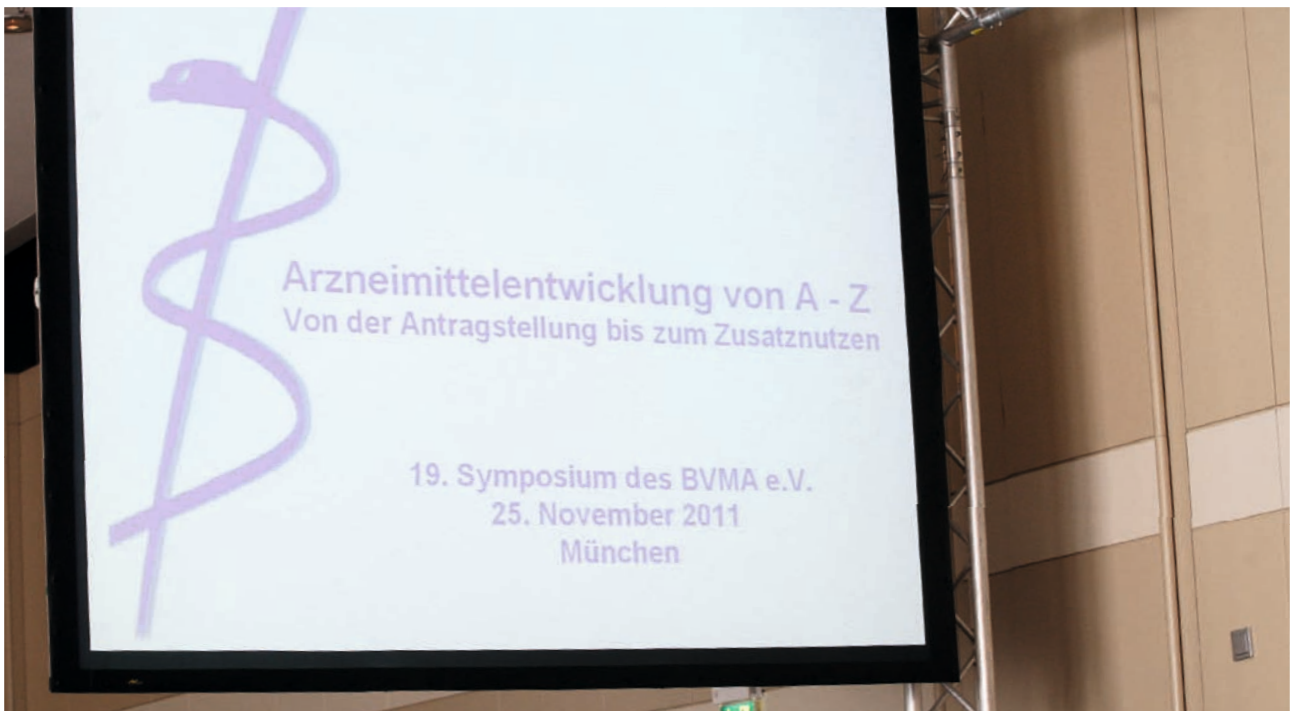


Arzneimittelentwicklung von A-Z – von der Antragstellung bis zum Zusatznutzen, Teil 2

Fortsetzung des feuilletonistischen Berichts über das 19. Symposium des Bundesverbands Medizinischer Auftragsinstitute e.V. (BVMA) am 25. November 2011 in München, der Gesagtes neutral und korrekt wiedergibt, aber manchmal auch aus eigener Sicht wertet.



Der Titel hätte auch lauten können: Arzneimittelentwicklung von **A-Z**: von **A**bwarten bis **Z**audern. Das jedenfalls ist der Eindruck, der sich aufdrängt. Zwei rote Fäden – einer wäre wohl zu einfach gewesen – zogen sich durch die Veranstaltung: Der eine ist das Datenmaterial, das elektronisch erfasst, verarbeitet, übermittelt und archiviert wird. Das klingt auf den ersten Blick faszinierend vereinfachend, ist es wohl aber nicht. Der andere, nicht weniger bedeutsam, nicht weniger aktuell, ist: Berichte, Berichte, Berichte – einer immer breiteren Öffentlichkeit zugänglich gemacht, jedenfalls, wenn es nach den Wünschen der Behörden geht.

