https://gen-ethisches-netzwerk.de/node/3369

Gen-ethischer Informationsdienst

Fortschritte für die Industrie

EMA plant neues Modell der Medikamentenzulassung

AutorIn
Jörg Schaaber

Neue Medikamente werden in immer kürzerer Zeit zugelassen, ein Ende dieses Beschleunigungsprozesses ist nicht abzusehen. Im Gegenteil: Die Europäische Zulassungsbehörde treibt ihn weiter voran. Die Frage ist: Wie wenig Evidenz darf es denn noch sein?

Bemerkenswerte Fortschritte bei Krebsmedikamenten. Bemerkenswerte Fortschritte bei den Orphan drugs. Bemerkenswerte Fortschritte im Bereich der personalisierten Medizin“, so postulierte Gesundheitsministerin Edith Schippers auf dem von der niederländischen EU-Präsidentschaft eigens veranstalteten Treffen „Innovationen für PatientInnen“ Anfang März dieses Jahres. „Das bedeutet Hoffnung für viele schwer kranke PatientInnen! Es ist deshalb nur logisch, dass PatientInnen schnelleren Zugang fordern.“1

Vielleicht ist Schippers den Superlativen aufgesessen, mit denen neue Medikamente in den Medien angepriesen werden. In den USA haben zwei Wissenschaftler fünf Wochen lang erfasst, wie Krebsmedikamente in den Medien beschrieben werden: 97 mal fanden sie Aussagen wie „Durchbruch“, „Wunder“, „revolutionär“ oder „lebensrettend“.2 Die meisten dieser Behauptungen waren allerdings nicht durch wissenschaftliche Fakten gedeckt.

Denn dass PatientInnen durch neue Krebsmedikamente länger leben, ist eher die Ausnahme als die Regel. Eine Übersicht aller Krebsmittel, die zwischen 2008 und 2012 in den USA auf den Markt kamen, zeigt, dass nur ein Drittel lebensverlängernd wirkte. Und nur für ein Medikament von 15, die in den USA beschleunigt zugelassen wurden, ohne dass ein Überlebensvorteil gezeigt werden konnte, wurde später doch noch belegt, dass die PatientInnen länger leben.3 Der Nutzen der Neuerungen, die durch beschleunigte Verfahren schneller zur Verfügung stehen, ist also durchaus zweifelhaft.

Wie selten neue Produkte echte Fortschritte bringen, zeigt auch eine Bewertung der unabhängigen französischen Arzneimittelzeitschrift *Prescrire*. Demnach können in den letzten zehn Jahren nur 0,3 Prozent aller in der EU neu zugelassenen Mittel als therapeutischer Durchbruch gelten. 0,8 Prozent waren bedeutend besser als ältere Medikamente, weitere 5,3 Prozent *etwas* besser. 18,7 Prozent boten möglicherweise geringe Vorteile, gut die Hälfte brachte nichts Neues. Dagegen mussten 17,2 Prozent als nicht akzeptabel bewertet werden.4

Schneller nicht gleich besser

Wenn heute Beschleunigung gefordert wird, geht oft unter, dass Zulassungen bereits erheblich schneller erteilt werden als früher. Bereits 2009 stellte die EU-Kommission fest, dass sich der Zeitraum von der Patentanmeldung bis zur Zulassung von Mitte der 1970er Jahre bis zum Ende des letzten Jahrtausends von über elf auf unter sechs Jahre halbiert hatte.

Die europäische Zulassungsbehörde (*European Medicines Agency*, EMA) bietet bereits jetzt mehrere Wege, Arzneimittel schneller zuzulassen. Dazu gehört neben der beschleunigten Zulassung für (angeblich) vielversprechende Medikamente die Regelung zu den so genannten *Orphan drugs*, den Medikamenten gegen seltene Erkrankungen. Für sie gelten, unter anderem wegen der kleinen PatientInnenzahlen, deutlich geringere Anforderungen an die Evidenz - was immer öfter zu absurden Zulassungen führt.[5]

Außerdem ist die „Zulassung unter Auflagen“ möglich für Mittel, die gegen eine lebensbedrohliche oder schwer behindernde Erkrankung eingesetzt werden, für die aber die vorhandene Evidenz für eine Genehmigung nicht ausreicht. Der Hersteller ist dann verpflichtet, weitere Studien durchzuführen. 24 Medikamente wurden unter diesem Reglement zwischen 2006 und 2014 zugelassen. Nach Einschätzung von *Prescrire* hat kein einziges davon PatientInnen einen bedeutsamen Fortschritt gebracht, dafür aber jede Menge unerwünschte Wirkungen (siehe Kasten: Cabozantinib). Außerdem werden die verlangten Studien öfters nicht zeitgerecht oder gar nicht begonnen.

