



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte



Zulassung innovativer Arzneimittel

Harald Enzmann



Heidelberg am Neckar



Heilung

Entwicklung innovativer Arzneimittel

Behandlung

Heidelberg am Neckar

Entwicklung innovativer Arzneimittel *Behandlung*

Entwicklungs-
beschuß



Industrie

Zulassung



EUK
(EMA / CHMP)

Zusatz-
Nutzen



GBA
(IQWiG)

Erstattung
und Preis



GKV
und
Hersteller

Behandlung-
entscheidung



Patient/innen

Übersicht:

Grundzüge der Arzneimittelzulassung

- Zulassung in Deutschland und Europa („Wer“)
- Der Ablauf des Zulassungsprozess („Wie“)
- Die Inhalte der Arzneimittelzulassung („Was“)
- Abwägung von Nutzen und Risiko
 - Nutzen und Risiko in der Zulassungsentscheidung
 - Nutzen und Risiko in der Behandlungsentscheidung

Übersicht:

Grundzüge der Arzneimittelzulassung

- **Zulassung in Deutschland und Europa („Wer“)**
- Der Ablauf des Zulassungsprozess („Wie“)
- Die Inhalte der Arzneimittelzulassung („Was“)
- Abwägung von Nutzen und Risiko
 - Nutzen und Risiko in der Zulassungsentscheidung
 - Nutzen und Risiko in der Behandlungsentscheidung

Europäische Arzneimittelzulassung

Zentral



Innovativ



Dezentral

**> 40 Behörden
in der
EU/EEA**

**in Deutschland
PEI und BfArM**

Generisch

Bewertung innovativer Arzneimittel bei der EMA im Ausschuss für Humanarzneimittel



Übersicht:

Grundzüge der Arzneimittelzulassung

- Arzneimittelzulassung in Deutschland und Europa („Wer“)
- **Der Ablauf des Zulassungsprozess („Wie“)**
- Die Inhalte der Arzneimittelzulassung („Was“)
- Abwägung von Nutzen und Risiko
 - Nutzen-Risiko Bewertung der Zulassungsentscheidung
 - Nutzen-Risiko Bewertung der Behandlungsentscheidung

Ablauf des Zentralen Zulassungsverfahren



- ▶ Erster Clock Stop bis zu 6 Monate, zweiter Clock Stop etwa 1 Monat
- ▶ Bis zu 210 Tage für Zulassungsbehörde, bis zu 210 Tage für Antragsteller

Auswahl von CHMP-Rapporteur/ CoRapporteur Teams nach „best expertise“
Entwurf der Bewertung / Fragen durch Rapporteur- (CoRapporteur-) Teams

Ablauf der zentralisierten Zulassungsverfahren

Bedeutung der Rapporteurs



versus



Ablauf der zentralisierten Zulassungsverfahren Beteiligung von Patientinnen und Patienten



Patienten und Patientinnen Beteiligung auf verschiedenen Stufen

Übersicht:

Grundzüge der Arzneimittelzulassung

- Arzneimittelzulassung in Deutschland und Europa („Wer“)
- Der Ablauf des Zulassungsprozess („Wie“)
- **Die Inhalte der Arzneimittelzulassung („Was“)**
- Abwägung von Nutzen und Risiko
 - Nutzen-Risiko Bewertung der Zulassungsentscheidung
 - Nutzen-Risiko Bewertung der Behandlungsentscheidung

Die Inhalte der Arzneimittelzulassung

Die drei Eckpunkte der Beurteilung von Arzneimitteln

- **Wirksamkeit** = *Efficacy*
- **Unbedenklichkeit, Sicherheit** = *Safety*
- **Pharmazeutische Qualität** = *Quality*

Nicht: Preisgestaltung und Kostenerstattung in staatlichem Sozialsystem und Versicherungssystem

Die **WIRKSAMKEIT** von Arzneimitteln

**Beleg der erwünschten therapeutischen Wirkung
durch klinische Studien,**

typischerweise

- **Prospektiv, randomisiert, doppel-blind, gegen Placebo und/oder Standardtherapie**
- **Nicht-Unterlegenheit (gegen Standardtherapie) oder Überlegenheit der Wirksamkeit**
- **Klinisch relevanter Endpunkt**

Die **SICHERHEIT** von Arzneimitteln

Die drei Verteidigungslinien

- **Präklinisch – vor Studien am Menschen**
 - Ausschluß unvertretbarer Nebenwirkungen vor der Untersuchung am Menschen
 - Vorhersage zu erwartender Nebenwirkungen
- **In der klinischen Entwicklung - parallel zu oder in den Wirksamkeitsstudien**
 - Prospektiv
 - Doppel-blind
 - Gegen Placebo und/oder Standardtherapie
- **Nach Markteinführung**
 - Einzige Chance, sehr seltene Nebenwirkungen zu sehen
 - Überwachung von Nebenwirkungen (Pharmakovigilanz, PRAC)

Übersicht:

Grundzüge der Arzneimittelzulassung

- Arzneimittelzulassung in Deutschland und Europa („Wer“)
- Der Ablauf des Zulassungsprozess („Wie“)
- Die Inhalte der Arzneimittelzulassung („Was“)
- **Abwägung von Nutzen und Risiko**
 - **Nutzen-Risiko Bewertung der Zulassungsentscheidung**
 - **Nutzen-Risiko Bewertung der Behandlungsentscheidung**