Frau Gabriele Schwarz, BfArM Bonn, widmete sich dieses Jahr dem **Follow-Up von GCP-Inspektionen**. Und ihr Kollege Benda steuerte Statistik-bezogene Fallbeispiele dazu bei. Da behördliche Maßnahmen wohl nie selbsterklärend sind, besteht immer der Bedarf, einen Grund dafür zu finden. Und was eignet sich da besser als der Schutz des Patienten oder Prüfungsteilnehmers. Im Rückblick referierte Schwarz straff, schnell und kraftvoll über die Dinge, die ihr und ihren Kollegen Inspektoren insbesondere bei Nachinspektionen aufstoßen. Es sind wohl weniger die

direkten „Fehlbarkeiten“, als vielmehr die dahinter liegenden Ursachen, die entweder nicht gesucht, nicht erkannt oder nicht korrigiert wurden. Schwarz prangerte durchaus zu Recht die oft fehlenden Managemententscheidungen an, auch wenn man das Problem erkannt, isoliert und mit Verbesserungsvorschlägen bedacht habe. Zusammen auch mit ihrem Kollegen Benda warnte Schwarz vor systemischen Problemen. 15% GCP-Verfehlungen in einem Prüfzentrum könnten singulär sein, 15% fehlende Daten in 3 Prüfzentren ließen den „Wunsch“ aufkommen, auch noch drei weitere Prüfzentren zu inspizieren und dann, falls die Situation ähnlich sei, extrapolierte man eben auf 100% für alle Zentren. Benda verwies darauf, dass auch Protokollverletzungen nach den Vorgaben im Statistischen Auswertungsplan (SAP) beurteilt würden, hätten solche doch durchaus auch Einfluss auf die Fehlerwahrscheinlichkeiten bis hin zur Fehleinschätzung des letztendlichen Nutzen-Risiko-Verhältnisses. Dann schaue man sich auch andere Prüfungen aus dem Haus an ... und das führe dann schon mal zur Versagung von Zulassungen oder auch zum Ruhen bereits erteilter Zulassungen. Auf die Bemerkung aus dem Auditorium, man habe mitgeteilt bekommen,

dass GCP-Inspektionen eigentlich ein zahloser Tiger seien, wusste Schwarz sehr gut zu kontern: Wir unterliegen der Gesetzgebung für Offizialdelikte, nicht dem Strafrecht. Strafrechtliche Verfolgung (z. B. bei Betrug in einer klinischen Prüfung) bedürfe eines Klägers (des Betroffenen). In diesem Punkt aber halte sich die pharmazeutische Industrie eher zurück. Dennoch, zusammenfassend meinte Schwarz, dass die sachgerechte Nachbearbeitung von GCP-Inspektionsbefunden in zunehmendem Fokus der Behörden stünden und fehlendes oder insuffizientes Follow-up seitens des Inspizierten behördliche Maßnahmen eskalieren ließen. Transparenz auf beiden Seiten würde jedoch Reibungsverluste minimieren.