Obwohl die bereits existierenden beschleunigten Zulassungswege etliche Fragen aufwerfen, haben weder die EMA noch die EU-Kommission eine systematische Evaluation des Nutzens dieser Sonderwege für PatientInnen durchgeführt. Stattdessen werden die nächsten neuen Modelle propagiert. Dahinter stehen die Interessen der Pharmaindustrie: Jeder Tag einer früheren Zulassung bedeutet höheren Umsatz und Gewinn, weil sich damit die Periode der durch Patentschutz gesicherten Exklusivvermarktung verlängert.

Da eine noch kürzere Bewertungszeit für neue Medikamente ohne Qualitätsverlust kaum noch zu realisieren ist, setzt Big Pharma derzeit auf ein Aufweichen der Zulassungskriterien: *Weniger* und *kürzere* Studien sollen ausreichen. Das Vorhaben hat bei der EMA unter der Bezeichnung *Adaptive Licensing/Pathways* bereits das Stadium eines Modellversuchs erreicht.[6]

Adaptierte Zulassung

Kurz gesagt bedeutet *Adaptive Licensing* eine schnellere Zulassung auf Basis unvollständiger Evidenz. Die fehlenden Daten sollen erst während der Anwendung an PatientInnen generiert werden. Statt verblindeter, randomisierter klinischer Studien (RCT) - der Goldstandard zur Prüfung von Arzneimitteln - sollen zum Beispiel Daten aus Behandlungsregistern oder von Krankenkassen herangezogen werden.[7] Das Ganze wird dann schönfärberisch „Big Data“ genannt - man könnte auch sagen: Masse statt Klasse.

Das ist eine Kampfansage an gute Wissenschaft. Statt zur Kenntnis zu nehmen, dass die Evidenz für neue Arzneimittel bei der Zulassung bereits jetzt oft bescheiden ist (siehe Kasten: So tun als ob) und häufig auch später nicht besser wird, soll eine weitere Aufweichung der Kontrolle und die Verlagerung der Wissensgewinnung in die tägliche Praxis von ÄrztInnen Verbesserungen bringen. Für PatientInnen stimmt dieses Paradigma sicher nicht, sehr wohl aber für die Hersteller.

Sie führen dabei die sogenannte „personalisierte Medizin“ ins Feld, einen Begriff, der suggerieren soll, dass jeder Patient eine maßgeschneiderte Behandlung erhält.[8] Als Rechtfertigung für den weitgehenden Verzicht auf randomisierte klinische Studien wird vorgeschoben, dass PatientInnen nach der Zulassung nicht mehr bereit seien, sich zufällig einer Therapie zuordnen zu lassen, wenn sie doch die Möglichkeit hätten, das neue, (vermeintlich) bessere Medikament zu erhalten.

Tatsächlich werden sie beim *Adaptive Licensing* aber das Nachsehen haben, denn Erkenntnisse über unerwünschte Wirkungen oder schlechte Wirksamkeit werden erst nach der Zulassung gewonnen. Zudem geht mit dem Modell eine Verlagerung der ökonomischen Kosten einher: Nicht die Hersteller würden die

Kosten der Studien tragen, sondern die Krankenkassen, die die neuen Medikamente als Behandlung zu bezahlen hätten. Mithin trüge die Allgemeinheit die Kosten der weiteren Evidenzgewinnung, während die Gewinne aus dem Medikamentenverkauf selbstverständlich privat bleiben.

Europäische Initiativen

Aber nicht nur das EMA-Projekt *Adaptive Licensing* ist auf eine deutliche Zulassungsbeschleunigung gerichtet. So hat die Europäische Kommission Anfang 2015 die Expertengruppe STAMP (*Safe and Timely Access to Medicines for Patients*) eingerichtet, die sie bei der Gestaltung und Umsetzung der EU-Gesetzgebung berät.9 Beteiligt sind auch externe ExpertInnen, etwa die *TI Pharma Escher Platform*, ein Denktank an der Universität Utrecht, der gleich beim ersten STAMP-Treffen seine industriefinanzierte Studie zur „Zulassung unter Auflagen“ vorstellen durfte.10 Auch stellte die EMA das Projekt *Adaptive Licensing* gleich mehrfach bei STAMP vor und holte sich so den Segen von Kommission und Mitgliedstaaten.

2016 ist die EMA noch mit einer weiteren Initiative an den Start gegangen: PRIME (*Priority Medicines*) soll kleinere und mittlere Unternehmen schon bei der Planung von Studien beraten und damit den „frühzeitigen Zugang zu nützlichen und sicheren neuen Medikamenten sicherstellen“ sowie „patientenzentrierte Innovation und einen dynamischen Life Sciences Sektor in Europa unterstützen“.11

Wer kontrolliert wen?

