatznutzenbewertung sowie die EU-weite Harmonisierung der Zusatznutzenbewertungen von neuen Arzneimitteln, z.B. in Form eines europäischen *Joint Committee* gefordert.<sup>21, 22</sup>

### Mit Adaptive-Pathways erhöht sich das Risiko, Arzneimittel zuzulassen, die unwirksam, nicht sicher oder beides sind.

Mit Adaptive Pathways erhöht sich das Risiko, Arzneimittel zuzulassen, die unwirksam, nicht sicher oder beides sind.<sup>7</sup> 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 von Patientinnen und Patienten. Der Trend zu bloßen Heilsversprechen z.B. in der Onkologie wird zunehmend wahrscheinlicher.<sup>23</sup> Insbesondere findet eine Abkehr vom Kriterium *Safety* als relevante Hürde für die Marktzulassung hin zu *potentieller*

Wirksamkeit als Leitkriterium statt. Dies stellt den hippokratischen Grundsatz moralischen medizinischen Handelns *Primum non nocere*<sup>b</sup>, insbesondere für die initiale Nischenpopulation, in Frage. Dabei ist immer wieder in Erinnerung zu rufen, dass trotz der 1965 in der EU eingeführten obligaten Arzneimittelzulassungsprüfung infolge des Thalidomid (Contergan<sup>®</sup>)-Skandals etliche Produkte im Nachgang aufgrund von schwerwiegenden Sicherheitsbedenken vom Markt genommen werden mussten.<sup>7, 8, 24</sup>

### Verlagerung von Beweislast, Behandlungsrisiko und Finanzierungsverantwortung

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. Denn bei „dünner“ Evidenz zum Zulassungszeitpunkt ist es erfahrungsgemäß schwierig, fehlende Daten nach Marktzulassung zu produzieren.<sup>7</sup> Wie die obigen Fallbeispiele der EMA aufzeigen, ist nicht zu erwarten, dass die Unsicherheit der wissenschaftlichen Datengrundlage in der Postmarketingphase in gleichem Maß adaptiv vermindert wie die Indikation adaptiv erweitert wird. Belastbare Postmarketingdaten in Form von doppelverblindeten RCTs als der im Vergleich zu anderen Daten aussagekräftigsten Evidenz sind oftmals eher Wunsch als Realität. Für die pharmazeutischen Unternehmen besteht kein Anreiz, Studien durchzuführen, die zeigen könnten, dass das Arzneimittel weniger wirksam ist oder schädlicher ist als ursprünglich erwartet.<sup>25</sup>

In Konsequenz wird das Behandlungsrisiko auf Patientinnen und Patienten und die Ärzteschaft verlagert. Behandlungsoptionen werden zwar potenziell früher verfügbar sein – aber nur um den Preis unklaren Patientennutzens und –scha-

g Mit dem Ziel der beschleunigten Entwicklung von Arzneimitteln in Europa, insbesondere in Gebieten mit *unmet medical need* unterstützt die IMI 2 kollaborative Forschungsprojekte und den Aufbau von Netzwerken zwischen Industrie und Akademia. Das Gesamtbudget von IMI 2 beträgt 3,3 Mrd. Euro. IMI ist die bislang umfassendste europäische Public-Private Partnership (PPP) in den Lebenswissenschaften.<sup>14</sup>

h lat.: zuerst einmal nicht schaden

dens, auch da Leitlinienempfehlungen und Therapiehinweise auf wissenschaftlich weniger gesicherten Grundlagen fußen müssen. Analysen in Kanada und den USA haben gezeigt, dass Warnungen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Arzneimitteln, die bedingt bzw. beschleunigt zugelassen wurden, wahrscheinlicher sind als bei Arzneimitteln mit regulären Zulassungen.<sup>26, 27</sup>