Von der Antragstellung zum Zusatznutzen: Letzterer ist Teil der Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V. Durchgeführt vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Das Schreckgespenst der pharmazeutischen Industrie seit Inkrafttreten des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG). Um dieses Thema rankten sich Vorträge von Dr. Antje Behring, Referentin Arzneimittel beim G-BA, Berlin (**G-BA, was, wer und warum; AMNOG**), von Prof. Burkhard Sträter (**Grenzen der Bindungswirkung der Zulassung für den § 35a SGB V**) und Dr. Tobias Gantner, Leiter Market Access, Bayer HealthCare Deutschland (**Efficacy versus Effectiveness**). Behring erklärte die Zusammensetzung des G-BA, der Mehrheitsbeschlüsse fasse und deswegen drei unabhängige Vorsitzende habe. Im G-BA sitzen die Vertreter der Leistungserbringer (Ärzte, Zahnärzte, Psychotherapeuten und Krankenhäuser), der Leistungsträger (Krankenkassen) und Patientenvertreter. Der G-BA ist eine eigenständige juristische Person des öffentlichen Rechts unter der mittelbaren Rechtsaufsicht des Gesundheitsministeriums. Das AMNOG habe einen langen Namen, verkürzt heiße es „Kostendämpfungsgesetz“. Der G-BA bestimmt den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Sinne von Versorgung, Methoden, Programmen und Bewertungen. Der G-BA macht keine Verträge, keine Beiträge, keine Preise.

Der G-BA soll gemäß § 35a SGB V den Nutzen eines Arzneimittels bewerten. Nach der Zulassung, zur Vorbereitung von Preisverhandlungen, die wenn nicht erfolgreich abzuschließen, letztlich vor einem Schiedsgericht landen, dessen Spruch rückwirkend sei. Gönnen wir dem Leser eine Atempause, damit er die Aufgabe des G-BA vollumfänglich „genießen“ kann.

Gegenstand einer Zulassung sei der **Nutzen** eines Arzneimittels, so der Anwalt Sträter. Wo da die Bindungswirkung zum § 35a SGB V sei, erschließe sich ihm noch nicht so ganz. Behring, die G-BA-Referentin, stellte fest, dass Ziel und Zweck der Nutzenbewertung die Ermittlung des therapeutischen Wertes eines AM als Grundlage für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V sei, zur Beantwortung der Frage, welchen therapeutischen Wert ein AM habe bzw. unter welchen Voraussetzungen ein AM verordnet werden solle. Ist das nun nach Gantner von Bayer HealthCare Deutschland die Bewertung der Effectiveness (Wirksamkeit einer Therapie in der klinischen An-

wendung) oder der Efficiency (Nützlichkeit einer Therapie unter Kosten/Nutzen-Aspekten)?

Während die Zulassungsbehörde die Qualität, die Unbedenklichkeit und die Wirksamkeit eines einzelnen AM unabhängig von einem anderen AM beurteile, vergleiche der G-BA ein AM mit einem „vergleichbaren“ anderen AM, so Behring. Nach Meinung des G-BA muss zweckmäßig nicht unbedingt adäquat bedeuten und eine Vergleichstherapie kann durchaus auch aus einer anderen Wirkstoffklasse sein. Irgendwoher aus der Ebene der Festbetragsregelung kennt der aufmerksame Leser diese Argumentation schon.

Gantner, Arzt, Wirtschaftswissenschaftler und Philosoph, versuchte in einem brillanten Vortrag am Beispiel eines fiktiven neuen Medikaments im Vergleich zum Standardtherapeutikum, inzwischen generisch, eine Preisfindung zu konstruieren. Er setzte voraus, dass das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), welches quasi der verlängerte Arm des G-BA ist, einen beträchtlichen Zusatznutzen für dieses neue Medikament erkannt habe, es quasi keine Neben-, dafür aber Präventivwirkung habe, das gesamte Patientenkollektiv davon profitiere und die Substanz nur einmal wöchentlich einzunehmen sei. Welchen Mehrwert dürfe er da ansetzen? Die Vergleichstherapie, weil zwischenzeitlich generisch, habe heute einen generischen Herstellerabgabepreis (HAP) von 0,04 Euro, prä-generisch vor 15 Jahren inflationsbereinigt einen HAP von 0,56 EUR. Wo läge jetzt ein fairer Preis für die neue Therapie? Bei einem HAP von 0,05 EUR [A], bei 0,65 EUR [B] oder bei 1,00 EUR [C]?