Abwägung von Nutzen und Risiko

Erwünschte
Wirkungen

Unerwünschte
Wirkungen

Arzneimittelzulassung
Nutzen und Risiken abwägen

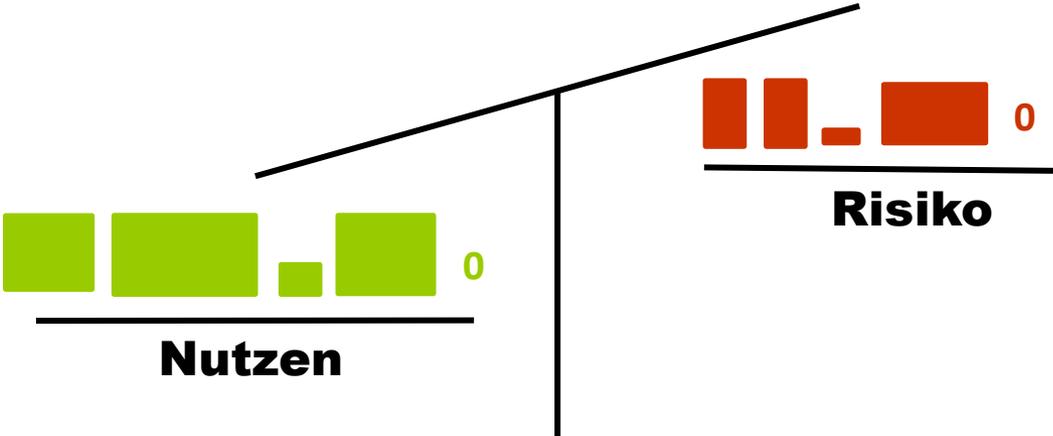
Beantragung der Zulassung eines Arzneimittels durch ein pharmazeutisches Unternehmen



Engagiert prüfen – sichere Arzneimittel zulassen
• Jährlich rund 2.000 neue Zulassungen für den deutschen und europäischen Markt

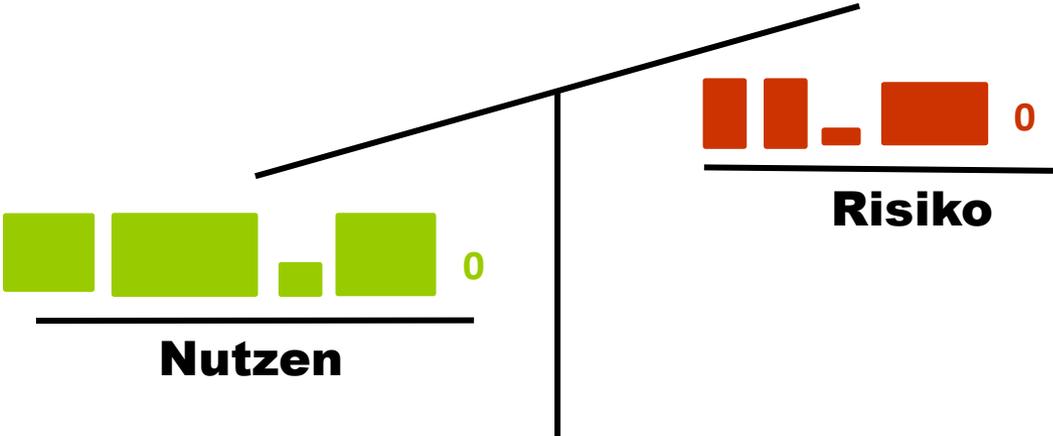
Sicher und wirksam:
Arzneimittelzulassung
durch das BfArM

Zulassungs- und individuelle Behandlungsentscheidung



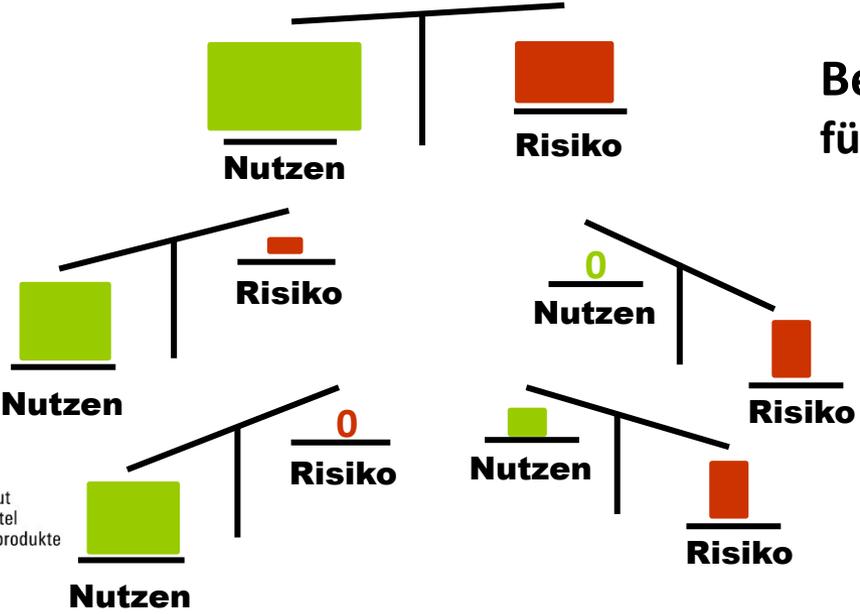
Zulassungsentscheidung:
für eine definierte Gruppe
von Patientinnen oder
Patienten

Zulassungs- und individuelle Behandlungsentscheidung



Zulassungsentscheidung:
für eine definierte Gruppe
von Patientinnen oder
Patienten