Patientinnen und Patienten müssen ihr Einverständnis geben, wenn sie vor Zulassung an einer wissenschaftlichen Studie teilnehmen, werden entsprechend aufgeklärt und für den Schadensfall versichert. Durch Adaptive Pathways kommt das Produkt früher in die Regelversorgung, ohne dass Patientinnen und Patienten unbedingt bewusst ist, dass sie in der Versorgungspraxis Teil von weiteren Untersuchungen sind. Erschwerend kommt hinzu, dass Befürworter des Adaptive Pathways-Konzepts den Ausschluss der Produkthaftung durch den Hersteller in der Phase der initialen Zulassung vorsehen<sup>4</sup> und für Schadensfälle stattdessen nunmehr Ärzte und das Gesundheitssystem in die Verantwortung genommen werden. In diesem Kontext ist auch zu berücksichtigen, dass off-label Anwendungen u.a. in Bereichen antizipierter Indikationserweiterung zunehmen können.

Schließlich verlagert sich durch vorgezogenen Marktzugang und früheren Eingang in die Regelversorgung die Verantwortung für die Finanzierung und das

## **Das Adaptive Pathways-Konzept verlagert das Behandlungsrisiko auf Patienten und Ärzte, das Finanzierungsrisiko auf die Leistungsträger.**

Risiko für Fehlinvestitionen von den Herstellern auf das Gesundheitssystem bzw. die Kostenträger.<sup>25</sup> Dies betrifft nicht nur Mehrkosten aufgrund der oftmals hochpreisigen Arzneimittel selbst, deren Zeit unter Patentschutz nach Marktzugang verlängert ist, sondern auch Kosten in Zusammenhang mit etwaigen Behandlungsschäden und off-label Anwendungen sowie Kosten für Aufwände der Erhebung von Postmarketingdaten in

der Versorgungsroutine. Für belastbare Informationen nach der Marktzulassung ist eine Strukturierung und Weiterentwicklung der Versorgungsforschung Voraussetzung, z.B. zur validen Erfassung und Auswertung von Routinedaten (Stichwort Deutsche Kodierrichtlinien) oder von Daten zu seltenen Erkrankungen im größerem, auch internationalen Kontext. Pharmazeutische Unternehmer werden sich hier kaum in der alleinigen Verantwortung sehen.

### **EMA im Alleingang**

Da das Adaptive Pathways-Konzept weit mehr als die Zulassung von neuen Arzneimitteln erfasst und den Anspruch erhebt, die gesamte Versorgungskette von Arzneimitteln zu adressieren, berührt es unmittelbar regulatorische Fragen wie Erstattungsfähigkeit und Preisbildung von Arzneimitteln, die unter nationaler Hoheit der Mitgliedsländer der EU stehen. Gleichwohl ist der Prozess von wenig Transparenz für Öffentlichkeit und nicht beteiligte Stakeholder gekennzeichnet, mündend in dem Vorwurf, dass die EMA die Zulassungspraxis ohne breite demokratische Diskussion oder Legitimation liberalisiere.<sup>8</sup>

### **Implikationen für die Zusatznutzenbewertung**

Optimistisch betrachtet könnte man antizipieren, die Rolle des AMNOG-Verfahrens würde durch Adaptive Pathways gestärkt. Denn langfristig bestünde die Chance, dass nach Marktzulassung – prospektiv, iterativ und verbindlich geplant – geeignete Daten auch für die Zusatznutzenbewertung mit einer potentiell besseren Evidenzgrundlage zur Bewertung des Nutzen-Schadenverhältnisses gegenüber dem Therapiestandard als bis dato generiert würde. Zudem könnte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) durch frühzeitige Beratungen der pharmazeutischen Unternehmer, z.B. zur geeigneten Vergleichstherapie oder zu patientenrelevanten Endpunkten potentiell größeren Einfluss auf die zu generierende Evidenz erhalten.