Bei Weiterbehandlung des Patientenkollektivs mit dem Vergleichspräparat (HAP 0,04 EUR) betrüge der Kostenaufwand 0,00 Mio. EUR. Bei 100%iger Umstellung der Patienten wären die Mehrkosten (für den Kostenträger) bei Preis A 9,00 Mio., bei Preis B 570,00 Mio. EUR und bei Preis C 900,00 Mio. EUR. Nicht zu verwechseln: Der Zusatznutzen für den Einzelnen, die Kosteneinsparung für die Gesamtheit der Patienten (weniger Nebenwirkungen, weniger Folgeerkrankungen, weniger Fehlzeiten im Arbeitsprozess usw.) sind hier nicht berücksichtigt. Gantner machte recht deutlich, auf welch schwachen „Säulen“ der G-BA hier taktieren wird. Entgegensetzen konnte Behring dem nur: Was womit vergleichbar ist, welche Vergleichstherapie zweckmäßig sei, das bestimme der G-BA. Punkt.

Zurück in die Wirklichkeit: Ein **Zusatznutzen** kann sich nur aus einem Vergleich ergeben, ohne Vergleich gibt es nur den **Nutzen**, der wiederum bereits durch die Zulassung bestätigt ist. Laut G-BA ist die zweckmäßige Vergleichstherapie jene Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen eines neuen AM für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V verglichen wird (§ 2 AM-NutzenV). Alles klar?

Für ein AM, das nach dem G-BA-Beschluss keinen Zusatznutzen hat und keiner Festbetrags-Gruppe zugeordnet werden kann, ist ein Erstattungsbetrag zu vereinbaren, der nicht zu höheren Jahrestherapiekosten führt als die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (§ 130b Abs. 3 SGB V). Zu ergänzen ist, dass der patientenrelevante Nutzen einer zweckmäßigen Vergleichstherapie „bereits

durch den G-BA festgestellt“ sein muss. Wie soll das gehen, wenn der G-BA noch im Embryonalstadium ist? Das aber ficht den G-BA nicht an, der da großzügig die Beratung zum Design konfirmatorischer Studien anbietet, zur „zweckmäßigen Vergleichstherapie“. Anforderungsformulare sind schon bereitgestellt, die Beratung erfolge in der Regel innerhalb von 8 Wochen, so Behring, und alle Gespräche würden ausschließlich in deutscher Sprache geführt, beruhigenderweise für nur 4.000 EUR pro Gespräch.

Laut Sträter ergibt sich aber eine ganze Reihe von Fragen. Was passiert, wenn ein Unternehmer sich gleich für den bestehenden Festbetrag entscheidet. Wird dann der G-BA tätig? Was passiert, wenn der G-BA angefangen hat mit einer „Nutzenbewertung“ und der Unternehmer zu der Ansicht gelangt, dass er sein Produkt angesichts der schlechten Preisaussichten gleich gar nicht auf den Markt bringt? Den Einwand aus dem Auditorium, dass diese neue Situation ja nur für Deutschland Gültigkeit habe, verwarf Sträter vehement. Der Preis in Deutschland sei der Referenzpreis in 80 Ländern der Welt. In der Regel nimmt man den Preis und verhandelt dann, um wie viel Prozentpunkte der eigene Preis im Vergleich zum deutschen Preis gesenkt wird. Kann also ein Hersteller in Deutschland keinen Zusatznutzen nachweisen, sinkt der zum Zeitpunkt des Markteintritts vom Hersteller festgelegte Preis. Dass die Aktien des Unternehmens zeitgleich ebenfalls in den Keller rauschen, so Sträter, verstehe sich von selbst. Der § 35 a des SGB V habe also weitreichende internationale Wirkung, die zum heutigen Zeitpunkt noch unabsehbar seien. Auch sei damit zu rechnen, dass der Preis volumenbezogen ausfallen werde. Was dann mit dem Preis geschähe, wenn eine zweite Indikation beantragt werde, stehe in den Sternen. Und Gantner assistierte mit der Bemerkung, dass sich die Dauer eines Schiedsverfahrens ja auch schon mal über 5 Jahre hinziehen könne, Da aber der Schiedsspruch rückwirkend sei, müsse man auch noch entsprechende finanzielle Rückstellungen bilden.