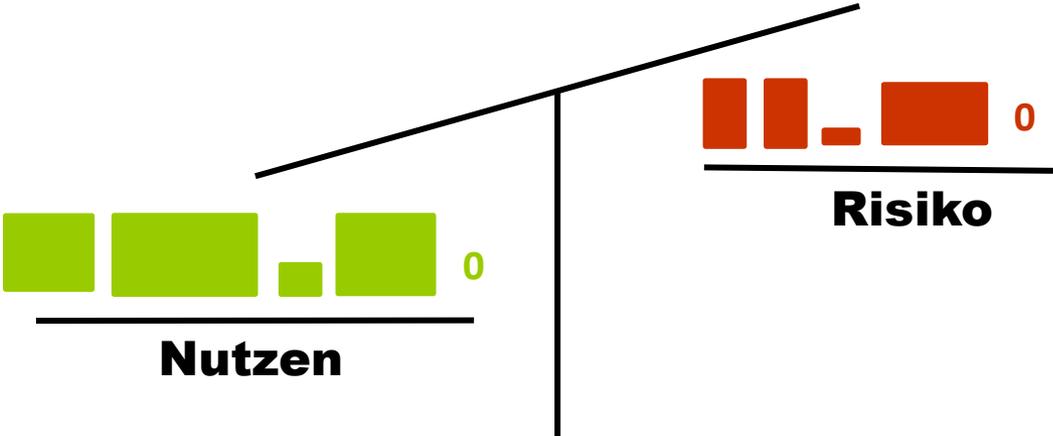
Das Nutzen – Risiko Verhältnis kann für individuelle Patienten negativ sein



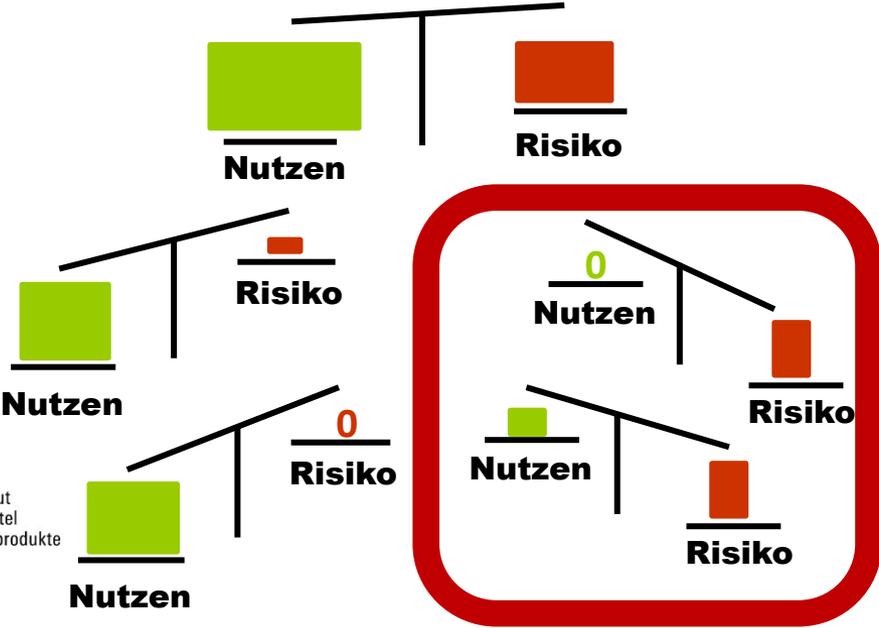
Behandlungsentscheidung
für einzelne Patientinnen oder Patienten

- Abhängig von **objektiven** individuellen Faktoren
- Abhängig von **subjektiven** individuellen Wertungen

Zulassungs- und individuelle Behandlungsentscheidung



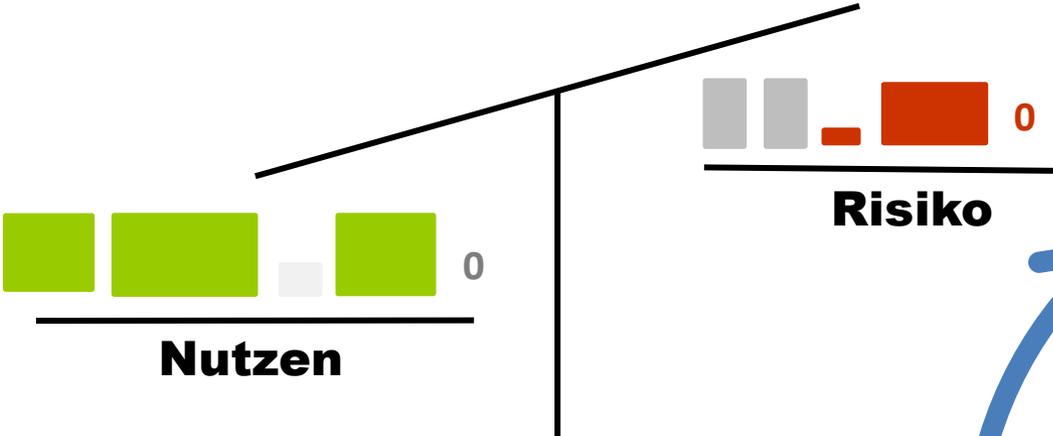
Zulassungsentscheidung:
für eine definierte Gruppe
von Patientinnen oder
Patienten



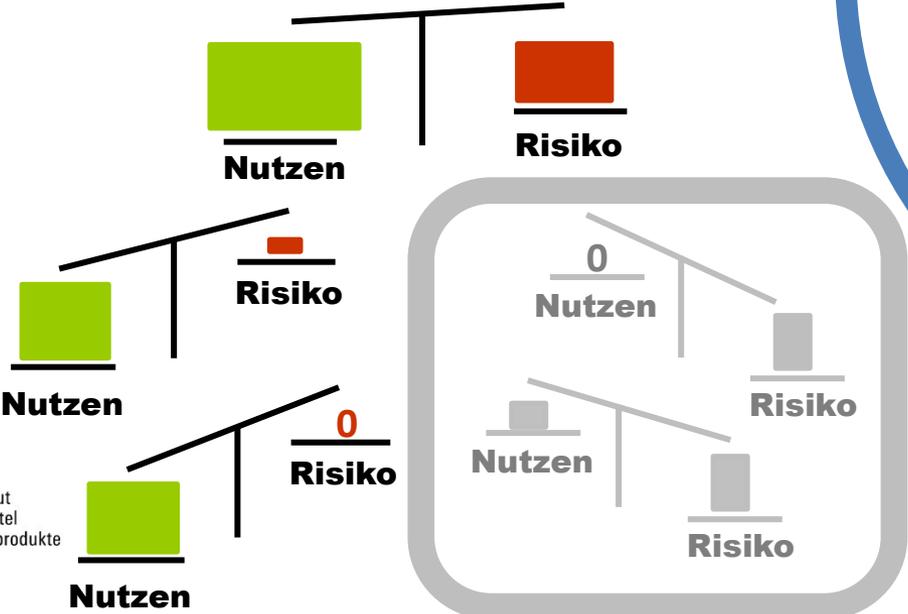
Behandlungsentscheidung:
für einzelne Patientinnen
oder Patienten