Realistisch betrachtet entpuppt sich dies jedoch als Januskopf. Denn die

Studienanforderungen für Zulassung bewegen sich mit Adaptive Pathways von den Erfordernissen der Zusatznutzenbewertung auf Basis patientenrelevanter Endpunkte weg statt auf sie zu. Es ist mit sinkender interner und ggf. auch externer Validität der im Nutzenbewertungsdossier beim G-BA vorlegten Daten zu rechnen. Zeitgleich ist zu erwarten, dass sich der politische Druck auf den G-BA erhöht, gleichwohl mit Zulassung einen Zusatznutzen zu attestieren. Die bereits in etlichen Verfahren bestehenden Unsicherheiten bei der Zusatznutzenbewertung werden weiter zunehmen, die sich z.B. aus der Wahl des Studiendesigns ergeben (unkontrollierte einarmige Studien, Beobachtungsstudien, Modellierungen, Registerstudien, Studien mit Routinedaten...). Vergleichende Phase-III-RCTs werden bei der Zulassung von Nischenindikationen kaum mehr zu erwarten sein. Sog. frühe pharmakodynamische Endpunkte bzw. Surrogatendpunkte oder kombinierte Endpunkte unklarer klinischer Relevanz sowie Interimsanalysen werden verstärkt die Grundlage der Beurteilung der klinischen Wirksamkeit bei der Zulassung bilden. Daten zu Morbidität, Lebensqualität oder patientenberichteten Endpunkten (PROs) werden dagegen kaum generiert werden. Das ist ein Fehlanreiz. Nutzen- und Schadensaspekte werden aufgrund kurzer Studien- bzw. Beobachtungsdauern oder des in onkologischen Studien oftmals erlaubtem Behandlungswechsels (cross-over) bei Progression noch schwieriger beurteilbar sein, um nur einige Beispiele zu nennen.<sup>7, 28, 29</sup>

Die Konsequenz wird – auch langfristig – eine wachsende Unsicherheit für Entscheider in der Bewertung des Zusatznutzens und Werts eines neuen Arzneimittels sein. Daneben steht die Forderung der Industrie, die geplante Evidenzgenerierung bei beschleunigten Zulassungen als solches als Vorteil des Produkts zu berücksichtigen und keine Herabstufung beim Zusatznutzen und Preis vorzunehmen.<sup>25</sup> In diesem Kontext werden sich HTA-Institutionen und Entscheider u.a. durch neu kreierte Beratungsformate für Unternehmer zur Studienplanung wie *parallel scientific advice* bzw. *early dialogue* verstärkt der Herausforderung stellen müssen, klare Festlegungen für die Evidenzanforderungen zu treffen.



## Fazit und Forderungen

Das Adaptive Pathways-Konzept wirft Fragen auf, die eine breite und kritische Grundsatzdiskussion erfordern: Ist es ethisch vertretbar, dass Patientinnen und Patienten außerhalb von Prämarketingstudien aufgrund derzeit eingeschränkter Behandlungsmöglichkeiten einer höheren Unsicherheit bzgl. der Nutzen-Risikobalance ausgesetzt werden als andere Patientinnen und Patienten? Wann, wie, durch wen und für welchen Zeitraum wird eine medizinische Versorgungslücke definiert, die dies rechtfertigen könnte?

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 medizinischen Versorgungslücken beschränkt bleiben, wo zu rechtfertigen ist, dass der frühere Marktzugang das Risiko von Fehleinschätzungen aufwiegt. Insbesondere der Schutz der Patientinnen und Patienten vor potentiell Schaden ist als ein höheres Gut als die ggf. berechtigten wirtschaftlichen Interessen der Industrie zu bewerten. 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. Statt die Sicherheitsvoraussetzungen bei fraglichem Gegengewicht in der Wirksamkeit aufzuweichen, sollte die europäische Zulassungsbehörde eher konsequent von der Möglichkeit Gebrauch machen, einen Sonderzulassungsstatus zu widerrufen, wenn Auflagen durch den Hersteller nicht erfüllt werden oder ein überlegenes Zweitprodukt in derselben Indikation zugelassen wird.

