

Adaptive Marktzulassung von Arzneimitteln – oder: zwischen Vision und Illusion

Peter Kleist

Wussten Sie, dass die Arzneimittelbehörden erst seit etwa 50 Jahren den Wirksamkeitsnachweis für ein neues Arzneimittel einfordern? Früher reichten Daten zur Verträglichkeit und Sicherheit. Ausschlaggebend für den Paradigmenwechsel war die Thalidomid-Katastrophe zu Beginn der 60er Jahre. Das klingt wie ein Widerspruch, denn stand seinerzeit nicht ausschliesslich die Arzneimittelsicherheit im Fokus? Die Antwort ist Ja und Nein. Natürlich wurden die Sicherheitsauflagen vor der Zulassung eines Arzneimittels vehement verschärft, aber zudem reifte auch die Erkenntnis, dass man die Sicherheit erst dann angemessen beurteilen kann, wenn der Nutzen eines Arzneimittels bekannt ist.

Doch wie viel Evidenz ist notwendig, um das Nutzen-Risiko-Profil angemessen beurteilen und einem neuen Arzneimittel Marktreife attestieren zu können? In den letzten Jahrzehnten sind die Zulassungsanforderungen kontinuierlich gestiegen; der Anspruch an Zahl, Umfang und Dauer klinischer Studien wurde immer weiter nach oben geschraubt. Der Preis dafür ist allerdings sehr hoch, nicht nur für die pharmazeutische Industrie, welche die Entwicklungskosten trägt – es dauert durchschnittlich zwölf Jahre, bis ein Arzneimittel auf den Markt kommt und Patienten Zugang zu einer innovativen Therapie erhalten. Zudem täuscht das gegenwärtige Zulassungssystem eine Sicherheit vor, die in Wirklichkeit nicht existiert. Diverse Arzneimittel mussten wieder vom Markt genommen werden, nachdem erst die Anwendung im medizinischen Alltag Sicherheitsprobleme offenbarte – trotz vorgeschalteten Entwicklungsprogrammen mit vier- und fünfstelligen Patientenzahlen.

Es ist ein Irrtum zu glauben, dass eine als experimentell und potentiell riskant angesehene Substanz mit dem «magischen Moment» der Marktzulassung zu einem wirksamen und sicheren Arzneimittel mutiert. Diese Sichtweise teilen inzwischen auch die weltweit führenden Arzneimittelbehörden, die deshalb seit geraumer Zeit Überlegungen zu alternativen Zulassungsmodellen anstellen. Mit ihnen soll das Dilemma zwischen den Forderungen nach frühem Marktzutritt und ausreichender Evidenz gelöst werden. Das neue Schlagwort heisst «adaptive Marktzulassung», bezugnehmend auf einen aktuellen State-of-the-Art-Artikel von Hans-Georg Eichler, dem ehemaligen Medizinischen Direktor der Europäischen Arzneimittel-Agentur [1]. Bahnt sich ein erneuter Paradigmenwechsel bei der Arzneimittelzulassung an?

dunkel gibt, ist die adaptive Marktzulassung wie ein Lichtdimmer für verschiedene Helligkeitsstufen. Die Idee der adaptiven Marktzulassung trägt dem Umstand Rechnung, dass Zulassung nicht die einmalige Entscheidung zu einem bestimmten Zeitpunkt bedeutet, sondern ein kontinuierlicher (Lern-)Prozess ist, der den gesamten Lebenszyklus eines Arzneimittels umfasst. Stufenweiser Wissenszuwachs sollte konsequenterweise in der stufenweisen Zulassung zum Ausdruck kommen.

Ganz neu ist diese Idee nicht. Bereits heute werden vielversprechende Arzneimittel zur Behandlung lebensbedrohender Erkrankungen beschleunigt zugelassen – auf Basis vorläufiger Daten und mit der Auflage, den Wirksamkeits- und Sicherheitsnachweis zu einem späteren Zeitpunkt nachzuliefern. Was heute eine Ausnahme ist, könnte im Rahmen eines adaptiven Zulassungsmodells konzeptionell zum Regelfall werden. Konzeptionell deshalb, weil viele Spielarten denkbar sind [1]. Beispielsweise könnte eine initiale Marktzulassung aufgrund positiver Daten zu einem Biomarker erteilt werden; Studienergebnisse zu einem harten klinischen Endpunkt rechtfertigten anschliessend eine vollwertige Zulassung. Oder die erste Zulassung betrifft restriktiv nur eine eng umschriebene Patientengruppe, die in Abhängigkeit von der Datenlage sukzessive ausgedehnt werden kann. Noch einen Schritt weiter gehen Überlegungen in Richtung einer völligen Entkoppelung von Wirksamkeits- und Sicherheitsnachweis: ersterer wie bisher vor der Zulassung, im Rahmen kontrollierter Studien und an eindeutig definierten, überschaubaren Patientenkollektiven, letzterer erst nach der initialen Zulassung, an einer unselektionierten Population und unter Bedingungen des medizinischen Alltags. Kein «one size fits all», sondern ein fallbezogenes Vorgehen, das – basierend auf medizinischer Notwendigkeit und potentielltem Nutzen des Arzneimittels – eine prospektiv zwischen Firma und Behörde vorgenommene Abstimmung erfordert.