- Abhängig von **objektiven** individuellen Faktoren
- **Vorhersehbar:**
Kontraindikation
- **Nicht vorhersehbar**
Behandlungsabbruch

Zulassungs- und individuelle Behandlungsentscheidung



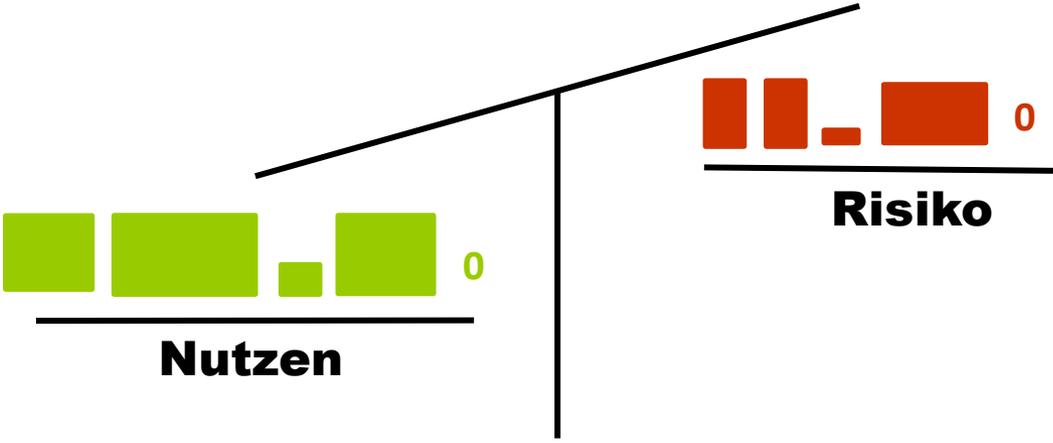
Zulassungsentscheidung:
für eine definierte Gruppe
von Patientinnen oder
Patienten



Behandlungsentscheidung:
für einzelne Patientinnen
oder Patienten

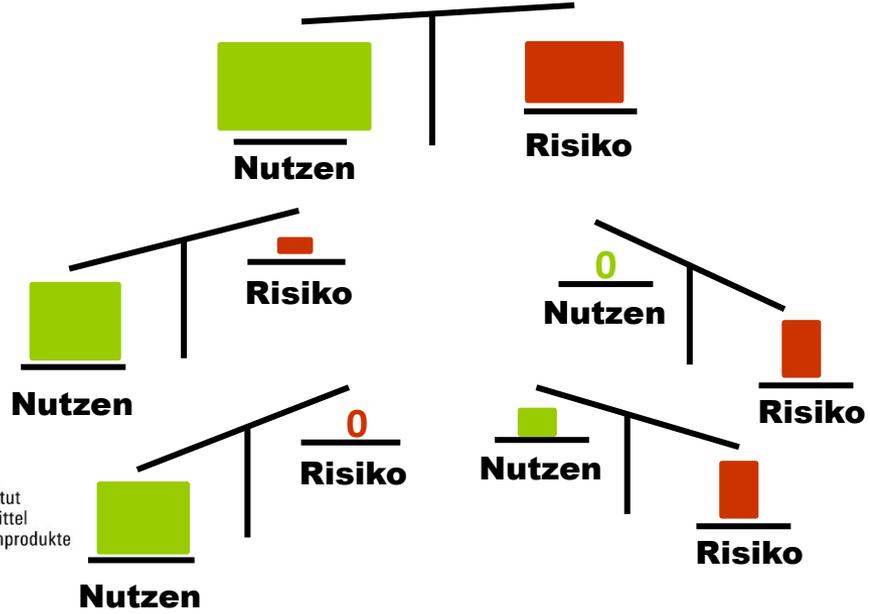
- Abhängig von **objektiven** individuellen Faktoren
- **Vorhersehbar:**
Kontraindikation
Anpassung der Zulassung,
Nutzen – Risiko (noch) günstiger

Zulassungs- und individuelle Behandlungsentscheidung



Zulassungsentscheidung:
für eine definierte Gruppe
von Patientinnen oder
Patienten