Den direkten Beitrag zum Thema G-BA steuerte Sträter aus dem Westentascherl bei, er war nicht vorgesehen, aber für einen Sträter auch keine wirkliche Herausforderung. Eigentliches Thema von Sträter war der „**Durchblick durch den Registerdschungel**“.

Sowohl in Deutschland als auch in der EU gäbe es jede Menge Register, solche für Klinische Prüfungen und solche für AM-Zulassungen. Der Maßstab für Register zu Klinischen Studien liege aber nach wie vor unangefochten bei www.ClinicalTrials.gov, einem Service des amerikanischen Instituts für Gesundheit (NIH). Es umfasst ca. 115.000 Studien aus 180 Ländern, hat 50 Millionen Seiten und verzeichnet 65.000 Besucher – pro Tag. Keine Finanzierung durch Werbung. Für zugelassene AM dürfte der Meilenstein im EudraPharm-Register liegen. Ab 2012 soll ein neues EU-Register das Licht der Welt erblicken, gültig dann für alle Zulassungen in der EU. Für dieses „neue“ Register gäbe es schon einen Richtlinien-Moloch von 500 Seiten, es bliebe also abzuwarten, was daraus werde. Das BfArM hatte früher eine nette alte Datenbank (AMIS), nur für Deutschland. Dann habe man zig Millionen in den

Aufbau einer neuen Datenbank gesteckt, aber leider vergessen, eine Schnittstelle zu den Daten in der alten Datenbank zu generieren. Da wurde dann eben in Handarbeit jeder Datensatz in die neue Datenbank rein geklopft. So sähe effizientes Arbeiten aus, unkte Sträter sarkastisch.

ClinicalTrials.gov veröffentliche alle Studien, auch vor Zulassung, aber unter Wahrung von Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen im forschenden Wettbewerb. Der Eintrag ist freiwillig, jedoch gibt es keine ernst zu nehmende Publikation über eine Studie, wenn diese nicht in ClinicalTrials.gov veröffentlicht wurde.

Im EU-Register sollen Auszüge des Antrags auf eine klinische Studie (CTA) in vielen Details veröffentlicht werden. Da könne der Wettbewerber doch mal gleich nachschauen, vor welchen Baum der Mitstreiter bereits gelaufen sei, um dann diesen Weg nicht noch einmal zu beschreiten. Mit Dr. Hartmut Krafft vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Langen, entspann sich ein Dialog zur Frage, welche Angaben man denn nun wirklich in ein CTA schreiben müsse bzw. was man unter Wahrung der gesetzlich geforderten Transparenz weglassen könne. Laut Krafft habe die Bundesoberbehörde bereits registriert, dass sich hier eventuelle Schlupflöcher auftun und man sei dabei, diese zu stopfen. Das EU-Register veröffentliche bislang noch keine Studienergebnisse, dies werde erst in der Version 9 folgen, so Sträter.

Nach § 42 b, Abs. 1 AMG ist der pharmazeutische Unternehmer bei Klinischen Prüfungen meldepflichtig, also nicht bei IITs (Prüfer-initiierte klinische Studien). Es müssen alle Studien des Konzerns und aller Lizenznehmer mit Sitz in der EU gemeldet werden. Das gilt nur für konfirmatorische Studien. Die Meldefrist beträgt 6 Monate nach erfolgter Zulassung. Wo die Studie durchgeführt wurde, ist egal.