Aus dem Blickwinkel des AMNOG-Verfahrens dürfen die Anforderungen an geeignete Studiendaten der Zusatznutzenbewertung nicht abgesenkt bzw. einem Downgrading auf Zulassungsanforderungen unterzogen werden. Arzneimittelrecht und Sozialversicherungsrecht

implizieren regelhaft unterschiedliche Anforderungen an die durchzuführenden Studien. Somit nehmen Zulassungsbehörden und G-BA völlig unterschiedliche Aufgabenstellungen wahr und Perspektiven ein. Ein Abgleich der Anforderungen und Verfahren von Zulassung und Zusatznutzenbewertung ist nicht zielführend. 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 Güte der vorgelegten Evidenz darf nicht Opfer von strategischen

**Das Konzept nutzt den Interessen der Industrie – der Nutzen für Patienten erscheint nicht genug abgesichert und ist daher fraglich.**

Erwägungen zu Marktzugang bzw. Marktverbleib oder erzielbarem Preis bzw. Renditeerwartungen werden. Die Wahrung der Unabhängigkeit von industrieller Einflussnahme bei EMA, G-BA und IQWiG muss oberstes Gebot bleiben.

Das Konzept der adaptiven Marktzulassung erfordert unmittelbar eine adaptive Nutzenbewertung, adaptive Erstattung und adaptive Preisverhandlung. Bewertungen zum Zusatznutzen und Verhandlungen zum angemessenen Preis werden stärker als bisher den Vorbehalt hoher Entscheidungsunsicherheit berücksichtigen müssen. Die einmalige Bewertung und Entscheidung mit Reevaluierung bei Bedarf muss in einen regelhaften iterativen, idealerweise zyklischen Prozess von Datengenerierung, Nutzenbewertung und Erstattungsverhandlung zur Verifizierung oder Falsifizierung der vorherigen Bewertungen und Entscheidungen überführt werden. Diese Wiederbewertungen bringen zusätzliche Kosten für die Beitragszahler mit sich. Ein Argument mehr, dass das Verfahren nur in seltenen Konstellationen Anwendung finden sollte.

Die Zunahme beschleunigter Zulassungen von hochpreisigen Arzneimitteln auf limitierter Datenbasis wirft die Frage auf, ob Zweckmäßigkeit und Wirtschaft-

lichkeit der Arzneimittelverordnung als die wesentlichen Kriterien des Leistungsrechts der Sozialversicherung in allen Fällen gewährleistet ist. Zudem ist im Kontext von Adaptive Pathways der fingierte Zusatznutzen von *Orphans Drugs* als unwiderlegliches Generalpostulat aus Sicht des GKV-Spitzenverbands nicht mehr haltbar.<sup>i</sup>

Für die Versorgungspraxis besteht ein erhöhter Bedarf, die wachsende Unsicherheit und Vorläufigkeit der Zulassungsentscheidung und der Zusatznutzenbewertung an Öffentlichkeit, Patientinnen und Patienten, Ärzte, Apotheker etc. deutlicher und expliziter als bisher zu kommunizieren. Auch werden stringente Maßnahmen zur systematischen Erfassung und Kontrolle von off-label Anwendungen, insbesondere nach initialer Zulassung erforderlich sein, um die Qualität der Arzneimittelversorgung sicherzustellen.

Insgesamt bleibt festzuhalten: Das Adaptive Pathways-Konzept nutzt sicherlich den Interessen der Industrie. Der Nutzen für Patientinnen und Patienten und für die Gesundheitsversorgung erscheint nicht genug abgesichert und ist daher fraglich. ■

i Nach §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 G-BA bewertet.

