

Fakten und Vergleiche für die rationale Therapie

IM BLICKPUNKT 119

EMA plant „adaptive Zulassungen“

THERAPIEKRITIK 121

Endovaskuläre Thrombektomie bei Schlaganfall – eine „Revolution“?

Intensivierte Blutdruckeinstellung gemäß SPRINT-Studie – wie und bei wem umsetzen?

LESER FRAGEN UND KOMMENTIEREN 124

Lutein, Zeaxanthin und Omega-3-Fettsäuren gegen altersbedingte Makuladegeneration?

▼Hämoglobin-Spray (GRANULOX) zur Behandlung chronischer Wunden?

NEBENWIRKUNGEN 125

UAW, die in Fachinformationen fehlen: Isotretinoin und erektile Dysfunktion, Atomoxetin und Dystonie

Subakut kutaner Lupus erythematoses durch PPI

Melatonin (CIRCADIN): Halluzinationen?

ea-t IM INTERNET

Erhebliche Störwirkungen unter Gyrasehemmern

STICHWORTVERZEICHNIS

ACCORD-Studie	122	Hämoglobin-Spray	125	Protonenpumpen-	
Alteplase	121	Hypertonie	122	hemmer	126
AMD	124	Isotretinoin	125	Schlaganfall,	
Antihypertensiva	122	Lebensmittel,		ischämischer	121
ARED-Studien	125	diätische	124	SCLE	126
Atomoxetin	125	Lupus erythematoses,		SPRINT-Studie	122
Blutdruckmessung	123	subakut kutaner	126	Stent-Retriever	122
Blutdruckzielwerte	122	Lutein	124	Surrogatendpunkte	120
CENTROVISION	125	Makuladegeneration	124	Thrombektomie,	
Dystonie	125	Melatonin	126	mechanische	121
EMA	119	Omega-3-Fettsäuren	124	Thrombolyse	121
erektile Dysfunktion	125	Orphan Drugs	120	Ulcus cruris venosum	125
GRANULOX	125	Patienteninteressen	119	Wunden, chronische	125
Gyrasehemmer	ea-t	Postmarketing-		Zeaxanthin	124
Halluzinationen	126	untersuchungen	120	Zulassung, adaptive	119

INN-Glossar -prazol: Die Weltgesundheitsorganisation WHO sieht für Ulkusmittel mit Benzimidazolstruktur (Protonenpumpenhemmer) die Endsilben **-prazol** vor. Sechs Abkömmlinge sind in Deutschland im Handel. Mit Abstand am häufigsten verordnet wird Pantop**prazol**, gefolgt von Ome**prazol**, Esome**prazol** und Lansop**prazol**, ferner Dextansop**prazol** und Rabep**prazol**. Um Verwechslungen zu vermeiden, sollen die Endsilben **-piprazol**, enthalten im Phenylpiperazin-Neuroleptikum Aripip**prazol** und mindestens sechs weiteren, nicht erhältlichen Abkömmlingen, nicht mehr für Neuroleptika vergeben werden.

▼ = Vorsicht: < 5 Jahre im Handel oder unter zusätzlicher Überwachung

Im Blickpunkt**EMA PLANT „ADAPTIVE ZULASSUNGEN“
... Deregulierung im Sinne der Pharmaindustrie
mit erhöhten Risiken für Patienten**

Man möchte meinen, die europäische Arzneimittelbehörde EMA habe die Patienten „entdeckt“. Sie will, dass diese rascher von neuen Arzneimitteln profitieren. Das ist zumindest das Hauptargument, mit dem sie die „adaptive“ Zulassung propagiert, eine Strategie, mit der Arzneimittel früher zugelassen werden sollen – dafür aber „scheibchenweise“ und mit geringerer Evidenz. Die EMA begründet ihr Vorhaben mit „Forderungen von Patienten, rasch Zugang zu erfolversprechenden Therapien zu erhalten, zunehmenden Erkenntnissen, die zu immer kleineren Behandlungsgruppen führen, stärker werdender Einflussnahme von Kostenträgern auf die Verfügbarkeit von Produkten und dem Druck von Pharmaindustrie bzw. Investoren, die Zukunftsfähigkeit der Arzneimittelentwicklung“ – also kostensparende Rahmenbedingungen – zu sichern.¹ Sie scheint somit von aktuellen Umstrukturierungen des Pharmamarktes und dem wachsenden Druck von Lobbyisten verschiedener Interessenlagen getrieben zu sein.