Die Idee der adaptiven Marktzulassung klingt vielversprechend. Von den Arzneimittelbehörden geht ein klares Signal aus, grössere Risiken in Kauf nehmen zu wollen, vor allem das «Risiko des Ungewissen». Patienten, Ärzte und die pharmazeutische Industrie begrüssen diese Entwicklung. Bis ins Letzte durchdacht ist der Ansatz allerdings nicht. Noch sind viele Fragen der praktischen Umsetzung zu beantworten – zum Beispiel: Sind Patienten vor der Behandlung mit einem (nur) initial zugelassenen Arzneimittel besonders aufzuklären? Müssen sie schriftlich einwilligen? Wer übernimmt die Haftung im Fall von Gesundheitsschäden aufgrund der unzureichenden Sicherheitsevaluation eines Arzneimittels? Wie müssen Risikomanagement und Überwachungssysteme in der Postmarketingphase ausgebaut werden? Ist das Patentrecht



Peter Kleist

Der Autor erklärt:
Der gesamte Beitrag ist ein Ausdruck von Interessenkonflikten.

Was bedeutet «adaptive Zulassung»?

Während wir das gegenwärtige System mit einem Lichtschalter vergleichen können, bei dem es nur hell und

anzupassen? Und nicht zuletzt: Wie werden die unzähligen nationalen Behörden, die für die Preisfestsetzung bzw. Kostenerstattung von Arzneimitteln zuständig sind, in das System integriert?

Von der Vision zur Illusion

Auch wenn die Marktzulassung zukünftig kein «magischer Moment», sondern ein Prozess sein soll, so gibt es doch einen Zeitpunkt, an dem sich schlagartig vieles ändert: den der Markteinführung, der freien Verfügbarkeit eines neuen Arzneimittels. Wegen der nicht vergleichbaren Situation vor und nach der Zulassung basiert das Konzept der adaptiven Marktzulassung auf Grundannahmen bzw. -voraussetzungen.

Eine Grundvoraussetzung besteht darin, dass essentielle Daten zur Charakterisierung der Wirksamkeit und Sicherheit tatsächlich in der Postmarketingphase erbracht werden können. Nun lassen sich mit observationellen Ansätzen wie Kohortenstudien oder Patientenregistern nicht alle Fragen beantworten. Eine als notwendig erachtete randomisierte Studie kann jedoch an der fehlenden Machbarkeit scheitern, wenn die Patienten, die das betreffende Arzneimittel auf normalem Verschreibungsweg erhalten können, keine Teilnahmebereitschaft zeigen. In vielen Fällen dürfte es sich sogar verbieten, solche Studien durchzuführen: Entwickelt sich eine neue Therapie zum Standard, lässt sich eine inferiore Kontrollbehandlung zur Nutzenabsicherung kaum ethisch rechtfertigen [2]. Der Einschluss von Patienten in eine Studie zur Untersuchung der Sicherheit ist ebenfalls ethisch fragwürdig, wenn bereits Anhaltspunkte für ein Risiko vorliegen [3]. Werden die erforderlichen Daten letztlich nicht erbracht, stehen die Arzneimittelbehörden erneut vor einem Dilemma: Sollen sie ein Arzneimittel wieder vom Markt nehmen, das für Patienten mit einer schweren Erkrankung die einzige Alternative darstellt? Oder sollen sie es auf dem Markt belassen – wohl wissend, damit das gesamte System zu untergraben [1, 4]?

Eine weitere Grundvoraussetzung für den adaptiven Ansatz ist, dass der Off-Label-Gebrauch eingedämmt werden kann. Die Promotion nicht zugelassener Anwendun-

gen seitens der Unternehmen wäre hart zu bestrafen. Schwieriger erscheint die «Disziplinierung» auf Ebene der Verschreiber. Entsprechende Appelle dürften kaum genügen, insbesondere dort, wo ein ausgedehnter Off-Label-Gebrauch zur Tradition gehört. Fraglos wirkungsvoller sind Überwachungsmaßnahmen wie die kontrollierte Abgabe an autorisierte Ärzte, ein Verschreibungs-Monitoring, die Registrierung der Patienten und die Verifizierung der Diagnosen. Der Unterschied zu einem Early-Access-Programm mit einem noch nicht zugelassenen Arzneimittel wäre dann jedoch nur graduell – abgesehen davon, dass die Firma mit einem zugelassenen Produkt bereits Umsatz verbuchen kann. Würden solche Mechanismen zur Regel, könnte unser Gesundheitssystem rasch an eine Belastungsgrenze stossen [4].

Schlusswort

So vielversprechend die Idee der adaptiven Marktzulassung auch sein mag: Von einem Paradigmenwechsel bei der Arzneimittelzulassung sind wir noch weit entfernt. Das Konzept ist noch nicht reif. Und vielleicht auch nicht die Zeit – nämlich für ein System, das von einer risikaversen Gesellschaft verlangt, mit dem Risiko des Ungewissens umzugehen.

Korrespondenz:

Dr. med. Peter Kleist
GlaxoSmithKline AG
Talstrasse 3-5
CH-3053 Münchenbuchsee
[peter.m.kleist\[at\]gsk.com](mailto:peter.m.kleist[at]gsk.com)

Literatur

- 1 Eichler HG, Oye K, Baird LG, et al. Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 91(3):426–37.
- 2 D'Agostino RB. Changing end points in breast-cancer drug approval – the Avastin story. *N Engl J Med.* 2011;365:e2. doi: 10.1056/NEJMp1106984.
- 3 Mello MM, Goodman SN, Faden RR. Ethical considerations in studying drug safety – the Institute of Medicine report. *N Engl J Med.* 2012; 367(10):959–64.
- 4 Woodcock J. Evidence vs. access: can twenty-first-century drug regulation refine the tradeoffs? *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(3):378–80.