Es ist nicht einfach, die vielen parallel laufenden, sich teils ergänzenden oder miteinander verflochtenen Initiativen zur Zulassungspolitik einzuordnen. Vieles ist allgemein gehalten und mehr Postulat als Programm, anderes wie *Adaptive Licensing* schon in der Erprobung. Unabhängig davon ist die enge Kooperation und Verflechtung zwischen Pharmafirmen, Kontrollbehörden und öffentlichen Bewertungsagenturen, die über die Erstattungsfähigkeit entscheiden, problematisch. So muss sich beispielsweise der leitende EMA-Angestellte Hans-Georg Eichler fragen lassen, wie es mit seiner Rolle als Kontrollbeamter zu vereinbaren ist, wenn er gemeinsam mit PharmamanagerInnen im Leitungsgremium von *New Drug Development ParadIGmS* (NEWDIGS) sitzt. Die vom *Center for Biomedical Innovation* am *Massachusetts Institute for Technology* (MIT) in den USA gegründete und wesentlich von der Industrie finanzierte Initiative hat nach eigenen Angaben „dazu beigetragen, das Adaptive Licensing/Pathways-Pilotprogramm bei der EMA zu gestalten“.12 Wie eng die Zusammenarbeit ist, zeigt auch ein Workshop, den NEWDIGS im Juni 2016 bei der EMA durchführte.13

Die Gefahr besteht, dass die EMA zunehmend zum Co-Entwickler neuer Medikamente wird und ihre eigentliche Rolle als unabhängige Prüfinstanz zum Schutz von VerbraucherInnen und PatientInnen vernachlässigt. Es muss aber gewährleistet werden, dass zwischen Kontrolleuren und Kontrollierten klar getrennt wird. Ansonsten droht die Vereinnahmung staatlicher Strukturen durch private Interessen. Das kann nicht im Sinne von PatientInnen und Versicherten sein.

- 1Innovation for the patient, Amsterdam, 01.-02.03.16. Die vollständige Rede findet sich im Netz unter http://english.eu2016.nl/documents oder www.kurzlink.de/gid237_b.
- 2Matthew V. Abola und Vinay Prasad: The use of superlatives in cancer research, in: JAMA Oncology 2016; 2, S.139 ff.
- 3Chul Kim und Vinay Prasad: Cancer drugs approved on the basis of surrogate end point and subsequent overall survival: an analysis of 5 years US Food and Drug Administration Approvals, in: JAMA Internal Medicine 2015; 1785, S.1992 ff.
- 4New drugs and indications in 2014, in: Prescrire International 2015; 24; S.107 ff.
- 5Ein Beispiel ist Alipogentiparvovec (Produktname Glybera). Vgl. zur Zulassung von Orphan Drugs: Jörg Schaaber: Nutzen per Gesetz. Kein Schutz für PatientInnen mit seltenen Krankheiten, in Pharma-Brief Nr. 4-5/2015, S.1 f.
- 6Vgl. Jörg Schaaber: Arzneimittelsicherheit ade, in: Pharma-Brief Nr. 8-9/2015, S. 3 ff.

- 7Jürgen Windeler: Real World Data - Ein Gewinn für die Nutzenbewertung? IQWIQ-Herbstsymposium 2015, im Netz unter www.iqwig.de oder www.kurzlink.de/gid237_c.
- 8Vgl. Michael J. Joyner und Nigel Paneth: Seven questions for personalized medicine. JAMA 2015; 314, S. 999 f. sowie Gen-ethisches Netzwerk: Individualisierte Medizin, September 2013.
- 9EU Commission: Scope and Operation of STAMP. Presentation at first meeting, 2015, im Netz unter http://ec.europa.eu/health oder www.kurzlink.de/gid237_d.
- 10Jarno Hoekman et al.: Use of the conditional marketing authorisation pathway for oncology medicines in Europe. Presentation at first STAMP meeting, 2015, im Netz unter http://ec.europa.eu/health oder www.kurzlink.de/gid237_e.
- 11EMA: PRIME. Presentation at third STAMP meeting, 2015, im Netz unter http://ec.europa.eu/health oder www.kurzlink.de/gid237_f.
- 12NEWDIGS: Adaptive Biomedical Innovation, 2016, im Netz unter http://newdigs.mit.edu/programs-projects. Die Mitglieder finden sich unter http://newdigs.mit.edu/team.
- 13NEWDIGS: Adaptive Design Laboratory, 01. und 02.06.16, im Netz unter http://newdigs.mit.edu/upcoming-events.

Informationen zur Veröffentlichung

Erschienen in:
GID Ausgabe 237 vom September 2016
Seite 37 - 39