Bereits angesichts dieser Gemengelage dürfte der Patient nicht wirklich der Hauptadressat des adaptiven Zulassungskonzeptes sein, das programmatisch auch *Medicines Adaptive Pathways to Patients* (MAPPs) genannt wird. Ohne Zweifel ist die Pharmaindustrie der weitaus größere und mächtigere Profiteur einer raschen Zulassung und der wahre Adressat. Ihr verspricht die Behörde kürzere und weniger teure Studien, damit sich Investitionen rascher amortisieren.²

Von der beschleunigten Markteinführung neuer Arzneimittel erhofft sich die EMA zudem, **Barrieren für die Vermarktung neuer Arzneimittel herabsetzen** zu können, damit mehr Arzneimittel auf den Markt gelangen. Daraus folgt jedoch nicht zwangsläufig, dass die Entwicklung therapeutisch wichtiger Arzneimittel stimuliert wird,³ die Therapiefortschritte bringen. Im Gegenteil könnte gerade eine Me-too-Mentalität gefördert werden, die Kreativität und echte Innovationen erstickt, weil das Geld für Präparate in „sichere“ Märkte mit großen Umsatzerwartungen investiert wird, wie derzeit in viele Krebsmittel mit überwiegend marginalem Nutzen.⁴ Zudem kommen geringere Kosten für die Zulassung zwar den Interessen der Pharmaindustrie entgegen. Niedrigere Arzneimittelpreise sind dadurch aber nicht zu erwarten, denn die Preisvorstellungen von Pharmaherstellern orientieren sich nicht an Entwicklungs- und Herstellungskosten: Seit Jahrzehnten – und aktuell immer unverfrorener – verlangen Pharmafirmen finanziell das Maximum dessen, was der Markt hergibt (vgl. a-t 1983; Nr. 7: 61, 1993; Nr. 2: 21-2 und 2015; 46: 17-8).

Wie die EMA die **Strategie der adaptiven Zulassung** konkret umsetzen will, bleibt vage und wird bislang nahezu methodikfrei und widersprüchlich dargestellt. Im Prinzip läuft die Strategie auf zwei Szenarien hinaus: Eine frühe erste Zulassung auf geringer Datenbasis für eine kleine Subgruppe von

Patienten, die in der anschließenden Vermarktungsphase – abhängig vom weiteren Erkenntnisgewinn – auf größere Patientenpopulationen ausgeweitet werden kann. Alternativ soll eine frühe erste (eventuell „bedingte“) Zulassung möglich sein, beispielsweise auf der Basis von Surrogatkriterien. Nachfolgend gewonnene Daten können ggf. eine „volle“ Zulassung begründen.⁵

Auch hier sollten die zu erwartenden Reaktionen der Beteiligten bedacht werden: Erfolgt die Zulassung für eine begrenzte Subgruppe, kommt es unweigerlich zu Off-label-Gebrauch im Umfeld des Zulassungsgebietes. Dieser kann in einzelnen Bereichen die zulassungskonforme Verwendung sogar bei Weitem übersteigen.⁶ Auch ist – nach einer aktuellen Kohortenstudie – häufiger als bei zugelassenen Indikationen mit unerwünschten Wirkungen zu rechnen, vor allem wenn für die Mittel keine gute Evidenz besteht.⁷ Für Strategien, einen ausufernden Off-label-Gebrauch zu verhindern, fehlen rechtliche Voraussetzungen. Und wer kann und will diesen kontrollieren? Appelle dürften kaum genügen.⁸ Die schmale Datenbasis zu Nutzen und Risiken bei beschleunigter Zulassung soll sukzessive durch Postmarketinguntersuchungen erweitert werden, offenbar vorwiegend durch Register- oder Beobachtungsstudien, deren methodisch geringe Beweiskraft bekannt ist. So lassen Beobachtungsstudien unzuverlässige, bisweilen irreführende Ergebnisse erwarten.⁹ Sie können Erkenntnisse aus randomisierten Studien ergänzen, jedoch nicht ersetzen.³ Das Konzept krankt zudem an der bekannten Verzögerungstaktik von Firmen, erforderliche oder angeordnete Sicherheits- oder andere Postmarketingstudien nur schleppend durchzuführen.^{10,11} Hier könnten die Firmen durch Befristung der adaptiven Zulassung unter Druck gesetzt werden.