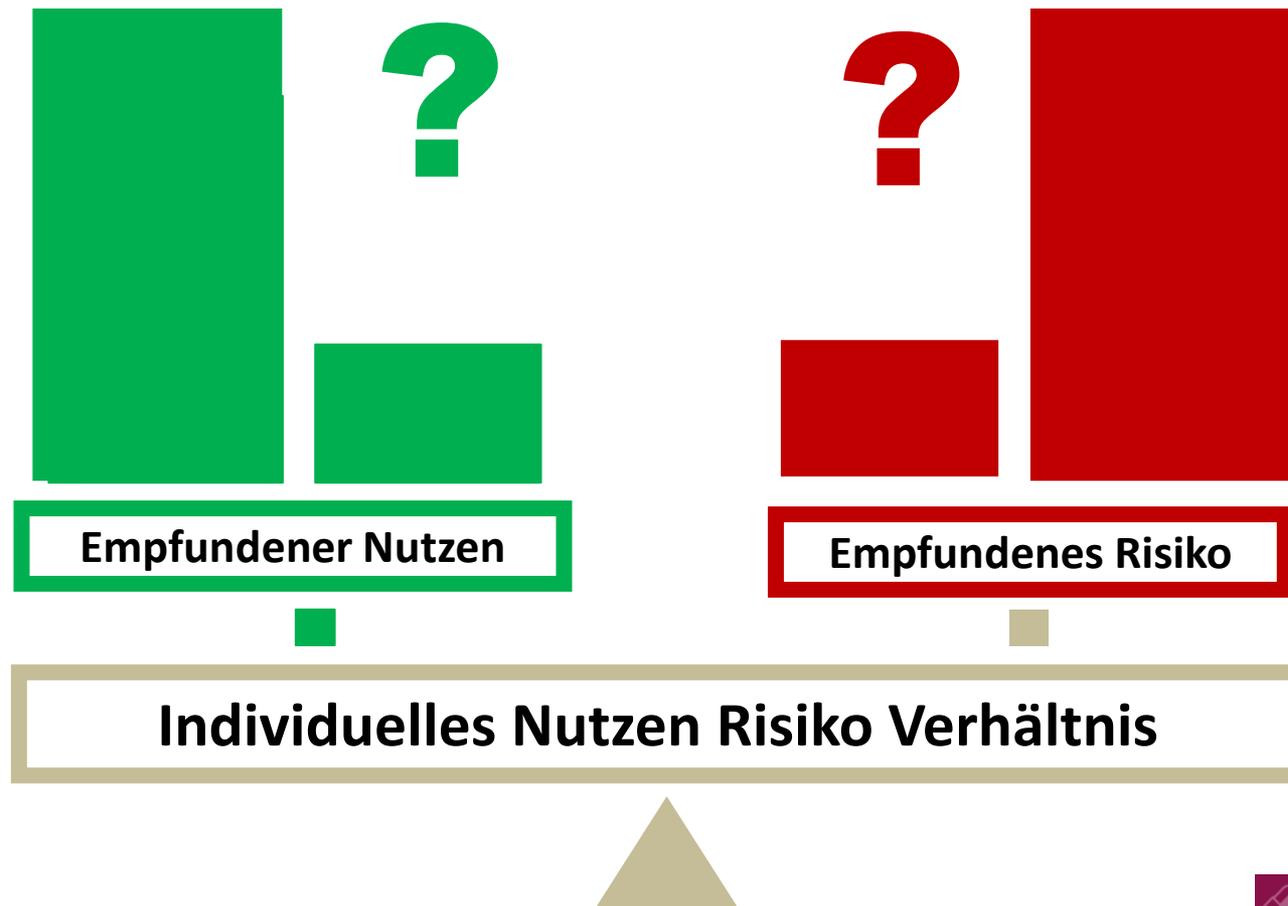
Trotz Zulassung kann das subjektive Nutzen–Risiko Verhältnis negativ sein



Behandlungsentscheidung:
für einzelne Patientinnen
oder Patienten

- Abhängig von **subjektiven** individuellen Wertungen

Individuelle Patienten **bewerten** die Wichtigkeit von Nutzen und Risiko individuell unterschiedlich



Die Bedeutung kann für individuelle Patienten/innen sehr unterschiedlich sein: z.B. Verlust der Haare



Ablauf der zentralisierten Zulassungsverfahren Beteiligung von Patientinnen und Patienten



Patienten und Patientinnen Beteiligung auf verschiedenen Stufen

Ergebnisse der Arzneimittelzulassung

- **Sicherung eines positives Nutzen – Risiko – Verhältnis**
- **Eine objektive Beschreibung und Bewertung des Nutzen, der Risiken, der Unsicherheiten als Grundlage für oder Beitrag zur Bewertung und Entscheidung von**
 - **Fachgesellschaften**
 - **HTA Einrichtungen**
 - **Kostenträgern**
 - **Patientinnen und Patienten mit ihren Ärztinnen und Ärzten**



Zulassung ist nur **EIN** Pfeiler der Brücke zum Behandlungserfolg

Entwicklungs-
beschluß



Industrie

Zulassung



EUK
(EMA / CHMP)

Zusatz-
Nutzen



GBA
(IQWiG)

Erstattung
und Preis



GKV
und
Hersteller

Behandlung-
entscheidung



Patient/innen

Zulassung ist nur **EIN** Pfeiler der Brücke zum
Behandlungserfolg

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

Entwicklungs-
beschluß



Industrie

Zulassung



EUK
(EMA / CHMP)

Zusatz-
Nutzen



GBA
(IQWiG)