Für Generikahersteller dürfte wohl die Bioäquivalenzstudie als konfirmatorische Studie gelten. Jedenfalls konnte sich Sträter mit dem anwesenden Chefstatistiker des BfArM, Benda, darauf verständigen. Das Register fordert jedoch auch einen Link zu den konfirmatorischen Studien des Originalherstellers. Wie das möglich sein soll, darüber schweigt die Verordnung.

Nach § 42 b, Abs. 2 AMG muss bei Prüfungen mit bereits zugelassenem AM der Sponsor, also nicht der Unternehmer, melden. Ergo sind auch IITs betroffen. Gemeldet werden müssen nur klinische Prüfungen, keine nicht interventionellen Studien (NIS), im deutschen Sprachgebrauch auch landläufig den Anwendungsbeobachtungen gleichgesetzt. Die Meldefrist hier beträgt dann aber 12 Monate nach Ende der Studie (wann ist das eigentlich?). Die Regelung gilt nur, wenn mindestens ein Prüfzentrum in Deutschland war.

Adressat der Meldungen nach Abs. 1 ist die zuständige Bundesoberbehörde (BfArM oder PEI) zur Weiterleitung an die DIMDI Datenbank nach § 67 a Abs. 2 AMG.

Nach Abs. 2 sind nach Zulassung entsprechend Abs. 1 die Daten zur Verfügung zu stellen, das heißt, Meldung an die Bundesoberbehörde, die wiederum an das DIMDI weiterleitet.

Sträter empfahl, den Abschlussbericht gleich in Struktur und Inhalt dem Clinical Trial Report nach ICH E3 anzupassen und mit einer Synopsis nach § 13 Abs. 9 GCP-VO in deutscher und englischer Sprache zu bestücken. Der Bericht sollte auch die wesentlichen Prüfplanänderungen sowie Unterbrechungen und Abbrüche enthalten. Das ergäbe dann einen einzigen Bericht, in elektronischer Form, einfach hochzuladen auf die Homepage der Bundesoberbehörde. Womit wir wieder beim ersten roten Faden dieses Symposiums landen.

Der § 145 AMG regelt die Meldungen im Bestandsmarkt (alle klinischen Prüfungen, die vor dem 1. Januar 2011 begonnen wurden) Die Frist für diese Mammutaufgabe endet am 30. Juni 2012. Gemäß Satz 1 dieses Paragraphen umfasst die Meldepflicht jedoch nur Studien, die nach der 12. AMG-Novelle (6. August 2004, Umsetzung der GCP-Richtlinien in deutsches Recht) begonnen wurden. Da das AMG seinen Geltungsbereich nur in Deutschland hat, sind in den USA durchgeführte Studien davon nicht betroffen. Die USA weigere sich beharrlich, die GCP-Verordnung, also die für Deutschland gültige Rechtsnorm, anzuerkennen. Solange aber die USA keinen Antrag auf Aufnahme in die EU stellten, so Sträter ironisch, sei das rechtlich alles in trockenen Tüchern. Die anwesenden Behördenvertreter blickten da etwas skeptisch, Sträter aber bezog sich klar auf den Gesetzestext.

Den Abschlussvortrag hielt Dr. Hartmut Krafft vom PEI. Krafft ist der Koordinator des Projektes Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) und sprach über die VHP, über multinationale klinische Prüfungen in Europa und über die zukünftige Richtlinie zu klinischen Prüfungen, genannt Coordinated Assessment Procedure (CAP). Vor der Clinical Trials Directive (CTD) 2004 habe es für 15 Mitgliedstaaten im Bereich der klinischen Prüfung in der EU 15 verschiedene nationale Ansätze, Genehmigungen und Meldungen, Dokumentationsansätze, unterschiedliche Zeitfenster und Sprachen gegeben. Nach Implementierung der CTD 2004 arbeiten jetzt 15 von 27 Mitgliedstaaten mit identischen englischen Dokumenten wie IMPD, Protokoll, IB und SMPCs. Aber Bewertung, Behandlungsoptionen und -standards sowie Zeitrahmen nationaler Behörden seien immer noch unterschiedlich. Die VHP will hier helfen und offeriert Lösungsmöglichkeiten.