Sollte nach bereits erfolgter beschleunigter Zulassung eine randomisierte Studie erforderlich werden, stößt diese an Machbarkeitsgrenzen, etwa wenn Patienten die mit einer solchen Studie verbundene Zuteilung nach dem Zufallsprinzip nicht akzeptieren.^{8,10} Schließlich können sie sich das zu prüfende Arzneimittel bereits normal verordnen lassen.⁸ Ein nicht zu unterschätzender Vorbehalt ist zudem, dass Kosten der Studien zur Absicherung von Nutzen und Schaden, also letztlich Teilkosten der Zulassung, über Postmarketing-Beobachtungsstudien auf die Versichertengemeinschaft abgewälzt werden.

Wenn die EMA **Surrogatendpunkte** anstelle von patientenrelevanten klinischen Endpunkten im Rahmen von Zulassungen breiter akzeptieren will, werden Fehlentscheidungen gebahnt. Dies räumt die Behörde selbst ein. Eine vorgeschlagene Prüfung, welche Surrogatkriterien den tatsächlichen klinischen Effekt „annehmbar wahrscheinlich“ voraussagen können,² bleibt aber nebulös. Die bisherigen Erfahrungen mit solchen nicht validierten Endpunkten sind überwiegend negativ (vgl. a-t 2011; 42: 33-5).^{10,12-14} Auch ist es juristisch schwierig, ein auf Basis von Surrogaten oder anderen vorläufigen Daten (zu früh) zugelassenes Arzneimittel vom Markt zu ziehen, wenn später die erweiterte Beleglage auf nicht vertretbare Risiken hindeutet.^{3,12} Eine Marktrücknahme wegen fehlenden Nutzens ist auf der Basis der EU-Gesetzgebung nicht durchzusetzen. Die Befürworter des adaptiven Designs erwarten zwar die „Bereitschaft aller Beteiligten, Behandlungen einzustellen, wenn deren Wert letztlich nicht bestätigt werden kann.“¹¹ Nach bisherigen Erfahrungen erscheint jedoch dieses Prinzip Hoffnung im Konzept der adaptiven Zulassung unrealistisch.

Die **Geschwindigkeit der Marktzulassung** ist ein trügerisches Argument für die adaptive Zulassung. Sie lässt keine Rückschlüsse auf den tatsächlichen Nutzen für Patienten zu. Oft dienen Krebstherapeutika als Beispiel für die Notwendigkeit einer raschen Vermarktung, weil Tumorkrankheiten ein relativ enges Zeitfenster haben, in dem sie von einer Therapie profitieren könnten. Die Relevanz neuer Arzneimittel insgesamt, und von Onkologika im Speziellen, ist jedoch angesichts des selten relevanten Zusatznutzens und der meist nur geringen Verlängerung des Überlebens beschämend gering.⁴