Erstattung
und Preis



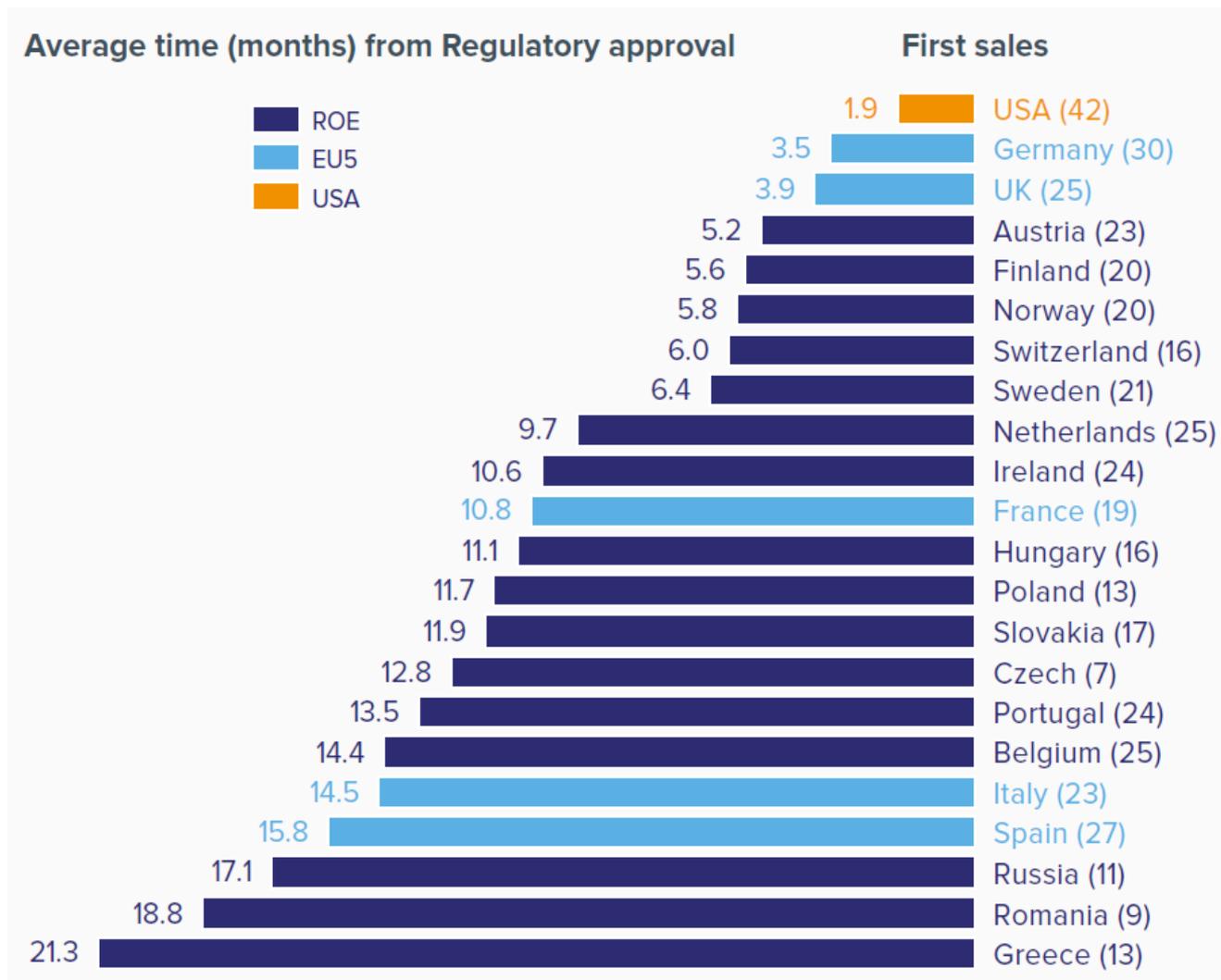
GKV
und
Hersteller

Behandlung-
entscheidung



Patient/innen

Timely Access to Innovative Medicines



Patients' Access to Innovative Oncology Medicines in Germany

Development decision

Industry

Marketing authorization

Regulators

Early benefit assessment

Reimbursement and pricing

GKV (insurers)

Treatment decision

Patients

AMNOG shortcut



Beispiel für den Umfang eines Zulassungsantrags



Grenzfall Ixempra (ixabepilone) - Brustkrebs

USA positive, Europa negativ

	Studie 1 (CA163046)	Studie 2 (CA163048)
„Well characterised target population of relevance for clinical practice“	Pat. mit fortgeschrittenem Mammakarzinom Resistent gegen Taxane und Resistent gegen Anthracyclinen oder hatten mind. bestimmte Menge an Anthracyclinen erhalten	Pat. mit fortgeschrittenem Mammakarzinom nach Anthracyclin- und Taxenvorbehandlung
Randomisation	Ja, Ixempra als add-on zu Xeloda (Capecitabine)	Ja, Ixempra als add-on zu Xeloda (Capecitabine)
Referenz	Capecitabinebehandlung	Capecitabinebehandlung
Verblindung	Nicht verblindet	Nicht verblindet
Prim. Endpunkt	Progressionsfreies Überleben (PFS)	Gesamtüberleben (OS)

Grenzfall Ixempra (ixabepilone) - Brustkrebs

USA positive, Europa negativ

	Studie 1 (CA163046)	Studie 2 (CA163048)
Wirksamkeit	<p>PFS: 5,8 vs 4, 2 Monate HR 0.75 (0.64-0.88)</p> <p>OS: 12.9 vs 11.1 Monate HR 0.90 (0.77-1.05)</p> <p>ORR 34,7% vs 14,3%</p>	<p>PFS: 6,2 vs 4, 4 Monate HR 0.79 (0.69-0.90)</p> <p>OS: 16.4 vs 15.6 Monate HR 0.90 (0.78-1.03)</p> <p>ORR 43,3% vs 28,8%</p>
Unbedenklichkeit	<p>Kombinationsarme: Hohe Abbruchrate, Hohe Rate an Grad 3 und 4 Toxizitäten, Hämatoxizität, febrile Neutropenien 5 und 7 % Neuropathie bei ca. 65% der Pat.; bei ca 24 % beeinträchtigt die Neuropathie die täglichen Verrichtungen, nur z.T. reversibel</p>	
Nutzen-Risiko-Bewertung CHMP	<p>Wirkung auf PFS und OS <2 Monate, OS nicht stat. sign. CHMP-Mehrheit: Ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis in Anbetracht der zusätzlichen Toxizität Abweichendes Minderheitenvotum betrachtet die Unterschiede für Progressionsfreies Überleben und Remissionsrate als <i>significant Nutzen</i> in der stark vorbehandelten Patientengruppe</p>	

Subjektive individuelle Wertung

Sicht einer Patientin mit Brustkrebs:

*“The mastectomy and loss of breast are **NOTHING** compared to the loss of my hair.”*

Die **GEWICHTUNG** der Nebenwirkung(en) durch die Patientinnen ist **ENTSCHEIDUNGSRELEVANT**

“Not a day goes by that I don’t regret doing the NN (therapy). Oh, if we could only turn back the hands of time!”