## 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/03/WC500163409.pdf). Letzter Zugriff 21.01.2016
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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/12/WC500179560.pdf). Letzter Zugriff 21.01.2016
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. **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
5. **s. 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
6. **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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004883.pdf). Letzter Zugriff 21.01.2016
7. **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. Epub 2015 Sep
8. **HAI 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](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-10_stamp3/3c_prescrire_position_paper.pdf). Letzter Zugriff 21.01.2016
9. **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
10. **EMA (2015).** Fast track routes for medicines that address unmet medical needs. News 27/07/2015. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/07/news\\_detail\\_002381.jsp&mid=WCOb01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/07/news_detail_002381.jsp&mid=WCOb01ac058004d5c1). Letzter Zugriff 21.01.2016
11. **EMA (2015).** Draft guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement 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 (27/07/2015) [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document\\_detail.jsp?webContentId=WC500190555&mid=WCOb01ac058009a3dc](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500190555&mid=WCOb01ac058009a3dc). Letzter Zugriff 21.01.2016
12. **EMA (2015).** Draft 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 (27/07/2015) [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document\\_detail.jsp?webContentId=WC500190554&mid=WCOb01ac058009a3dc](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500190554&mid=WCOb01ac058009a3dc). Letzter Zugriff 21.01.2016
13. **EMA (2015).** Priority medicines (PRIME) scheme. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general\\_content\\_000660.jsp&mid=WCOb01ac058096f64](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general_content_000660.jsp&mid=WCOb01ac058096f64). Letzter Zugriff 21.01.2016
14. **Innovative Medicines Initiative 2 (IMI 2).** <http://www.imi.europa.eu/content/mission> Letzter Zugriff 28.09.2015
15. **Innovative Medicines Initiative. 4th IMI2 Call for proposals.** [https://ec.europa.eu/research/participants/portal/doc/call/h2020/imi2-2015-04-01/1635143-imi2call4\\_topictextwebfinal\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/research/participants/portal/doc/call/h2020/imi2-2015-04-01/1635143-imi2call4_topictextwebfinal_en.pdf). Letzter Zugriff 21.01.2016
16. **ADAPT SMART.** <http://adaptsmart.eu> Letzter Zugriff 21.01.2016
17. **Gagnon MA (2015).** New drug pricing: does it make sense? *Prescrire Int* 24 (162): 192-195.
18. **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
19. **Evidenzgenerierung jenseits von RCTs:** Warum wir unterschiedliche Studien brauchen! Gemeinsamer Workshop veranstaltet von BMC, BPI und vfa am 14.10.2015. News vom 21.10.2015. <http://www.bmcev.de/evidenzgenerierung-jenseits-von-rcts-warum-wir-unterschiedliche-studien-brauchen/>. Letzter Zugriff 21.01.2016
20. **IQWiG-Herbst-Symposium 2015.** Real World Data zur Nutzenbewertung: Welchen Beitrag könnten Register und Routinedaten liefern? <https://www.iqwig.de/de/veranstaltungen/herbst-symposium/symposium-2015.6883.html> Letzter Zugriff 21.01.2016
21. **Presseagentur Gesundheit (2015).** OPG Spezial. Wie das AMNOG besser wird. Operation Gesundheitswesen 13. Jahrgang. Sonderausgabe Mai 2015
22. **Van Wilder P et al (2015).** Towards a Harmonised EU Assessment of the Added Therapeutic Value of Medicines. A Study for the ENVI Committee. [http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2015/542219/IPOL\\_STU%282015%29542219\\_EN.pdf](http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2015/542219/IPOL_STU%282015%29542219_EN.pdf) Letzter Zugriff 21.01.2016
23. **Patientenrelevante Endpunkte in der Onkologie, Vereinbarkeit von Studienergebnissen und Therapiezielen.** Fachsymposium veranstaltet von Springer Medizin, MSD, Pfizer, Deutsche Krebsgesellschaft am 08.10.2015. Vortrag von Thomas Müller: Endpunktdiskussion – Die Sichtweise des G-BA.
24. **Light DW, Lexchin J (2015).** The FDA's new clothes. *BMJ* 351:h4897
25. **Husereau 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.
26. **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.
27. **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.
28. **Lange S (2015).** Besonderheiten von Onkologischen Studien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln. *Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. wesen (ZEFQ)* <http://dx.doi.org/10.1016/j.zefq.2015.08.003>
29. **Light DW (2015).** Why do cancer drugs get such an easy ride. *BMJ* 350:h2068