Dass eine rasche Zulassung neuer Arzneimittel generell **vom Patienten gewünscht** wird und somit als wichtiger erachtet wird als die gründliche Prüfung vor der Zulassung, stellt die EMA ohne Belege als gegeben hin. Einzelzitate, z.B. eines „Patienten-Repräsentanten“¹, erachten wir als manipulativ und irreführend, vor allem wenn ein Firmensponsoring von Patientenorganisationen beziehungsweise deren Repräsentanten nicht ausgeschlossen ist. Zwingend wäre das Ergebnis eines unabhängigen durchgeführten repräsentativen Votums zu dieser Frage. Schließlich bedeutet gerade die beschleunigte Zulassung neuer Arzneimittel für Patienten **beträchtliche Unsicherheit in Bezug auf Nutzen und Verträglichkeit**. Hier tragen die Patienten die Hauptlast. Das räumen auch die Vordenker der adaptiven Zulassung ein: Eine erfolgreiche Vermarktung hänge auch von der „Bereitschaft von Patienten, Fachkreisen, Kostenträgern und Zulassungsbehörden ab, größere Unsicherheit zu akzeptieren“². Da erscheint es zynisch, wenn gleichzeitig vorgeschlagen wird, Produkthaftungsklagen während der frühen Vermarktungsperiode auszuschließen – mit der Begründung, dass Patienten und verordnende Ärzte in der Phase des kontinuierlichen Erkenntnisgewinns nach Erstzulassung „besonders realistisch“ über den Stand des Wissens bzw. des Nichtwissens informiert würden.² Aber wie soll diese Aufklärung garantiert und wie jeweils zeitnah über den Wissenszuwachs zu Nutzen und Schaden informiert werden? Und wer übernimmt die Haftung bei Gesundheitsschäden aufgrund einer unzureichenden Sicherheitsevaluation?⁸ Die Kosten trägt jedenfalls die Solidargemeinschaft. Es ist damit zu rechnen, dass Patienten durch Verlagerung der Evidenzgewinnung in die Postmarketingphase mehr Risiken ausgesetzt sind, bevor diese erkannt und Maßnahmen zur Risikoabwehr ergriffen werden oder das Arzneimittel im Fall nicht tolerierbarer Schädigung (hoffentlich) aus dem Handel gezogen wird.¹⁰ Die vielen Marktrücknahmen der vergangenen Jahre wegen schwerer unerwünschter Wirkungen, die trotz der relativ umfangreichen, jedoch gewiss nicht optimalen Prüfung bei regulärer Zulassung notwendig wurden, lassen keinen Raum für die Annahme, dass bei adaptiver Zulassung diese Situation günstiger sein könnte, im Gegenteil: In der frühen Phase des Lebenszyklus eines Arzneimittels werden erwünschte Effekte überschätzt, während unerwünschte Effekte unterschätzt werden.¹⁵

Dass eine weitere Zulassungsvariante überhaupt erforderlich ist, erscheint fraglich: Es gibt bereits **hinreichend viele beschleunigte Zulassungsverfahren** (z.B. bedingte Zulassung, Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen). Und Regelungen des Compassionate Use (Anwendung aus Mitgefühl) ermöglichen zudem die Therapie Schwerkranker außerhalb klinischer Studien mit Arzneimitteln, die noch nicht zugelassen sind. Auch für Orphan Drugs (Arzneimittel für seltene Leiden) gelten Sonderregelungen. Die Anforderungen an die Zulassung wurden 2000 drastisch verringert. Seitdem kommen auf der Basis kleiner und kurzer Studien bzw. Fallsammlungen unzureichend geprüfte Präparate auf den Markt, deren Nutzen und Risiken sich nur ungefähr abschätzen lassen. Dies gilt gerade auch für Krebsmittel, die zunehmend als Orphan Drug zugelassen werden. Gentechnologie beziehungsweise Gentests ermöglichen die Aufsplitterung von Indikationen in kleine Subgruppen und erlauben so – selbst bei verbreiteten Erkrankungen wie Brustkrebs – die erleichterte Zulassung als Orphan Drug. Hierzulande werden diese sogar der Nutzenbewertung durch IQWiG und G-BA entzogen und erhalten per Gesetz automatisch die positive Bewertung „Zusatznutzen“. Schnelligkeit ist zudem nachgewiesenermaßen eine riskante Strategie: Bei beschleunigt zugelassenen Arzneimitteln werden häufiger als bei konventionell zugelassenen Präparaten Nachbesserungen durch besondere Warnhinweise erforderlich.^{16,17}

Widersprüche im Konzept des adaptiven Designs irritieren. Der Eindruck, den die EMA auf ihren Internetseiten erweckt, dass diese Form der Zulassung vor allem für Arzneimittel gegen schwere Erkrankungen vorgesehen sei, für die bislang wirksame Therapien fehlen,¹⁸ steht im Gegensatz zu Publika-

Waren-
zeichen in
Österreich
und Schweiz
(Beispiele)

Alteplase:
ACTILYSE
(A, CH)

tionen des EMA-Vordenkers Hans-Georg EICHLER. Der Leitende Mediziner der Behörde und Koautoren – auch aus der Pharmaindustrie – stellen das adaptive Design als „das bevorzugte Verfahren der Zukunft“¹ heraus. Zwar spricht die EMA neuerdings nur noch von *adaptiver Strategie* (adaptive pathways), da es sich „nicht um eine neue regulatorische Methode“ handele.⁵ Die Strategie selbst, die auf rasche und kostensparende Vermarktung zielt, bleibt dabei aber die gleiche.