*“I **never, never, never** would have agreed to take NN if I was informed of **this 6.3% Risiko** (of permanent hair loss); **even a 3% Risiko...or any Risiko...**”*

Entscheidung nach individueller Wertung

Behandlungsentscheidung

für einzelne Patientinnen oder Patienten

- Abhängig von **individuell (subjektiv) unterschiedlichen Wertungen** des selben oder vergleichbaren Sachverhalts

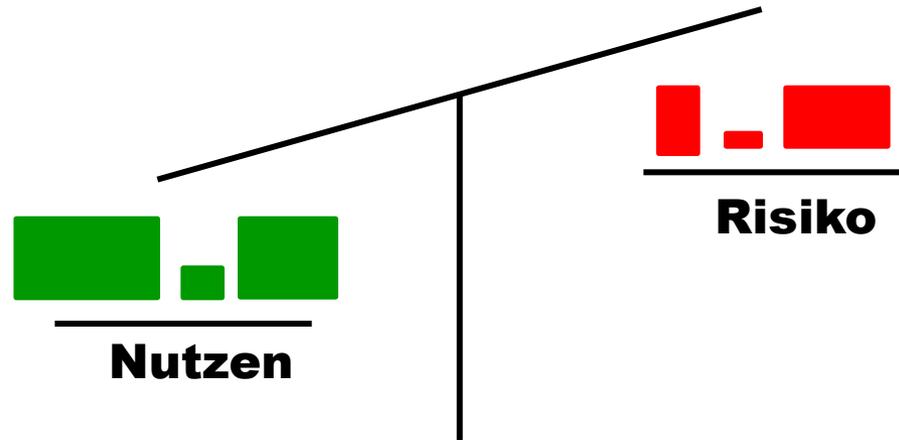


Kann NUR mit und VON der/dem individuellen Patientin/Patienten entschieden werden (Opt in, Opt out)

Opt out Entscheidung nach individueller Wertung

Zulassungsentscheidung
für eine definierte Gruppe von
Patientinnen oder Patienten

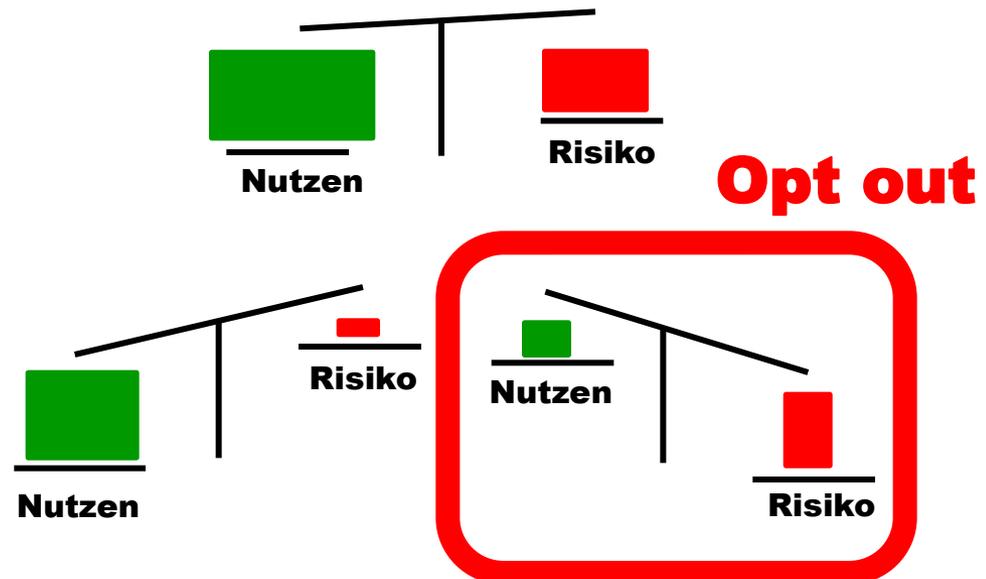
positiv



Behandlungsentscheidung
für einzelne Patientinnen oder
Patienten

- Abhängig von **individuell (subjektiv)** unterschiedlichen **Wertungen** des selben oder vergleichbaren Sachverhalts

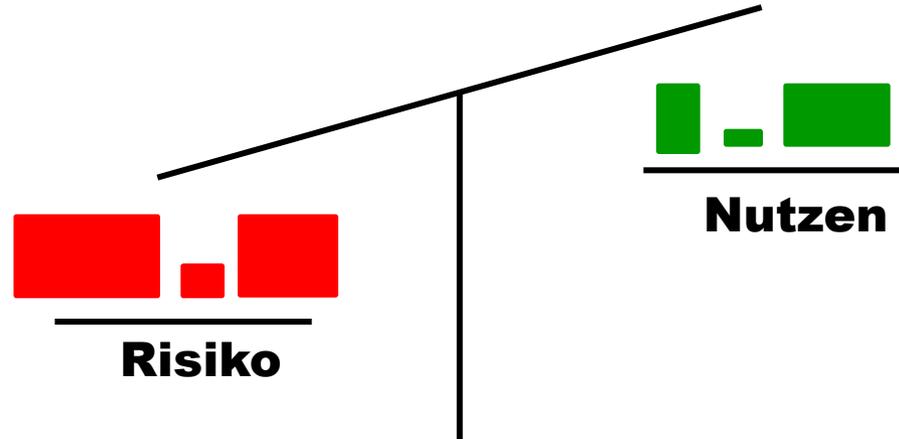
Opt out



Opt in Entscheidung nach individueller Wertung

Zulassungsentscheidung
für eine definierte Gruppe von
Patientinnen oder Patienten