In Europa gibt es 4.000-5.000 Anträge für klinische Prüfungen pro Jahr. 75% davon sind auf ein einziges Land beschränkt. Die Hauptziele der VHP sind, nur noch ein elektronisches Antragsdokument an eine einzige Adresse, mit allgemein anerkannten Dokumenten (IB, IMPD, SMPC, Protokoll) einzureichen, tragbare Zeitrahmen für Behörden und Antragsteller festzumachen und die wissenschaftliche Diskussion zu harmonisieren.

Ein Antrag auf Unterstützung durch die VHP kann jederzeit mit Einreichung des kompletten Dossiers unter Nennung der betroffenen Länder/Behörden gestellt werden. Ob der Antrag akzeptiert wird und welche der benannten Länder mitmachen, wird innerhalb von fünf Arbeitstagen beschieden. Arbeitstage deshalb, weil die Erfahrung

zeigt, dass Anträge immer am Freitagabend eintröfen, erläuterte Krafft diese „Sonderregelung“. Alle anderen Zeitangaben seien Kalendertage. Die Bewertungsphase betrage maximal 60 Tage, der formale Bescheid durch die Behörden würde dann innerhalb von etwa 10 Tagen erfolgen, nach jeweiliger nationaler Einreichung binnen 20 Tagen nach VHP-Entscheid.

Das Verfahren sei ab einer Beteiligung von wenigstens drei Mitgliedstaaten möglich. 2009 gab es 15 VHP-Anträge, 2011 (bis zum Vortragstag) 60. Der durchschnittliche Zeitrahmen bis zur Genehmigung/Versagung betrug 50 Tage bei einer durchschnittlichen Beteiligung von sechs Mitgliedstaaten. 83% der Anträge kamen von kommerzieller Seite. 25 substantielle Nachträge wurden in durchschnittlich 20 Tagen genehmigt/versagt.

In der Zeit von März 2009 bis November 2011 wurden 74 Anträge positiv und vier negativ beschieden. 10 Anträge sind noch offen, vier Anträge wurden zurückgezogen und für weitere vier bestehen unterschiedliche Auffassungen innerhalb der Länder. Die Mehrzahl der Anträge betrifft Studien der Phase III. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die VHP ein effizientes Instrument sei.

Die neue Richtlinie für klinische Prüfungen wird noch eine Reihe von Problemen zu lösen haben, so Krafft, darunter auch Fragen, wie mit unterschiedlichen nationalen Bewertungen umgegangen werden solle. Eine „Coordinated Assessment Procedure“ (CAP) wird dem dezentralen Zulassungsverfahren nachempfunden sein. Es bewegt sich also etwas zum Guten hin, Harmonisierung bei der gegebenen europäischen Nationalstaatlichkeit ist aber nach wie vor ein Kampf gegen eine Hydra.

Bei der Fülle des Gebotenen könnte man dieses hervorragende Symposium retrospektiv auch mit: Arzneimittelentwicklung von **A-Z**, von **Alles** bis **Zuviel** betiteln. Und gerade deshalb dürfte das Auditorium die Veranstaltung erfüllt verlassen haben, bereits gespannt auf das **20. BVMA-Symposium** am **23. November 2012**. Weil es ein Jubiläum ist, hat der BVMA ein eindrucksvolles Vorabendprogramm vorgesehen. In der Bayerischen Staatsresidenz – einem mächtigen Gebäudekomplex in München, der dem bayerischen König dereinst als „Stadtwohnung“ diente. Heute finden dort üblicherweise Staatsempfänge und zwischen solchen museale Führungen statt, fürwahr ein festlicher Rahmen für ein zwanzigjähriges Jubiläum.



DR. MICHAEL TH. KRIS, MD
Clinical Research & Development
SWAT Specialist
Tel.: +49 89 29160902
E-Mail: dr.kris@sc-gmbh.de