Die wesentlichen **Strategiepapiere**^{1,2} zur adaptiven Zulassung entstammen einer in den USA angesiedelten Denkfabrik, der *New Drug Development Paradigms Initiative* (NEWDIGS), an der EICHLER und andere Mitarbeiter aus Behörden sowie aus der Pharmaindustrie und anderen Institutionen mitwirken. Die von der Pharmaindustrie gesponserte Initiative¹⁰ ist an dem *Center for Biomedical Innovation des Massachusetts Institute of Technology* angesiedelt. Die sehr speziellen **Interessenkonflikte**, die sich ergeben, wenn Zulasser vereint mit Medikamentenproduzenten Strategien für Zulassungsverfahren entwickeln, werden in den Veröffentlichungen^{1,2} dieser Arbeitsgruppe allerdings nicht diskutiert. Unseres Erachtens ist insbesondere in strategischen regulatorischen Fragen eine strikte Trennung der Interessenssphären unabdingbar, um die unbeeinflusste Arbeit der Behörde zu gewährleisten. Auch vermissen wir **Transparenz**, sowohl was eine eindeutige und nachvollziehbare Beschreibung des adaptiven Verfahrens betrifft als auch dessen Durchführung. Im Rahmen der begonnenen Pilotprojekte sichert die EMA beteiligten Firmen Vertraulichkeit bei allen Diskussionen zu.²⁰ Ein juristischer Kommentar zu beschleunigten Zulassungen hält Transparenz für unabdingbar.³

■ Die europäische Arzneimittelbehörde EMA will mit adaptiven, „scheibchenweisen“, Zulassungen Arzneimittel mit geringerer Evidenz und dadurch rascher als beim üblichen Verfahren zulassen.

■ Erst nach der Markteinführung sollen weitere Daten erhoben werden, bis ggf. eine „volle“ Zulassung möglich ist.

■ Der Leitende Mediziner der EMA, Hans-Georg EICHLER, sieht in der adaptiven Zulassung das Verfahren der Zukunft. Damit würde die Behörde sich weiter von der Strategie entfernen, Zulassungen von bestmöglicher Evidenz, etwa aus randomisierten Studien, abhängig zu machen.

■ Die Grundlagen des adaptiven Konzepts wurden von Behördenmitarbeitern zusammen mit Firmenangehörigen ausgearbeitet. Hier sehen wir einen erheblichen Konflikt: Regulatorische Strategien müssen unseres Erachtens ohne Koautoren aus der Pharmaindustrie entwickelt werden.

■ Hauptprofiteur der Deregulierungsbestrebungen ist die pharmazeutische Industrie, die ihre Produkte rascher und mit weniger Kostenaufwand in den Handel bringen kann.

■ Verlierer ist der Patient. Der Nutzen adaptiv zugelassener Präparate ist bei Zulassung fraglich. Die Last durch spät bzw. nicht rechtzeitig erkannte Risiken wird steigen.

■ Eine regulatorische Notwendigkeit für das adaptive Verfahren sehen wir nicht. Es gibt bereits genügend Möglichkeiten der beschleunigten Zulassung sowie für kritisch Kranke die Regelungen des *Compassionate Use*.

■ Die adaptive Zulassung verstehen wir als Ausdruck des zunehmenden Einflusses der Pharmaindustrie auf Zulassungsbehörden. Sie bereitet den Weg für weitere Deregulierungen.