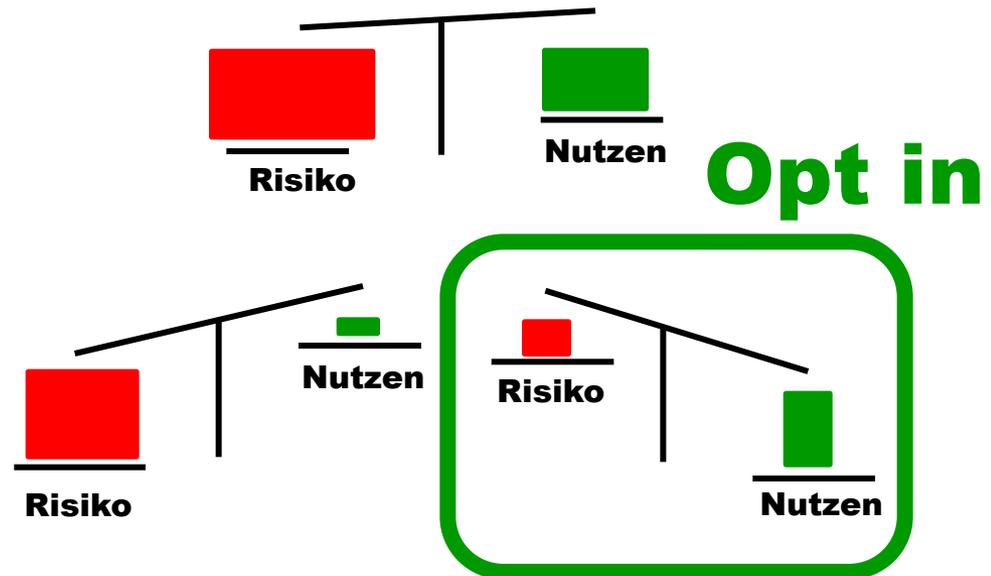
negativ



Behandlungsentscheidung
für einzelne Patientinnen oder
Patienten

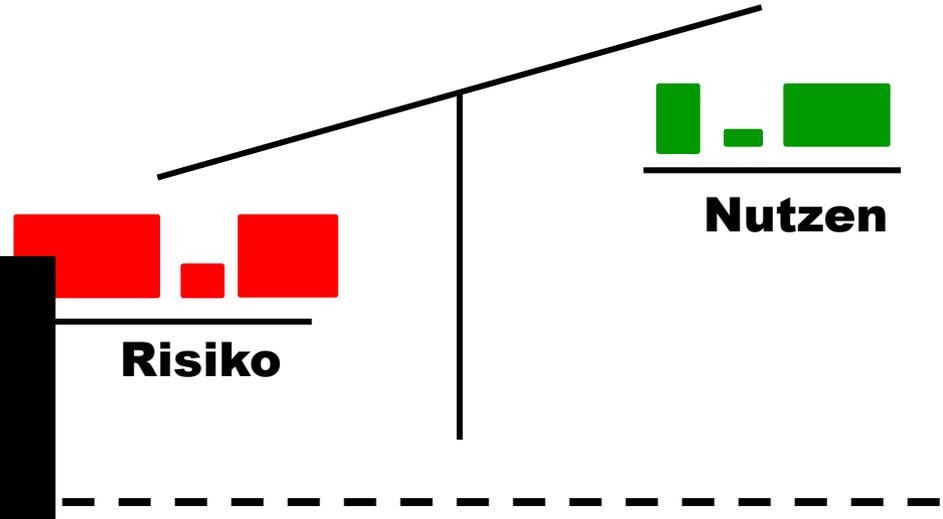
- Abhängig von objektiven individuellen Faktoren
- Abhängig von subjektiven individuellen Wertungen

Opt in



~~Opt In~~ Entscheidung nach individueller Wertung

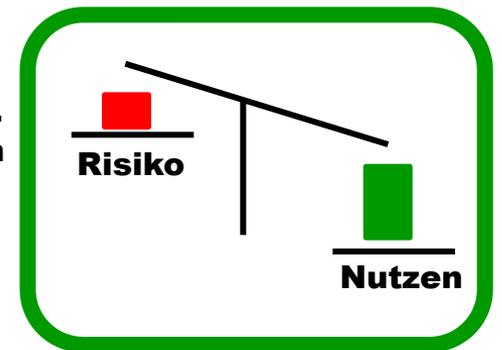
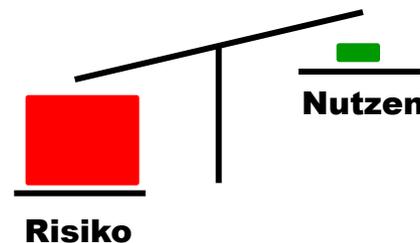
Keine



Behandlung
für einzelne
Patienten

Zulassung

- Abhängig von objektiven individuellen Faktoren
- Abhängig von subjektiven individuellen Wertungen



~~Opt In~~

Begrenzte Möglichkeiten zum “Opt in” in Deutschland

- **Off label use:** Ärztliche Therapiefreiheit, Kostenübernahme gemäß Entscheidung der off-label Kommission.
- **Importarzneimittel:** per Rezept in jeder Apotheke; Qualitätskontrolle und die Aufzeichnungspflicht werden nach §18 der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO), Einfuhr von Arzneimitteln gewährleistet.
- **Individueller Heilversuch:** Ärztliche Therapiefreiheit, hat nichts zu tun mit der Zulassung von Fertigarzneimitteln

The Last Straw Effect



... [the doctor] named, I think, a half percent [likelihood of a successful outcome] and that is of course very slim, but yeah, you want to hold on to that tightly ... such a remark gives hope

“What turned the scale was, well, I have nothing to lose... “

From a lecture given by Prof. Patrick Brown, University of Amsterdam, at EMA workshop on risk minimisation measures – London, 16. September 2015