- EICHLER, H.G. et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 2015; **97**: 234-46
- EICHLER, H.G. et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 2012; **91**: 426-37
- GIBSON, S.G. LEMMENS, T.: Medical Law Review 2014; **22**: 200-20
- FOJO, T. et al.: JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg. 2014; **140**: 1225-36
- EMA: Adaptive pathways to patients: report on the initial experience of the pilot project; <http://www.a-turl.de/?k=laaz>
- PENALOZA, R.E. et al.: JAMA Intern. Med. 2013; **173**: 704-6
- EGUALE, T. et al.: JAMA Intern. Med., online publ. 2. Nov. 2015 (9 Seiten), doi: 10.1001/jamainternmed.2015.6058
- KLEIST, P.: Schweiz. Med. Forum 2012; **12**: 995-6
- YOUNG, S.S., KARR, A.: significance 2011:116-20
- HAI, ISDB u.a.: „Adaptive licensing“ or „adaptive pathways“: Deregulation under the guise of earlier access. Joint briefing paper, 16. Okt. 2015; <http://www.a-turl.de/?k=asun>

- LAW, M.R.: Health Policy 2014; **116**: 154-61
- PRASAD, V. et al.: JAMA Intern. Med. 2015; **175**: 1389-98
- THÜRMAN, P., LUDWIG, W.D. in GLAESKE, G. et al.: Innovationsreport 2015, Seite 7-9; <http://www.a-turl.de/?k=iebo>
- APOLONE, G. et al.: Br. J. Cancer 2005; **93**: 504-9
- MÜHLBAUER, B.: Frühere Zulassung von Arzneimitteln – Eine Gefahr für Patienten? IQWiG Herbstsymposium, Nov. 2015
- FRANK, C. et al.: Health Affairs 2014; **33**: 1453-9
- LEXCHIN, J.: Br. J. Clin. Pharmacol. 2014; **79**: 847-59
- EMA: Adaptive Pathways. Zugriff am 7. Dez. 2015; <http://www.a-turl.de/?k=reil>
- Center for Biomedical Innovation: Pressemitteilung vom 2. Juni 2011
- EMA: Questions and answers following the initial experience of the Adaptive Licensing Pilot project. 10. Sept. 2014; <http://www.a-turl.de/?k=hron>

arznei-telegramm® (Institut für Arzneimittelinformation),
Bergstr. 38 A, Wasserturm, D-12169 Berlin, Telefax: (0 30) 79 49 02 20,
E-Mail: redaktion@arznei-telegramm.de und vertrieb@arznei-telegramm.de
Im Internet: <http://www.arznei-telegramm.de>

Herausgeber: A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH,
HRB 24207B Amtsgericht Berlin-Charlottenburg

Redaktion: W. BECKER-BRÜSER, Arzt und Apotheker (verantwortl.),
U. BUCHHEISTER, Ärztin, J. HALBEKATH, Ärztin, A. HALM, Ärztin,
Dr. med. A. JUCHE, Prof. Dr. med. M. M. KOCHEN, Dr. med. A. von
MAXEN, Prof. Dr. med. I. MÜHLHAUSER, Dr. med. M. POHLMANN,
Prof. Dr. med. K. QUIRING, S. SCHENK, Ärztin, R. SIEWCZYNSKI, Arzt,
Dr. med. H. WILLE, Dr. rer. physiol. B. WIRTH

Erklärung zu potenziellen Interessenkonflikten siehe Impressum im Internet.

Das **arznei-telegramm® (a-t)** erscheint monatlich, Bezug im Jahresabonnement, Kündigung drei Monate zum Jahresende.

Das **a-t** wird ausschließlich über die Abonnements finanziert.

Jahresbezugspreis: Einzelpersonen print inkl. online: 55,80 €, nur print: 52,80 €, digital inkl. online: 50,30 €, Kombiabo (print plus digital inkl. online): 63 €.

Studenten (Nachweis erforderl.) print inkl. online: 40,20 €, nur print: 37,20 €, digital inkl. online: 34,60 €, Kombiabo (print plus digital inkl. online) 44,50 €.

Institutionen mit Mehrfachlesern print inkl. online (5 User): 111,60 €, nur print: 105,60 €, Preise digital und Kombiabo auf Anfrage.

Ausland: zzgl. 8 € Versand (print, Kombiabo).

Die im Heft angegebenen Internet-Adressen werden am Tag der Drucklegung auf Verfügbarkeit geprüft. Die gewählten Produktbezeichnungen sagen nichts über die Schutzrechte der Warenzeichen aus.

© 2015, A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH

